



**HAL**  
open science

# Développement de méthodes d'IRM avancées pour l'étude longitudinale de la Sclérose en Plaques

Gabriel Kocevar

► **To cite this version:**

Gabriel Kocevar. Développement de méthodes d'IRM avancées pour l'étude longitudinale de la Sclérose en Plaques. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon, 2017. Français. NNT : 2017LYSE1057 . tel-01577728

**HAL Id: tel-01577728**

**<https://theses.hal.science/tel-01577728>**

Submitted on 28 Aug 2017

**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.



N° d'ordre NNT : 2017LYSE1057

**THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON**  
opérée au sein de  
**l'Université Claude Bernard Lyon 1**

**École Doctorale ED205 - Interdisciplinaire Sciences Santé**

**Spécialité de doctorat :**  
**Recherche clinique, innovation technologique, santé publique**

Soutenue publiquement le 20 mars 2017, par :  
**Gabriel Kocevar**

---

# **Développement de Méthodes d'IRM Avancées pour l'Etude Longitudinale de la Sclérose en Plaques**

---

Devant le jury composé de :

<b>Thiran Jean-Philippe</b> <i>Professeur, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne</i>	Rapporteur
<b>Constans Jean-Marc</b> <i>Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université de Picardie</i>	Rapporteur
<b>Cotton François</b> <i>Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université de Lyon</i>	Examineur
<b>Durand-Dubief Françoise</b> <i>Praticien Hospitalier, Hospices Civils de Lyon</i>	Examinatrice
<b>Maucort-Boulch Delphine</b> <i>Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier, Université de Lyon</i>	Examinatrice
<b>Delon-Martin Chantal</b> <i>Directrice de Recherches INSERM, Université Grenoble Alpes</i>	Examinatrice
<b>Guttmann Charles R. G.</b> <i>Professeur Associé, Harvard University, Boston</i>	Examineur
<b>Sappey-Marinier Dominique</b> <i>Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier, Université de Lyon</i>	Directeur de thèse



# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

## **Président de l'Université**

Président du Conseil Académique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire

Vice-président de la Commission Recherche

Directrice Générale des Services

**M. le Pr. F. FLEURY**

M. le Pr. H. BEN HADID

M. le Pr. D. REVEL

M. le Pr. P. CHEVALIER

M. F. VALLÉE

Mme D. MARCHAND

## ***COMPOSANTES SANTE***

Faculté de Médecine Lyon Est - Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles  
Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en  
Biologie Humaine

M. le Pr. G.RODE

Mme la Pr. C. BURILLON

M. le Pr. D. BOURGEOIS

Mme la Pr. C. VINCIGUERRA

M. X. PERROT

Mme la Pr. A-M. SCHOTT

## ***COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE***

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et  
Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Institut de Science Financière et d'Assurances

M. F. DE MARCHI

M. le Pr. F. THEVENARD

Mme C. FELIX

M. H. HAMMOURI

M. le Pr. S. AKKOUCHE

M. le Pr. G. TOMANOV

M. le Pr. H. BEN HADID

M. le Pr. J-C PLENET

M. Y.VANPOULLE

M. B. GUIDERDONI

M. le Pr. E.PERRIN

M. G. PIGNAULT

M. le Pr. C. VITON

M. le Pr. A. MOUGNIOTTE

M. N. LEBOISNE





# Remerciements

Je remercie très sincèrement les Professeurs Jean-Philippe Thiran et Jean-Marc Constans d'avoir accepté de rapporter ce manuscrit.

Je remercie l'ensemble des membres du jury d'avoir accepté de juger ce travail de thèse : Pr. Jean-Philippe Thiran, Pr. Jean-Marc Constans, Pr. François Cotton, Dr. Françoise Durand-Dubief, Dr. Delphine Maucourt-Boulch, Dr. Chantal Delon-Martin, Dr. Charles Guttmann, Dr. Dominique Sappey-Marinier.

Je remercie le docteur Dominique Sappey-Marinier de m'avoir accueilli dans son groupe pour y effectuer un stage de Master, puis d'avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse. Ses conseils, sa disponibilité et son soutien durant ces quatre années m'ont permis de mener ce travail dans les meilleures conditions.

Je remercie Isabelle Magnin et Olivier Beuf, directeurs successifs du laboratoire CREATIS, ainsi que les responsables de l'équipe 6 "Imagerie Cérébrale" Dominique Sappey-Marinier et Norbert Nighoghossian de m'avoir accueillis au sein du laboratoire.

Je remercie les membres de l'équipe "Imagerie Cérébrale" et plus particulièrement Françoise Durand-Dubief, François Cotton, Salem Hannoun, David Rousseau et Carole Frindel pour tous les échanges constructifs que nous avons eus durant ces quatre années.

Je remercie M. Gerard Gimenez, directeur du CERMEP-Imagerie du Vivant, d'avoir accepté de m'héberger durant ces quatre années. Je tiens également à remercier Jamila Lagha, assistante de direction du CERMEP, pour son aide précieuse tout au long de cette thèse et particulièrement lors de l'élaboration d'un protocole de recherche et de sa soumission au comité de protection des personnes. Je remercie également Danielle Ibarolla et Franck Lambertson pour leur aide lors de la mise au point du protocole d'acquisition IRM.

Je remercie les Professeurs Sandra Vukusic et Loïc Boussel d'avoir accepté de faire partie de mon comité de suivi de thèse et pour les conseils pertinents qu'ils m'ont donnés à cette occasion.

Je remercie Professeurs Corine Augier et docteur Jean-Michel Benoit, responsables des enseignements de "Bases de physique pour les sciences et vies de la Terre"

pour leur accueil au sein de cette équipe pédagogique durant ces trois années.

Je remercie Salem Hannoun et Claudio Stamile et Adrian Ion-Margineanu pour ces trois années à travailler ensemble. Plus que des collègues, vous êtes de vrais amis.

Je remercie Ilaria Suprano et Matthieu Colom pour leur soutien quotidien.

Merci aux collègues du B13 Marlène Wiart, Monica Sigovan, Elisa Cuccione, Violaine Hubert et Hugo Rositi pour tous ces repas et discussions partagés au cours de ces trois années.

Je remercie infiniment ma famille et mes parents qui m'ont toujours encouragé à aller le plus loin possible.

Un grand merci à mes amis et en particulier Nicolas, Maud, Laura et Morgane pour leur soutien, leur présence et leurs encouragements tout au long de cette thèse.

# Résumé

La sclérose en plaques (SEP) est la première cause de handicap d'origine non-traumatique chez l'adulte jeune. Bien que les phénomènes inflammatoires et de démyélinisation qui la caractérisent soient de mieux en mieux identifiés, son étiologie reste inconnue.

Si l'IRM conventionnelle est l'outil de référence pour le diagnostic et le suivi thérapeutique de la SEP, les mesures qui en dérivent, comme la charge lésionnelle, ne restent que modérément corrélées avec l'état clinique du patient. De plus, un suivi longitudinal est nécessaire pour mieux caractériser l'histoire naturelle de la maladie. Afin de mieux caractériser les phénomènes pathologiques de la SEP, nous avons développé les techniques d'IRM avancées pour l'analyse de données longitudinales à court et long terme.

Dans une première étude longitudinale hebdomadaire, nous développons les techniques de spectroscopie par résonance magnétique et d'IRM de diffusion pour l'analyse des lésions de substance blanche (SB) en cours de formation. Cette étude a montré la sensibilité des métriques de diffusion à détecter les processus inflammatoires et démyélinisants initiaux de la formation d'une lésion de substance blanche (diminution de la fraction d'anisotropie et augmentation de la diffusivité moyenne). La présence de ces processus est confirmée par des concentrations de Choline élevées durant tout le suivi. Enfin, différents profils de variation de la concentration du myo-Inositol ont été observés, montrant que ce métabolite présente une bonne sensibilité à la détection des phénomènes inflammatoires et de démyélinisation de la lésion.

Dans une seconde étude longitudinale à plus long terme (examens espacés de 6 mois à 1 an) nous développons des techniques d'atlas pour mesurer les changements de la diffusivité dans les faisceaux de substance blanche. Cette étude a montré une atteinte de tous les faisceaux de SB, et en particulier du corps calleux. L'analyse longitudinale a montré une diminution des valeurs de fraction d'anisotropie et une augmentation de la diffusivité radiale avec la durée de la maladie, dans quasiment tous les faisceaux, montrant une atteinte généralisée de la substance blanche. De plus, nous montrons que les patients PP présentent une progression plus rapide de ces processus pathologiques, probablement lié à l'aspect neurodégénératif de cette forme.

Enfin, la mise en oeuvre de la théorie des graphes pour l'analyse des réseaux de SB a permis de mettre en évidence de nombreuses altérations des métriques de connectivité. On observe une diminution générale de la densité du réseau cérébral,

résultant des dommages tissulaires. L'observation d'une augmentation de l'assortativité dans les formes progressives est probablement en lien avec les mécanismes neurodégénératifs. Enfin, l'augmentation de la transivité dans la forme rémittente, reflète les phénomènes compensatoires. L'analyse longitudinale de ces métriques de connectivité montre une diminution de la densité avec la durée de la maladie, traduisant l'accumulation d'altérations dans la SB, comme le confirme sa corrélation avec l'EDSS.

En conclusion, ces techniques avancées d'IRM apportent une meilleure sensibilité pour la caractérisation des altérations pathologiques et de leur évolution dans les différentes formes cliniques de SEP.

# Table des matières

Résumé	vii
Table des matières	xi
Table des figures	xv
Liste des symboles et abréviations	xvii
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>I Etat de l'art</b>	<b>5</b>
<b>1 L'Imagerie par Résonance Magnétique</b>	<b>7</b>
1 De la Résonance Magnétique Nucléaire à l'IRM . . . . .	8
1.1 La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) . . . . .	8
1.2 Le Système IRM Clinique . . . . .	10
1.3 Les Principales Séquences d'IRM Conventiionnelle . . . . .	11
2 La Spectroscopie par Résonance Magnétique . . . . .	15
2.1 Les Principes Physiques . . . . .	15
2.2 Les Séquences d'Acquisition Cliniques . . . . .	17
2.3 La Quantification des Métabolites . . . . .	18
3 L'IRM de Diffusion . . . . .	22
3.1 Le Phénomène Physique . . . . .	22
3.2 Les Séquences d'Acquisition . . . . .	24
3.3 Le Tenseur de Diffusion (DTI) . . . . .	25
3.4 Les Applications Cliniques de l'IRM de Diffusion . . . . .	29
<b>2 La Sclérose En Plaques</b>	<b>31</b>
1 Introduction . . . . .	32
2 Épidémiologie . . . . .	32
2.1 Distribution Mondiale de la SEP . . . . .	32
2.2 Épidémiologie de la SEP En France . . . . .	33
3 Physiopathologie . . . . .	34
4 Histoire Naturelle de la Maladie . . . . .	35
5 Diagnostic . . . . .	37

5.1	Diagnostic Différentiel . . . . .	38
5.2	Apports de l'IRM Conventionnelle . . . . .	38
6	Traitements Médicamenteux de la Maladie . . . . .	41
6.1	Traitement des Poussées . . . . .	41
6.2	Traitement de Fond . . . . .	41
7	Conclusion . . . . .	41
<b>3</b>	<b>Problématique de la Thèse</b>	<b>43</b>

## **II Analyse de Lésions Actives par Spectroscopie et IRM de Diffusion 45**

1	Introduction . . . . .	48
2	Méthodes . . . . .	49
2.1	Population . . . . .	49
2.2	Protocole d'Acquisition . . . . .	50
2.3	Traitement des Données . . . . .	51
2.4	Analyses Statistiques . . . . .	51
3	Résultats . . . . .	52
4	Discussion . . . . .	55
5	Conclusion . . . . .	58

## **III Nouvelles Techniques d'Analyse de la Diffusivité Cérébrale 61**

<b>1</b>	<b>Etude méthodologique : la diffusion à haute résolution angulaire</b>	<b>63</b>
1	Les Méthodes de Reconstruction des Images . . . . .	64
1.1	Le Kurtosis . . . . .	65
1.2	Les modèles multi-tenseurs . . . . .	67
1.3	Les modèles non-paramétriques . . . . .	69
2	Optimisation d'un Protocole de Diffusion à Haute Résolution Spatiale et Angulaire . . . . .	73
2.1	Optimisation sur Fantôme Numérique de Diffusion . . . . .	74
2.2	Acquisition de Données Réelles . . . . .	77
2.3	Conclusion . . . . .	78
<b>2</b>	<b>Analyse des faisceaux de substance blanche par un modèle anatomique d'atlas</b>	<b>81</b>
1	Introduction . . . . .	82
2	Matériel et Méthodes . . . . .	83
3	Etude Transversale . . . . .	90
3.1	Résultats . . . . .	90
3.2	Discussion . . . . .	95
4	Etude Longitudinale . . . . .	96
4.1	Métriques de Diffusion dans le Corps Calleux . . . . .	96
4.2	Métriques de Diffusion dans les Faisceaux de Substance Blanche	112

5	Conclusion . . . . .	125
<b>3</b>	<b>Analyse de la connectivité structurelle par la théorie des graphes</b>	<b>127</b>
1	Introduction . . . . .	128
2	La Théorie des Graphes . . . . .	128
	2.1 La Connectivité Cérébrale . . . . .	129
	2.2 Mesures des Propriétés des Graphes . . . . .	130
	2.3 Notion d'Architecture du Réseau . . . . .	135
	2.4 Optimisation des Paramètres . . . . .	136
3	Etude Transversale . . . . .	144
	3.1 Matériel et Méthodes . . . . .	144
	3.2 Résultats . . . . .	147
	3.3 Discussion . . . . .	164
4	Etude Longitudinale . . . . .	166
	4.1 Matériel et Méthodes . . . . .	166
	4.2 Résultats . . . . .	170
	4.3 Discussion . . . . .	173
5	Conclusion . . . . .	174
	<b>Conclusion</b>	<b>177</b>
	<b>Perspectives</b>	<b>181</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>198</b>
	<b>Annexes</b>	<b>198</b>
	<b>Résultats des Comparaisons des Métriques de Diffusion dans les Fais- ceaux de Substance Blanche Entre les Différentes Formes de SEP</b>	<b>199</b>
	<i>Curriculum Vitae</i>	<b>207</b>
	<b>Publications et Communications</b>	<b>209</b>





# Table des figures

<b>I Etat de l'Art</b>	<b>7</b>
<b>1 L'Imagerie par Résonance Magnétique</b>	<b>8</b>
1.1 Aimantations longitudinale et transverse . . . . .	9
1.2 Chronogramme d'une séquence d'écho de spin . . . . .	11
1.3 Pondération en écho de spin . . . . .	13
1.4 Chronogramme d'une séquence d'écho de gradient . . . . .	14
1.5 Pondération en écho de gradient . . . . .	14
1.6 Passage du domaine temporel au fréquentiel par transformée de Fourier	16
1.7 Le phénomène de diffusion . . . . .	23
1.8 Chronogramme de la séquence PGSE . . . . .	24
1.9 Ellipsoïde de diffusion . . . . .	27
<b>2 La Sclérose En Plaques</b>	<b>32</b>
2.1 Répartitions européenne et mondiale des niveaux de risques de SEP .	33
2.2 Incidence de la SEP en France entre 2001 et 2007 . . . . .	34
2.3 Représentation schématique de l'évolution temporelle de la maladie .	37
2.4 Lésions de Substance blanche en 3D T1-Gd et 3D T2-FLAIR . . . . .	40
<b>II Analyse de Lésions Actives par Spectroscopie et IRM de Diffusion</b>	<b>47</b>
1.1 Résultats chez le patient 1 . . . . .	53
1.2 Résultats chez le patient 2 . . . . .	54
1.3 Résultats chez le patient 3 . . . . .	55
<b>III Nouvelles Techniques d'Analyse de la Diffusivité Cérébrale</b>	<b>63</b>
<b>2 Analyse des Techniques de Diffusion à Haute Résolution Angulaire</b>	<b>64</b>
1.1 Structures complexes de fibres de substance blanche . . . . .	65
1.2 Les cellules composant le système nerveux central . . . . .	66
1.3 Représentation de la dODF et la fODF dans deux régions de SB . . .	70
1.4 La technique "Diffusion Spectrum Imaging" . . . . .	71

1.5	La technique "Q-Ball Imaging" . . . . .	72
1.6	La technique de déconvolution sphérique . . . . .	73
1.7	Fantômes numériques de diffusion . . . . .	74
1.8	Les différents échantillonnages de l'espace des $\mathbf{q}$ . . . . .	74
1.9	Résultats sur fantômes numériques . . . . .	76
1.10	Représentation des ODF générées à partir des différents protocoles d'acquisition . . . . .	78

## **2 Analyse des faisceaux de substance blanche par un modèle anatomique d'atlas 82**

2.1	Illustration du découpage du corps calleux . . . . .	86
2.2	Représentation des faisceaux de SB de l'atlas IIT . . . . .	87
2.3	Optimisation du seuil appliqué à l'atlas . . . . .	88
2.4	Métriques de diffusion dans le Corps Calleux . . . . .	90
2.5	Fraction d'anisotropie dans les faisceaux de substance blanche . . . . .	93
2.6	Evolution de la FA dans le corps calleux avec la durée de la maladie . . . . .	98
2.7	Différences de FA dans les 4 formes de la maladie dans le corps calleux. . . . .	99
2.8	Evolutions de AD dans CC1 pour chaque forme clinique . . . . .	101
2.9	Evolution de AD dans le corps calleux avec la durée de la maladie . . . . .	102
2.10	Différences de FA dans les 4 formes de la maladie dans le corps calleux. . . . .	103
2.11	Evolution de RD dans le corps calleux avec la durée de la maladie . . . . .	105
2.12	Evolutions de RD dans CC1 pour chaque forme clinique . . . . .	105
2.13	Différences de RD dans les 4 formes de la maladie dans le corps calleux. . . . .	106
2.14	Evolution de MD dans le corps calleux avec la durée de la maladie . . . . .	108
2.15	Evolutions de MD dans CC1 pour chaque forme clinique . . . . .	109
2.16	Différences de MD dans les 4 formes de la maladie dans le corps calleux. . . . .	110
2.17	Evolution de la FA dans le SLF avec la durée de la maladie . . . . .	113
2.18	Différences de FA dans les 4 formes de la maladie dans les faisceaux de substance blanche. . . . .	114
2.19	Evolutions de AD dans les faisceaux de SB pour chaque forme clinique. . . . .	116
2.20	Différences de AD dans les 4 formes de la maladie dans les faisceaux de substance blanche. . . . .	116
2.21	Evolution de la RD dans le SLF avec la durée de la maladie . . . . .	118
2.22	Evolutions de RD dans les faisceaux de SB pour chaque forme clinique. . . . .	119
2.23	Différences de RD dans les 4 formes de la maladie dans les faisceaux de substance blanche. . . . .	119
2.24	Evolution de la MD dans le SLF avec la durée de la maladie . . . . .	121
2.25	Evolutions de MD dans les faisceaux de SB pour chaque forme clinique. . . . .	121
2.26	Différences de MD dans les 4 formes de la maladie dans les faisceaux de substance blanche. . . . .	122

## **3 Analyse de la connectivité structurelle par la théorie des graphes 128**

3.1	Les trois connectivité cérébrales . . . . .	130
3.2	Graphes aléatoires et réguliers . . . . .	136

3.3	Etapes de la génération d'un graphe de connectivité structurelle cérébrale . . . . .	139
3.4	Densité du graphe en fonction du nombre de fibres de tractographie .	140
3.5	Optimisation du seuil de binarisation des matrices de connectivité . .	141
3.6	Représentations surfaciques des trois atlas de substance grise étudiés	142
3.7	Valeurs des métriques de connectivité globale en fonction de l'atlas .	142
3.8	Optimisation du nombre de fibres de tractographie pour générer les matrices d'adjascence . . . . .	147
3.9	Optimisation du seuil de binarisation des matrices d'adjascence . . .	148
3.10	Comparaison des métriques globales de connectivité structurelle dans les différents groupes de patients . . . . .	151
3.11	Coefficient de réorganisation topologique pour le degré . . . . .	152
3.12	Régions où le degré diffère entre les groupes de patients . . . . .	153
3.13	Coefficient de réorganisation topologique pour la "betweenness centrality" . . . . .	155
3.14	Régions où la "betweenness centrality" diffère entre les groupes de patients . . . . .	156
3.15	Coefficient de réorganisation topologique pour le coefficient de clustering	158
3.16	Régions où le coefficient de clustering diffère entre les groupes de patients . . . . .	159
3.17	Coefficient de réorganisation topologique pour l'efficacité locale . . . .	161
3.18	Régions où l'efficacité locale diffère entre les groupes de patients . . .	162
3.19	Segmentation de la substance grise sous-corticale . . . . .	168
3.20	Effet de la durée de la maladie sur la Densité du réseau cérébral . . .	172
3.21	Différences des métriques globales dans les 4 formes de la maladie. . .	172



# Liste des symboles et abréviations

## Lettres latines

$\vec{s}$	Moment cinétique de spin
$B_0$	Champ magnétique permanent
$M_z$	Aimantation longitudinale
$M_{xy}$	Aimantation transverse

## Lettres grecques

$\vec{\mu}$	Moment magnétique de spin
$\gamma$	Rapport Gyromagnétique
$\vec{\omega}$	Pulsation de Larmor
$\vec{\nu}$	Fréquence de Larmor
$\rho$	Densité de Protons
$\delta$	Durée du gradient de diffusion
$\Delta$	Temps entre les deux gradients de diffusion
$\lambda_{1,2,3}$	Valeurs propres du tenseur de diffusion
$\vec{\epsilon}_{1,2,3}$	Vecteur propres du tenseur de diffusion

## Abréviations

<i>SEP</i>	Sclérose En Plaques
<i>IRM</i>	Imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire
<i>SRM</i>	Spectroscopie par Résonance Magnétique Nucléaire
<i>RMN</i>	Résonance Magnétique Nucléaire
<i>RF</i>	Radio-Fréquence
<i>TE</i>	Temps d'Écho
<i>TR</i>	Temps de Répétition
<i>LCS</i>	Liquide Cérébro-Spinal
<i>SG</i>	Substance Grise
<i>SB</i>	Substance Blanche
<i>FID</i>	Mouvement de Précession Libre (Free Induction Decay)
<i>NAA</i>	N-Acétyl Aspartate
<i>Cho</i>	Choline

---

<i>Cr</i>	Créatine
<i>Lac</i>	Lactate
<i>mI</i>	Myo-Inositol
<i>Glu</i>	Glutamate
<i>Gln</i>	Glutamine
<i>DTI</i>	Imagerie du tenseur de diffusion (Diffusion Tensor Imaging)
<i>AD</i>	Diffusivité Axiale
<i>RD</i>	Diffusivité Radiale
<i>MD</i>	Diffusivité Moyenne
<i>FA</i>	Fraction d'Anisotropie
<i>CIS</i>	Syndrome Clinique Isolé
<i>RR</i>	Rémittent avec Rechute
<i>SP</i>	Secondairement Progressif
<i>PP</i>	Progressif d'Emblée
<i>SBAN</i>	Substance Blanche d'Apparence Normale
<i>BHE</i>	Barrière Hémato-Encéphalique
<i>ODF</i>	Fonction de Distribution des Orientations
<i>EDSS</i>	Extended Disability Status Scale
<i>MSFC</i>	Multiple Sclerosis Functional Composite

# Introduction

Maladie chronique du système nerveux central, la sclérose en plaques (SEP) est la première cause de handicap d'origine non-traumatique chez l'adulte jeune. Bien que les phénomènes inflammatoires et de démyélinisation qui la caractérisent soient de mieux en mieux identifiés, son étiologie reste inconnue. Généralement, le premier signe de la maladie s'exprime sous la forme d'un syndrome clinique isolé qui évolue vers une forme rémittente. Chez un patient sur quatre, la maladie commence d'emblée par une forme progressive. L'évolution des patients rémittents vers une forme secondairement progressive survient généralement après une période comprise entre 10 et 20 ans. Du fait de la variabilité de l'évolution de chaque patient et de la durée de l'histoire naturelle de la maladie, la mise en place d'un traitement reste difficile et ne permet que de traiter les symptômes ou de ralentir l'évolution de la maladie sans pouvoir la guérir.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est aujourd'hui l'outil de référence pour le diagnostic de la maladie ainsi que pour le suivi des patients au cours de l'évolution de cette dernière. En particulier, les séquences pondérées en T1 (avec et sans injection d'agent de contraste) et en T2 permettent d'identifier et de caractériser les lésions de substance blanche et de mesurer la charge lésionnelle d'une part, et l'atrophie cérébrale d'autre part. Cependant, ces mesures ne sont que modérément corrélées à l'état clinique du patient, et en particulier à son handicap. De plus, ces techniques n'offrent que peu d'informations quant aux mécanismes physiopathologiques sous-jacents. L'emploi de techniques d'imagerie avancées comme la spectroscopie par résonance magnétique (SRM) et l'IRM de diffusion offre la perspective d'une meilleure compréhension de ces mécanismes et pourrait à terme permettre une meilleure prédiction de l'évolution clinique du patient.

Dans ce travail, nous exploiterons la sensibilité et la spécificité de ces techniques d'IRM avancées afin de caractériser les altérations pathologiques de la maladie aussi bien d'un point de vue métabolique avec une quantification des métabolites et de



---

leur évolution durant les premières semaines suivant la formation d'une lésion de substance blanche, qu'au niveau de structurel, par l'emploi de méthodes classiques d'IRM de diffusion par la mesure des paramètres de diffusivité dans les lésions et dans les principaux faisceaux de substance blanche. Enfin, l'emploi de la théorie des graphes, permettra de caractériser la connectivité structurelle cérébrale chez les patients SEP.

Ce manuscrit est structuré en trois parties principales. La première partie présente l'état de l'art méthodologique et clinique du sujet traité, conduisant à la problématique de la thèse. Dans la seconde partie, nous présentons une première application clinique consistant dans le suivi hebdomadaire par IRM multiparamétrique (spectroscopie et diffusion) de lésions actives de SEP. Enfin, dans la troisième partie, nous présentons les développements et l'application de méthodes en IRM de diffusion, permettant de caractériser la connectivité structurelle cérébrale des patients SEP selon leur forme clinique.

Le premier chapitre de l'état de l'art est consacré à l'IRM. Dans ce chapitre, nous rappelons dans un premier temps les mécanismes physiques à l'origine de la résonance magnétique nucléaire (RMN) permettant la génération des images. Nous présentons également ici les systèmes IRM cliniques ainsi que les principales séquences d'imagerie utilisées en IRM conventionnelle.

Puis, nous nous intéressons à la SRM. A nouveau, nous commençons par rappeler les mécanismes physiques à l'origine de cette technique ainsi que les principales séquences d'acquisitions. Nous nous intéressons ensuite aux méthodes de quantification des métabolites dans le domaine temporel et fréquentiel. Cet état de l'art de la SRM est conclu par présentation des différents métabolites détectables en clinique ainsi que leur utilité dans le diagnostic et la caractérisation des pathologies cérébrales.

Enfin, nous présentons le phénomène de diffusion ainsi que le principe de la séquence d'IRM de diffusion. Suivra un exposé de la principale technique d'IRM de diffusion : le tenseur de diffusion. Cette technique permet d'une part de générer des cartes paramétriques caractérisant l'architecture tissulaire et d'autre part de reconstruire par tractographie, les fibres de faisceaux de substance blanche à partir des principales direction de diffusion. Nous concluons cette partie par une présentation des principales applications cliniques de cette technique dans l'étude des pathologies du système nerveux central.

Le second chapitre de l'état de l'art est consacré à la SEP. Dans ce chapitre, les

---

différents aspects de la maladie sont rappelés. L'exposé débute par l'épidémiologie mondiale pour s'axer ensuite sur l'exemple de la France. Puis, des éléments de physiopathologie sont rappelés. Enfin les aspects cliniques sont présentés, en commençant par l'histoire naturelle de la maladie et la description des différents phénotypes cliniques. Ensuite, les outils et les méthodes de diagnostic ainsi que les traitements de fond et symptomatiques sont présentés.

Enfin, dans un dernier chapitre, cet état de l'art est mis en perspective afin d'identifier les limites des connaissances actuelles et des techniques employées pour comprendre les phénomènes physiopathologiques survenant dans la sclérose en plaques. Ce chapitre permet d'identifier la problématique à laquelle nous tentons de répondre dans ce travail.

La seconde partie de ce travail est entièrement consacrée à l'étude de lésions actives chez des patients atteints d'une forme rémittente de SEP grâce à un suivi hebdomadaire par IRM multiparamétrique. Dans cette étude, nous suivons cinq patients présentant une lésion active nouvellement formée par la mesure des métriques dérivées de l'IRM de diffusion et par la quantification des métabolites obtenue par SRM.

La troisième partie de ce travail présente l'étude des techniques avancées d'IRM de diffusion permettant la caractérisation de la connectivité cérébrale. Dans un premier chapitre, nous présentons tout d'abord les différentes méthodes de reconstructions des images de diffusion et notamment celles permettant de générer la tractographie des fibres de substance blanche. Puis, nous présentons les résultats d'une méthode d'optimisation d'un protocole d'IRM de diffusion à haute résolution spatiale et angulaire permettant de résoudre les structures complexes de fibres de substance blanche.

Le second chapitre de cette étude sera consacré à l'analyse des métriques dérivées du tenseur de diffusion dans les principaux faisceaux de la substance blanche cérébrale avec l'avancée de la maladie. Ces métriques sont d'abord comparées entre les quatre phénotypes cliniques de SEP, puis l'évolution de ces métriques avec la durée de la maladie sera analysée grâce à un suivi de 5 à 10 ans.

Enfin, dans un troisième chapitre, nous présentons l'application de la théorie des graphes aux données d'IRM de diffusion utilisées au premier chapitre pour caractériser les quatre phénotypes cliniques de la maladie et étudier leur évolution longitudinale.



# I Etat de l'art

---



# Chapitre 1

---

## L'Imagerie par Résonance Magnétique

---

### Sommaire

---

<b>1</b>	<b>De la Résonance Magnétique Nucléaire à l'IRM . . . . .</b>	<b>8</b>
1.1	La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) . . . . .	8
1.2	Le Système IRM Clinique . . . . .	10
1.3	Les Principales Séquences d'IRM Conventiennelle . . . . .	11
<b>2</b>	<b>La Spectroscopie par Résonance Magnétique . . . . .</b>	<b>15</b>
2.1	Les Principes Physiques . . . . .	15
2.2	Les Séquences d'Acquisition Cliniques . . . . .	17
2.3	La Quantification des Métabolites . . . . .	18
<b>3</b>	<b>L'IRM de Diffusion . . . . .</b>	<b>22</b>
3.1	Le Phénomène Physique . . . . .	22
3.2	Les Séquences d'Acquisition . . . . .	24
3.3	Le Tenseur de Diffusion (DTI) . . . . .	25
3.4	Les Applications Cliniques de l'IRM de Diffusion . . . . .	29

---

# 1 De la Résonance Magnétique Nucléaire à l'IRM

## 1.1 La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les noyaux atomiques composant la matière peuvent être dans deux états de spin différents : ils peuvent avoir un spin nul, c'est le cas de tous les atomes composés d'un nombre pair de protons et de neutrons (ex :  $^{12}\text{C}$ ,  $^{16}\text{O}$ , ...), ou un spin non-nul (entier ou demi-entier).

Les noyaux atomiques possédant un spin non nul présentent un moment cinétique  $\vec{s}$ , dépendant de la valeur du spin :

$$\|\vec{s}\| = \sqrt{s(s+1)} * \hbar, \quad (1.1)$$

où  $\vec{s}$  est le moment cinétique dipolaire,  $s$  le spin, et  $\hbar$  la constante de Plank normalisée ( $\hbar = \frac{h}{2\pi}$ ;  $h = 6,626.10^{-34} \text{ m}^2.kg.s^{-1}$ ).

Ce moment cinétique entraîne l'apparition d'un moment magnétique de spin  $\vec{\mu}$  :

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{s} \quad (1.2)$$

où  $\gamma$  est le rapport gyromagnétique de l'élément considéré ( $\gamma = 42,58 \text{ MHz}.T^{-1}$  pour le noyau d'hydrogène). Placés dans un champ magnétique externe, ces moments magnétiques interagissent et s'alignent avec la direction du champ magnétique. Cet alignement des moments magnétiques avec le champ extérieur (noté  $\vec{B}_0$ ) a pour effet de créer une aimantation  $\vec{M}$  telle que :

$$\vec{M} = \frac{\sum \vec{\mu}}{dV} \quad (1.3)$$

Les moments magnétiques  $\vec{\mu}$  dans le champ  $\vec{B}_0$  statique créent des boucles de courant entraînant un phénomène de précession  $\vec{\omega}$

$$\vec{\omega} = -\gamma \vec{B}_0 \quad (1.4)$$

où  $\|\vec{\omega}\| = \omega = 2\pi\nu$  est appelée pulsation de Larmor et  $\nu$  la fréquence de Larmor (dans le cas de l'Hydrogène,  $\nu = 42,58 \text{ MHz}$  pour  $B_0 = 1 \text{ T}$ ), caractérisant le phénomène de précession engendré par  $\vec{B}_0$ .

Sous l'effet d'une stimulation par une onde de radiofréquence, à une fréquence très proche de celle de Larmor, il est possible de perturber l'aimantation créée par le champ  $\vec{B}_0$ . Cette perturbation entraîne le passage des noyaux de leur état d'énergie

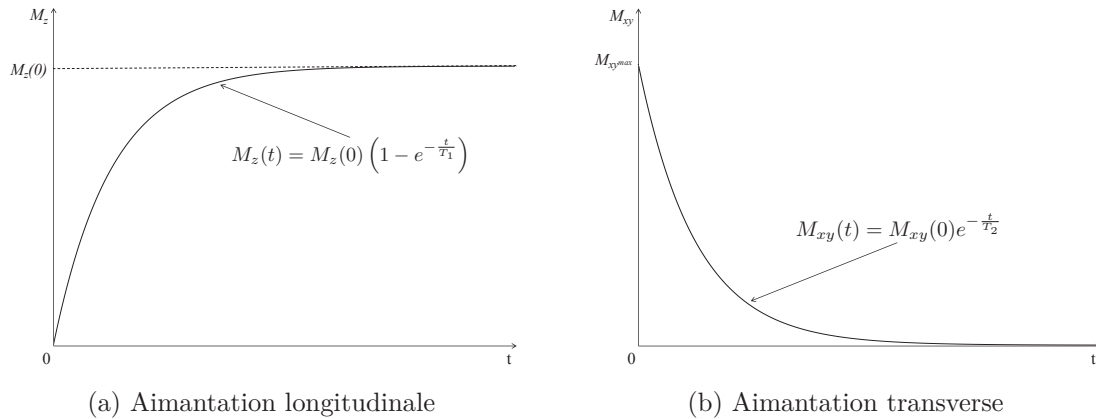


FIGURE 1.1 – Evolution temporelle de l'aimantation longitudinale (a) et transverse (b) après excitation.

fondamental à un niveau supérieur, ce phénomène est appelé résonance. Spontanément, les noyaux retrouvent leur état d'énergie fondamental par l'émission d'une onde de radiofréquence qui sera le signal RMN. Ce phénomène correspond à la relaxation magnétique nucléaire et peut être décomposé en deux composantes, la relaxation spin-milieu et la relaxation spin-spin.

**La relaxation spin-milieu** ou relaxation longitudinale, correspond à la repousse de l'aimantation suivant l'axe  $z$ . Elle permet de décrire l'évolution temporelle de l'aimantation longitudinale  $M_z$  (équation (1.5)) via une constante  $T_1$  qui dépend de la mobilité de la molécule étudiée dans son environnement. La Figure 1.1(a) présente l'évolution temporelle de  $M_z$ .

$$M_z(t) = M_z(0) \left( 1 - e^{-\frac{t}{T_1}} \right) \quad (1.5)$$

**La relaxation spin-spin** ou relaxation transverse, permet de mettre en évidence l'évolution de l'aimantation transverse (comprise dans le plan  $xy$ ) modélisée par l'équation (1.6). L'étude de cette aimantation fait apparaître une nouvelle constante de temps  $T_2$ , elle aussi dépendante du tissu observé. La figure 1.1(b) présente l'évolution temporelle de l'aimantation transverse.

$$M_{xy} = M_{xy}(0) e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (1.6)$$



## 1.2 Le Système IRM Clinique

Tous les modèles de systèmes IRM présentent la même configuration. Schématiquement, on peut considérer qu'une IRM est constituée de quatre éléments principaux :

Une bobine parcourue par un courant continu, constitue un aimant assurant la création du champ magnétique permanent  $\vec{B}_0$ . Ce champ doit avoir pour caractéristiques d'être constant et homogène. Le fait de devoir placer le patient à l'intérieur de cette bobine impose un diamètre minimum rendant difficile l'homogénéisation du champ. De plus, plus le champ délivré sera intense, plus les phénomènes d'échauffement liés à l'effet Joule seront importants. La solution a donc été d'exploiter les propriétés de supraconductivité que présentent certains matériaux comme le NbTi à basse température ( $< 10 K$ ). Grâce à l'emploi de ces matériaux supraconducteurs, il est aujourd'hui possible de créer des champs de plusieurs Teslas sans dégagement de chaleur.

Bien que l'augmentation du champ magnétique permanent et l'emploi de matériaux supraconducteurs aient permis un gain certain dans l'intensité et l'homogénéité de ce dernier, il est impossible d'obtenir un champ parfaitement homogène. Afin d'affiner cette homogénéisation, on emploie ce qu'on appelle des "shims" ; il en existe deux types : les shims passifs qui sont des cales ferromagnétiques permettant une homogénéisation "grossière" en fonction de l'environnement de l'IRM et les shims actifs qui sont des bobines le plus souvent elles aussi supraconductrices permettant de corriger ces inhomogénéités de champ induites par la présence du patient.

L'antenne, permet de générer les ondes de radiofréquences excitatrices permettant de générer le signal RMN. Ces antennes sont généralement émettrices et réceptrices elles permettent donc également de capter le signal RMN émis.

Enfin, trois gradients permettent de coder les trois dimensions de l'espace. Le premier gradient, le gradient  $G_z$  ou gradient de coupe qui permet de sélectionner la coupe lue. Le gradient  $G_y$  ou gradient de phase, permet de coder dans la coupe, les lignes lues. Enfin, le gradient  $G_x$  ou gradient de lecture placé pendant l'acquisition du signal permet de coder les colonnes sélectionnées par  $G_z$  et  $G_y$ .

### 1.3 Les Principales Séquences d'IRM Conventionnelle

Bien que de nombreuses séquences d'acquisition aient été développées, elles reposent essentiellement sur deux séquences de base : les séquences d'écho de spin et les séquences d'écho de gradient.

Historiquement, les premières à faire leur apparition ont été les séquences d'écho de spin [Hahn (1950), Carr and Purcell (1954)]. Elles se caractérisent par la succession de deux impulsions de radiofréquence (RF), une première de  $90^\circ$  permet de créer le phénomène de résonance puis, à la moitié du temps d'écho (TE), une impulsion de rephasage de  $180^\circ$  permet de compenser les déphasages de spin dus aux inhomogénéités de champ. À la fin de chaque temps de répétition (TR), une ligne de l'espace des phases a été enregistrée. La figure 1.2 représente le chronogramme d'une séquence d'écho de spin.

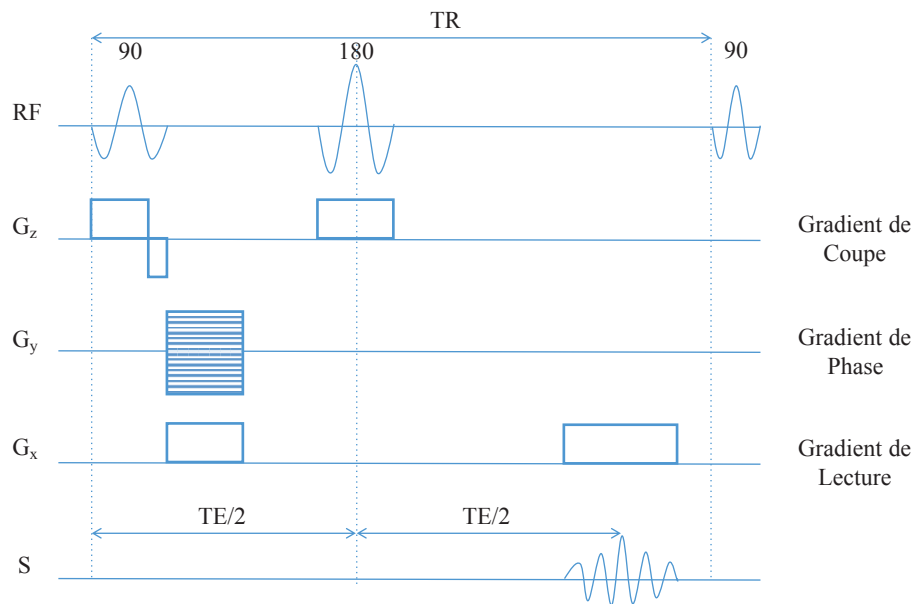


FIGURE 1.2 – Chronogramme d'une séquence d'écho de spin. TR : Temps de répétition correspond au temps entre deux répétitions de la séquence (donc entre l'acquisition de deux lignes), TE est le temps d'écho qui est le temps entre la première impulsion  $90^\circ$  et l'apparition de l'écho.

Deux paramètres permettent d'adapter ces séquences en fonction des besoins en contraste et pondération, il s'agit du TR et du TE. Le TR étant le temps entre deux excitations, plus il sera long, plus l'aimantation longitudinale aura eu le temps de repousser. Le TE quant à lui est le temps entre l'excitation et la lecture du signal.

Ainsi, plus le TR sera court, plus il y a de contraste entre deux tissus de T1 différents : l'image sera pondérée en T1. Inversement, si le TR est long, les aimantations longitudinales des différents tissus auront toutes repoussées, éliminant le contraste T1. Si le TE est suffisamment long, les tissus ayant différents T2 seront alors plus contrastés : l'image sera pondérée en T2. Enfin, avec un TR long et un TE court, l'image sera pondérée en densité de protons. La figure 1.3 résume les trois types de pondérations obtenus en fonction des valeurs de TE et TR appliquées.

Des exemples de temps caractéristiques de tissus cérébraux ainsi que la fraction d'eau qui les composent sont donnés dans le tableau 1.1.

Tissu	$T_1$	$T_2$	$\%H_2O$
Liquide Cérébro Spinal	2400	160	97
Substance Grise	900	100	80
Substance Blanche	780	90	72
Graisse	260	80	0

TABLE 1.1 – Exemples de temps  $T_1$  et  $T_2$  et de pourcentage en eau ( $\%H_2O$ ) de tissus cérébraux à 1,5T. les temps sont donnés en *ms*. LCS : Liquide Cérébro-Spinal, SG : Substance Grise, SB : Substance Blanche.

Comme le temps d'acquisition est directement proportionnel au TR, ce type de séquence sera plus adapté à l'acquisition d'images pondérées en T1. En effet, bien que l'impulsion de  $180^\circ$  permette d'obtenir des images pondérées en T2, l'emploi de TR long rend l'acquisition des images T2 longue et on lui préférera souvent des techniques plus rapides, comme l'écho de gradient.

La principale différence entre les séquences d'écho de gradient et les séquences d'écho de spin est l'origine de l'écho mesuré. En effet, dans les séquences d'écho de gradient, l'écho n'est plus généré par une impulsion RF, mais par un gradient de lecture bipolaire. L'absence de déphasage par une impulsion RF à  $180^\circ$  comme en écho de spin, ne permet plus de corriger les inhomogénéités de champ. L'aimantation transversale ne diminue alors plus avec un temps caractéristique  $T_2$  mais  $T_2^*$ . La conséquence directe est l'impossibilité d'obtenir des images strictement pondérées en  $T_2$  et que les images seront plus sensibles aux artefacts de sensibilité magnétique. Pour compenser ce phénomène, il sera nécessaire d'utiliser les TE les plus courts possibles.

La seconde principale différence est que l'angle de l'impulsion excitatrice peut prendre

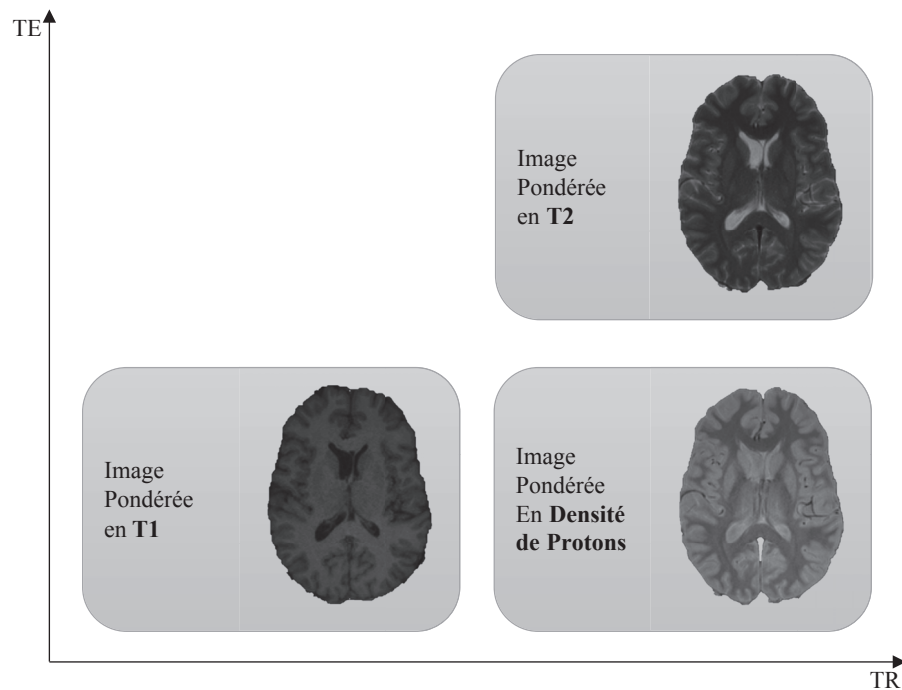


FIGURE 1.3 – Effet des temps d'écho et de répétition sur la pondération des images acquises avec une séquence d'écho de spin.

des valeurs différentes (souvent inférieure) de  $90^\circ$ . Ceci aura pour principal effet de ne pas basculer totalement l'aimantation et il persistera une aimantation résiduelle selon  $M_z$ . Une conséquence directe est que l'aimantation retrouvera son état d'équilibre plus rapidement et l'emploi de TR plus courts sera donc permise, résultant en un temps d'acquisition réduit (le fait que la valeur du T1 en état d'équilibre (steady state) pourra être acquise permet une optimisation du temps d'acquisition). La séquence d'écho de gradient de base est détaillée sous forme de chronogramme dans la figure 1.4.

En résumé, les séquences d'écho de spin seront moins sensibles aux inhomogénéités de champ ce qui implique un TE plus élevé qu'en écho de gradient. L'excitation avec une impulsion à  $90^\circ$  annulant la magnétisation longitudinale, le TR devra être plus élevé qu'en écho de gradient, d'où un temps d'acquisition plus long. Les séquences d'écho de gradient quant à elles, sont sensibles aux inhomogénéités de champ et aux effets de susceptibilité magnétiques mais ne nécessitant qu'une seule impulsion sélective inférieure à  $90^\circ$  permettra d'utiliser des TR bien inférieurs à ceux employés en écho de spin et le temps d'acquisition sera significativement réduit. Les avantages et inconvénients respectifs des deux techniques ont donné lieu à l'ap-

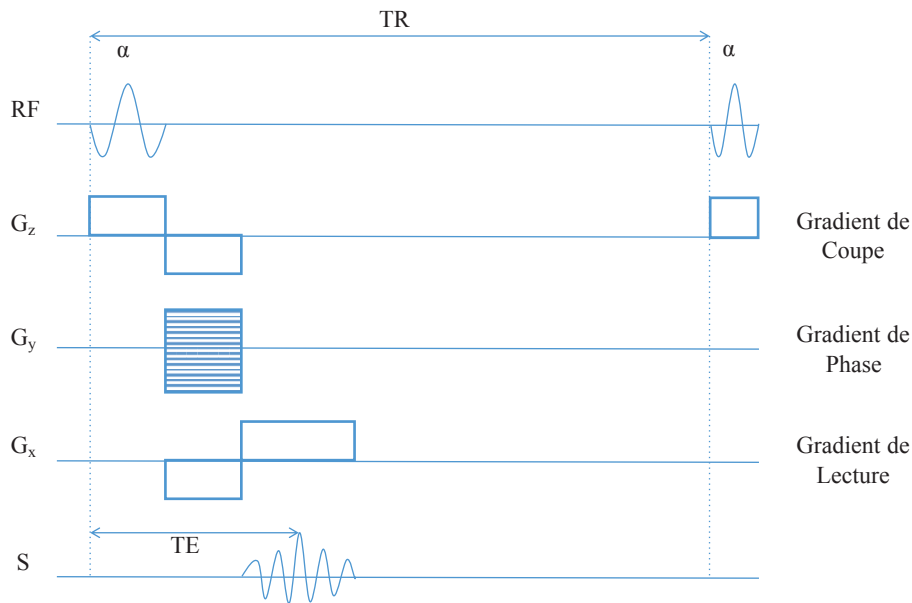


FIGURE 1.4 – Chronogramme d'une séquence d'écho de gradient.  $TR$  : Temps de répétition correspond au temps entre deux répétitions de la séquence (donc entre l'acquisition de deux lignes),  $TE$  est le temps d'écho qui est le temps entre la première impulsion de radiofréquence et l'apparition de l'écho.

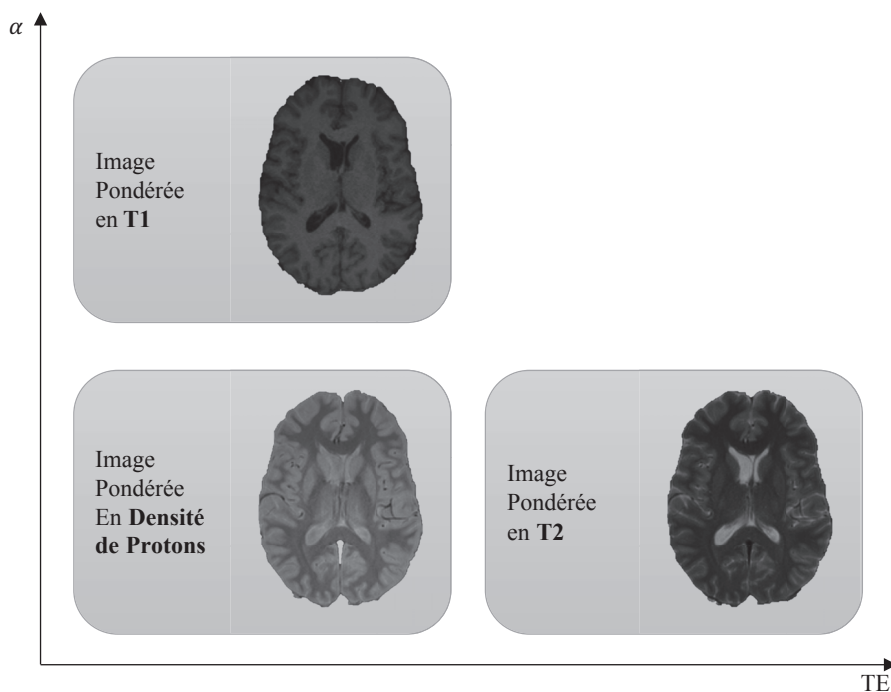


FIGURE 1.5 – Effet du temps d'écho et de la valeur de l'angle  $\alpha$  de l'impulsion excitatrice sur la pondération des images acquises avec une séquence d'écho de gradient.

partition de nouvelles techniques, dérivant soit de l'écho de spin, soit de l'écho de gradient, soit d'un couplage des deux techniques.

## 2 La Spectroscopie par Résonance Magnétique

L'IRM conventionnelle ne permet pas toujours une approche quantitative des modifications physiologiques observées. De plus, avant même qu'une modification ne puisse être détectée par l'IRM conventionnelle, de nombreuses modifications biochimiques ont pu s'opérer dans l'environnement tissulaire. L'observation de ces modifications pourrait aussi permettre un diagnostic plus précoce de la maladie et ainsi une meilleure prise en charge du patient.

Parmi ces techniques avancées qui se proposent de compléter les limitations de l'IRM conventionnelle, la SRM permet de mesurer les concentrations des différents métabolites présents dans les tissus observés.

### 2.1 Les Principes Physiques

L'acquisition de spectres par résonance magnétique ne nécessite pas de matériel supplémentaire à celui nécessaire à l'imagerie anatomique et peut donc comme pour cette dernière être acquise en exploitant les propriétés de résonance nucléaire de différents atomes ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ...). Cependant, du fait de l'abondance des atomes d'hydrogène comparée à celle des autres atomes, les principales applications cliniques restent concentrées sur la spectroscopie du proton.

Dans le cas de la spectroscopie du proton, sous l'effet du champ magnétique magnétique permanent ( $\vec{B}_0$ ), les moments magnétiques nucléaires des protons s'alignent suivant le champ magnétique. L'application d'une impulsion de radiofréquence va perturber cet organisation. Spontanément, le système reviendra dans son état d'équilibre, le champ magnétique  $\vec{B}_0$  étant toujours appliqué, l'équilibre correspond donc à l'alignement des moments magnétiques avec ce dernier. Ce retour à l'équilibre s'accompagne de la libération de l'énergie fournie au système lors de l'excitation par la radiofréquence. Le signal ainsi créé est ce qu'on appelle le signal de précession libre ou Free Induction Decay (FID). La fréquence de cette FID dépend de l'environnement chimique du proton l'émettant. Une opération mathématique permet ensuite de facilement obtenir un spectre : par transformée de Fourier, qui s'exprime de la

manière suivante :

$$F[f(\nu)] = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int f(t)e^{-i\nu t} d\mu(t). \quad (1.7)$$

Avec  $f(t)$  la fonction représentant la FID et  $f(\nu)$  la fonction représentant le spectre.

La Figure 1.6 présente l'effet de la transformée de Fourier sur une FID, obtenue sur un cerveau humain.

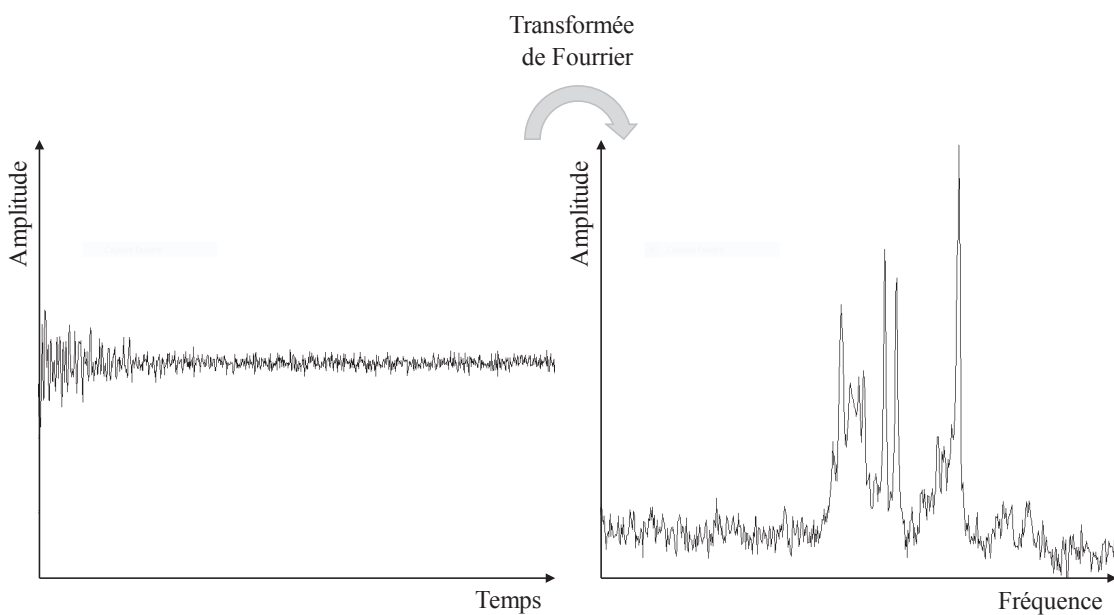


FIGURE 1.6 – Passage du domaine temporel (FID) au domaine fréquentiel (Spectre) par transformée de Fourier.

Comme la fréquence de résonance (en Hz) des métabolites est dépendante du champ magnétique, on a alors défini la notion de déplacement chimique qui est indépendant de l'intensité du champ  $\vec{B}_0$ . Le déplacement chimique  $\delta$  est défini de la manière suivante :

$$\delta = \frac{\nu_L - \nu_{ref}}{2\pi\gamma B_0} * 10^6, \quad (1.8)$$

avec  $\nu_{ref}$  la fréquence en Hz du tétraméthylsilane (qui sert de référence en SRM),  $\nu_L$  est la fréquence de résonance du métabolite étudié,  $\gamma$  est le rapport gyromagnétique et  $B_0$  est le champ permanent.

## 2.2 Les Séquences d'Acquisition Cliniques

### Les séquences de suppression du signal de l'eau

Du fait de sa très grande concentration dans le cerveau (110M de proton dans l'eau), le signal généré par les protons de l'eau masque totalement celui des métabolites (qui ont une concentration de l'ordre de 0,5 à 10 mM) que l'on souhaite observer. C'est ce qui fut à l'origine d'un des plus gros obstacles de la SRM du proton. Pour pallier à ce problème, il est nécessaire d'appliquer une séquence qui saturera le signal de l'eau avant l'acquisition du signal.

La séquence de suppression du signal de l'eau la plus utilisée est la séquence "chemical shift selective excitation" (CHESS) [Haase *et al.* (1985)]. Cette technique consiste à appliquer trois impulsions RF 90° sélectives en fréquence ainsi que un ou plusieurs gradients déphaseurs dans les trois directions de l'espace, permettant ainsi de détruire le signal de l'eau sans altérer celui des métabolites.

### Les séquences de localisation

Une fois le signal de l'eau saturé, il faut sélectionner la région d'intérêt à l'aide d'une séquence de localisation dont il existe deux principaux types.

**Les séquences d'acquisition par écho stimulé : Stimulated Echo Acquisition Mode (STEAM)** [Frahm *et al.* (1987)] consistent en l'émission de trois impulsions RF de 90° pour sélectionner le volume d'intérêt. Le temps entre la première et la seconde impulsion RF et entre la troisième et l'écho, correspond à la moitié du TE, alors que le temps entre la seconde et la troisième impulsion RF, correspond au temps de mélange. Ce type de séquences permet l'acquisition de spectres en employant des TE courts et permettra donc de mesurer les concentrations de métabolites ayant un T2 court.

**Les séquences PRESS : Point RESolved Spectroscopy** [Bottomley (1987)] consistent en l'émission d'une impulsion RF 90°, suivie de deux impulsions 180° pour sélectionner le volume d'intérêt. Ce type de séquence impose un TE plus long que les séquences STEAM. En revanche, il sera plus difficile de visualiser les métabolites ayant un T2 faible. Le point fort de cette technique est qu'elle permet d'obtenir un rapport signal sur bruit deux fois supérieur à celui obtenu grâce aux séquences STEAM.



## 2.3 La Quantification des Métabolites

### 2.3.1 Les Méthodes de Quantifications des Métabolites

Plusieurs méthodes permettant d'estimer les concentrations des métabolites grâce à la spectroscopie RMN ont été développées. Ces méthodes reposent sur une quantification soit dans le domaine temporel (à partir de la FID) soit dans le domaine fréquentiel (à partir du spectre) [Poullet *et al.* (2008)].

#### Méthodes de quantification dans le domaine temporel

Parmi les méthodes de quantification dans le domaine temporel, on distingue deux classes de méthodes : les méthodes interactives et les méthodes non-interactives.

Les méthodes interactives sont des méthodes itératives qui visent à réduire l'écart entre un modèle théorique et les données, le plus souvent en employant des techniques d'optimisation dites locales. Certaines de ces méthodes interactives utilisent une base de métabolites, c'est par exemple le cas de AQSES [Poullet *et al.* (2007)] et QUEST [Ratiney *et al.* (2005)]. Cette base de métabolites peut être soit obtenue par l'acquisition de spectres *in-vitro*, soit simulée grâce à des algorithmes employant le formalisme de la mécanique quantique, dont les deux principaux sont GAMMA [Smith *et al.* (1994)] et NMRScope [Graveron-Demilly *et al.* (1993)]. D'autres en revanche n'utilisent pas de base de métabolites, comme par exemple VARPRO [van der Veen *et al.* (1988)] et AMARES [Vanhamme *et al.* (1997)]. Ces méthodes exploitent des informations directement fournies par l'utilisateur comme la localisation des résonances d'intérêt.

Les méthodes non-interactives sont des méthodes basées soit sur le principe de la prédiction linéaire, soit sur le principe de la théorie de l'espace d'état (comme les méthodes basées sur la décomposition en valeurs singulières de Hankel ou HSVD). Ces méthodes ne permettent pas d'apporter d'information *a priori* ce qui les rend peu adaptées à la quantification métabolique pour les acquisitions à TE courts. De plus, ces méthodes ne sont pas adaptées au traitement de signaux contenant des résonance à décroissances rapides comme celles des macro-molécules. Enfin, l'impossibilité d'apporter de l'information *a priori* ne permet pas une estimation robuste de la ligne de base. Toutes ces limitations rendent ces techniques peu adaptées à l'étude *in-vivo* des métabolites cérébraux.

## Méthodes de quantification dans le domaine fréquentiel

Les méthodes de quantification métabolique dans le domaine fréquentiel visent à mesurer l'amplitude sous le pic de résonance des métabolites étudiés.

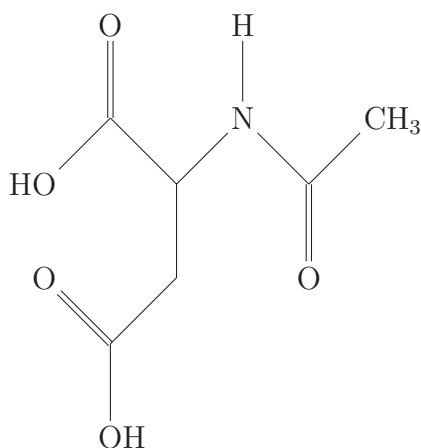
La méthode la plus intuitive pour obtenir cette amplitude est simplement d'intégrer l'aire sous la courbe. Cependant, cette méthode ne permet pas de différencier les contributions de plusieurs métabolites qui pourraient se superposer et entraînent souvent une surestimation des concentrations métaboliques [Meyer *et al.* (1988)].

De nombreuses méthodes se basant sur la décomposition en valeurs singulières, comme FDM [Mandelstam *et al.* (1998)], SELF-MODE [Cedervall *et al.* (1997)], FIDO [Sandgren *et al.* (2004)], SB-HOYWSVD [Tomczak and Djermoune (2002)] ou SELF-SVD [Stoica *et al.* (2003)] ont été proposées pour quantifier les concentrations métaboliques dans le domaine fréquentiel. Ces méthodes sont parfaitement adaptées à ce type de quantification, puisqu'elles permettent de ne mesurer le signal que dans une plage de fréquence bien définie, contenant les fréquences de résonance des métabolites d'intérêt. La principale force de ces méthodes est qu'elles sont généralement plus rapides dans le domaine fréquentiel que dans le domaine temporel.

Enfin, il existe des méthodes de quantification itératives dans le domaine fréquentiel. Ces méthodes sont théoriquement équivalentes à celles proposées dans le domaine temporel, cependant, la fonction permettant de modéliser le signal est généralement plus complexe dans le domaine fréquentiel que dans le domaine temporel, ce qui rend le temps de calcul plus long. De plus, ces méthodes, dont LCMoDel [Provencher (1993)] est la plus répandue, n'exploitent que la partie réelle du spectre, ce qui nécessite une estimation très précise du déphasage du spectre.

### 2.3.2 Les Métabolites Détectables en Clinique

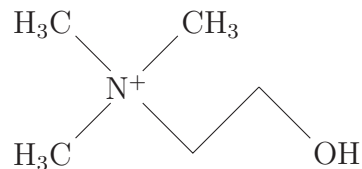
#### Le N-Acetylaspartate (NAA)



Le NAA représente la plus grande contribution au spectre du cerveau de l'adulte

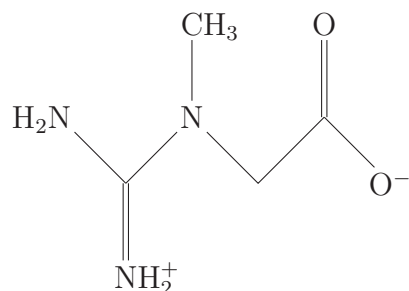
normal. Son pic de résonance se situe à 2,01 ppm et est couplé à un pic de résonance du N-acétylglutamate (NAAG) à 2,04 ppm. C'est l'acide aminé le plus abondant du système nerveux central. Bien que sa fonction n'ait pas encore été complètement définie, sa production exclusivement réalisée par les mitochondries neuronales à partir de l'Acetyl-coA, en a longtemps fait un marqueur neuronal. Il a par ailleurs été montré que ce métabolite est majoritairement contraint au système nerveux central [Simmons *et al.* (1991)]. Cependant, d'autres études ont montré qu'il était également présent dans d'autres cellules cérébrales telles que les précurseurs des oligodendrocytes [Bhakoo and Pearce (2000)]. De ce fait, le NAA est aujourd'hui considéré comme un marqueur de l'intégrité axonale.

### La Choline (Cho)



Le signal de la Choline, dont le pic de résonance se situe à 3,20 ppm, provient essentiellement de trois molécules : le groupe triméthylamine de la glycérophosphocholine (GPC), la phosphocholine (PC) et, dans une moindre proportion, de la Choline libre [Barker *et al.* (1994)]. Du fait de l'implication de ces molécules dans la synthèse et la dégradation des membranes cellulaires, on observe une augmentation du signal de ce métabolite dans les pathologies comme les tumeurs où le renouvellement cellulaire est important. De plus, la dégradation de la myéline résulte en la création de GPC, ce qui provoque une augmentation du signal de la Choline dans les pathologies démyélinisantes comme la SEP. Enfin, il a été montré que les cellules gliales avaient une forte concentration en Cho [Gill *et al.* (1990)] ce qui en fait également un marqueur de prolifération gliale et de l'inflammation.

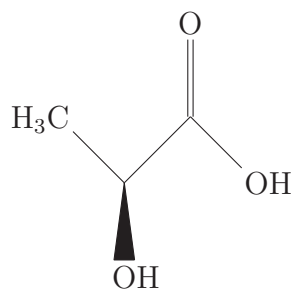
### La Créatine (Cr)



La résonance du groupement méthyle ( $CH_3$ ) de la Cr à 3,03 ppm émane de deux composants : la Phospho-Créatine et la Créatine elle-même. Ces deux composés

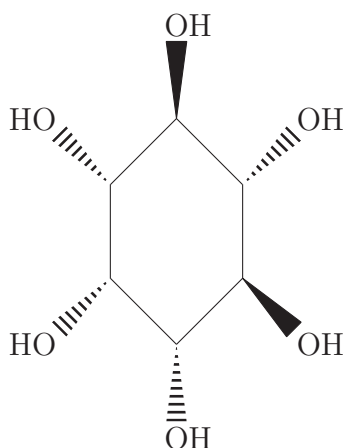
entrent dans le métabolisme énergétique et sont des précurseurs de l'ATP. Une seconde résonance du groupement éthyle ( $CH_2$ ) de la Cr est également observée à 3,91 ppm. Ce métabolite est présent dans toutes les cellules du système nerveux central. Du fait de son ubiquité, il est souvent considéré comme un marqueur de cellularité.

### Le Lactate (Lac)



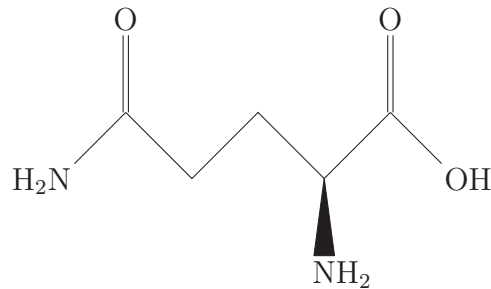
La résonance du lactate présente un doublet centré à 1,31 ppm ayant un couplage constant de 7 Hz. Chez le sujet normal, ce métabolite est à peine détectable dans le cerveau (0,5 mM), à l'exception de certaines conditions comme l'hypoxie. Marqueur d'hypoxie, d'ischémie et d'anoxie cellulaire, ce métabolite est observé dans différentes pathologies comme les tumeurs cérébrales [Alger *et al.* (1990)], les AVC, la SEP [Zaaraoui *et al.* (2010)] et d'autres pathologies.

### Le myo-Inositol (mI)



Le signal du mI (entre 3,5 et 3,6 ppm) est l'un des plus importants à temps d'écho court. Important messenger intra-cellulaire, le mI a été trouvé en plus grande concentration dans les cellules gliales *in-vitro* ce qui en fait un marqueur de la prolifération gliale [Brand *et al.* (1993)]. Une augmentation de ce marqueur a été mise en évidence chez les patients atteints de la maladie de Alzheimer [Shonk *et al.* (1995)] et dans les lésions de SEP [Zaaraoui *et al.* (2010)].

## Le Glutamate et la Glutamine (Glu/Gln)



Le Glutamate est l'acide aminé le plus abondant dans le cerveau et a également un rôle de neurotransmetteur. Il n'est possible de le dissocier de la glutamine qu'à des hautes valeurs de champ  $B_0$  (à partir de 3 T) ou grâce à des techniques d'édition.

### Les métabolites moins fréquemment observés

D'autres métabolites peuvent également être observés grâce à la spectroscopie du proton, mais sont plus difficile à mettre en évidence. Il s'agit par exemple du NAAG, souvent difficile à séparer de la résonance du NAA, de la bétaine souvent masquée par la choline, ou encore du GABA et de la Taurine qui ne sont détectables qu'à haut champ (7 T).

## 3 L'IRM de Diffusion

### 3.1 Le Phénomène Physique

**Diffusion :** *Transport spontané et irréversible de matière à l'intérieur d'une phase, se produisant par suite de l'agitation thermique des molécules.* (Dictionnaire de physique 3<sup>ème</sup> édition, Masson. JP Matthier, A Kastler, P Fleury)

La diffusion caractérise les transports spontanés de matière tendant à égaliser les concentrations des différents constituants d'un milieu. C'est le botaniste Robert Brown qui, étudiant les mouvements de particules en suspension dans l'eau, décrit ce phénomène, très schématiquement représenté figure 1.7, qui porte aujourd'hui son nom : le mouvement Brownien [Brown (1828)]. Pour simplifier, le mouvement Brownien ou marche aléatoire, peut être schématisé de la manière suivante : une quantité de matière soluble est placée dans un récipient d'eau, avec le temps on verra cette matière se disperser autour du lieu de départ et, si on attend suffisamment les deux matières se seront totalement mélangées.

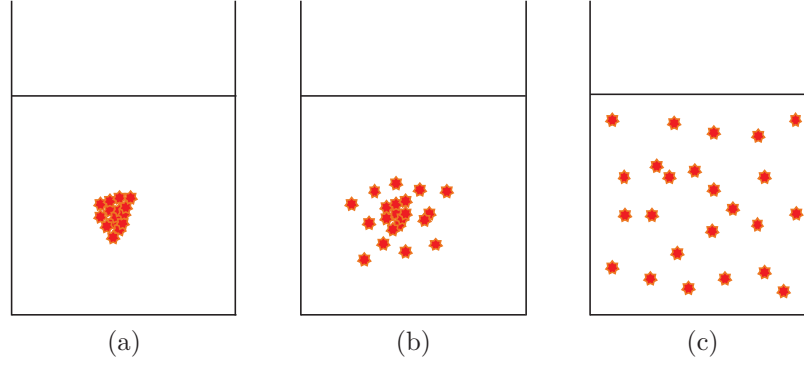


FIGURE 1.7 – Illustration du phénomène de diffusion de particules dans un liquide. À  $t=0$  les particules sont regroupées à leur position initiale (a), après un court temps, les particules commencent à diffuser s'éloignant radialement de leur position originale (b), après un temps suffisamment long, les particules ont toutes diffusées et la concentration est la même partout (c).

Ce phénomène a été formalisé empiriquement par Adolph Fick [Fick (1855)] donnant naissance aux deux lois de Fick. La première donnant la relation de proportionnalité existant entre le gradient de concentration (noté  $\vec{\nabla}C_A$ ) et le vecteur densité de courant de particules noté ( $\vec{j}_A$ ) pour une particule A diffusant dans le milieu B. Ce rapport de proportionnalité, noté  $D_{AB}$  est le coefficient de diffusion (il s'exprime en  $m^2.s^{-1}$ ) et on a :

$$\vec{j}_A = -D_{AB} \cdot \vec{\nabla}C_A. \quad (1.9)$$

La seconde loi de Fick relie l'évolution temporelle de la concentration en un point à la dérivée seconde de la concentration  $C_A$  par rapport à sa position. À une dimension, on a :

$$\frac{\partial C_A(x,t)}{\partial t} = D_{AB} \frac{\partial^2 C_A(x,t)}{\partial x^2}. \quad (1.10)$$

C'est Albert Einstein qui démontra formellement ces lois dans ses travaux sur la loi stochastique [Einstein (1905)]. Il proposa également une expression de la constante de diffusion  $D$  la reliant à la température  $T$  du milieu, prouvant que seule l'agitation thermique était à l'origine des phénomènes de diffusion :

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta R} \quad (1.11)$$

où  $k_B$  est la constante de Boltzman ( $k_B = 1,38064852 \cdot 10^{-23} J.K^{-1}$ ),  $T$  est la température du milieu (en  $K$ ),  $R$  le rayon de la particule diffusante et  $\eta$  le coefficient

de viscosité du milieu. Ainsi, toute particule dans un milieu visqueux à une température  $T > 0 K$  sera soumise au phénomène de diffusion sous le simple effet de l'agitation thermique. C'est également le cas des molécules d'eau et c'est précisément ces mouvements qui sont observés grâce à l'IRM de diffusion.

### 3.2 Les Séquences d'Acquisition

L'objectif de l'IRM de diffusion est de mettre en évidence les mouvements browniens des molécules d'eau au sein d'un tissu (voir 3.1). Les travaux de Stejskal et Tanner [Stejskal and Tanner (1965)] ont rendu cela possible grâce au développement de la séquence "Pulsed Gradient Spin-Echo (PGSE)". Cette séquence dont le chronogramme est représenté figure 1.8, est fondée sur la séquence d'écho de spin (voir 1.3) à laquelle sont ajoutés deux "gradients de diffusion" de part et d'autre de l'impulsion de rephasage  $180^\circ$ .

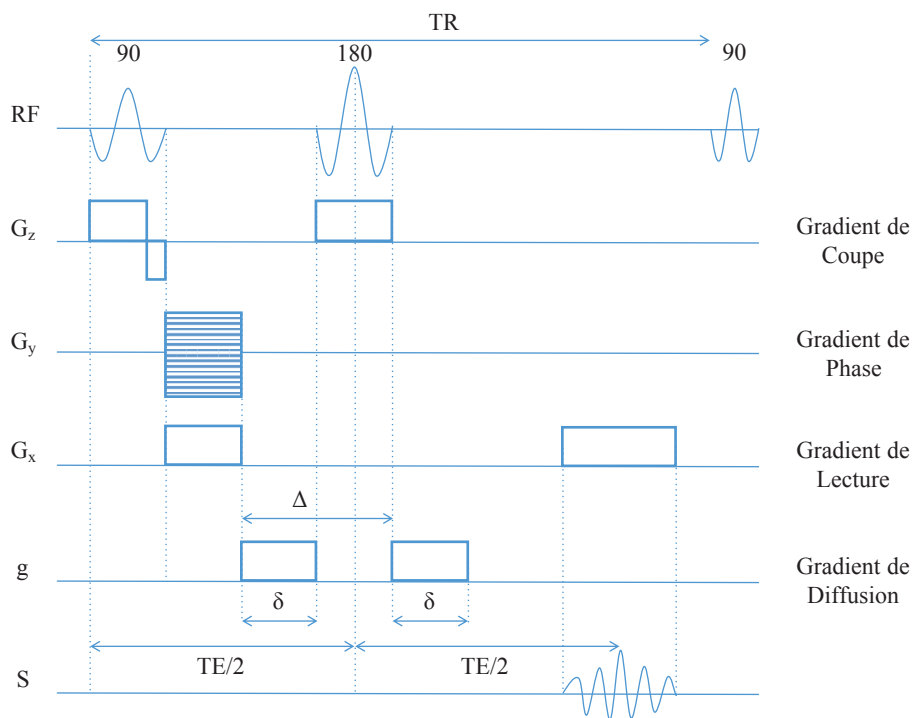


FIGURE 1.8 – Chronogramme de la séquence PGSE utilisée pour acquérir des images pondérées en diffusion.  $\delta$  représente la durée du gradient de diffusion et  $\Delta$  le temps entre le début des deux gradients

Les gradients de diffusion sont générés de la même manière que les gradients de coupe, de phase et de lecture à la différence qu'ils sont orientés dans une direction

particulière qui est celle dans laquelle la diffusion est mesurée. Ils sont donc créés par combinaison des trois directions de l'espace. Ces gradients doivent être intense (au sens de l'amplitude) et le moins long possible. L'intensité de ces gradients se mesure généralement à l'aide de  $b$  qui s'exprime sous la forme :

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (1.12)$$

ou  $\gamma$  est le rapport gyromagnétique,  $\delta$  la durée des gradients de diffusion et  $\Delta$  le temps entre les deux gradients.

La seule présence de ces gradients permet de pondérer l'image en diffusion. En effet, le premier déphase les molécules d'eau, l'impulsion  $180^\circ$  inverse cette phase. Puis, le second gradient, identique au premier rephase les molécules d'eau. Les molécules restées immobiles dans cet intervalle de temps auront une phase nulle après le second gradient et donc émettront un signal inchangé tandis que les molécules mobiles n'auront pas été totalement rephasées et présenteront donc un signal plus faible, on parle d'atténuation du signal. Cette atténuation sera fonction du coefficient de diffusion est de l'intensité des gradients employés :

$$\begin{aligned} S(b) &= S_0 e^{-bD} \\ \ln(S(b)) &= \ln(S(0)) - bD \end{aligned} \quad (1.13)$$

où  $S_0$  est l'intensité du signal à l'origine,  $S(b)$  l'intensité du signal au temps d'écho et  $D$  le coefficient de diffusion. Le coefficient de diffusion  $D$  aussi nommé ADC pour "Apparent Diffusion Coefficient", ou coefficient de diffusion apparent, est resté pendant des années le paramètre de diffusion de référence.

### 3.3 Le Tenseur de Diffusion (DTI)

Mis à part pour la mesure de l'ADC, les techniques d'IRM de diffusion nécessitent généralement l'acquisition de plusieurs images mesurant la diffusion dans les différentes directions de l'espace. Afin d'en extraire des informations comme la mesure de l'anisotropie ou la/les direction(s) principales de diffusion dans chaque voxel, il est nécessaire de pré-traiter les images. Pour ce faire, plusieurs techniques ont été proposées, dont la plus employée reste celle du tenseur de diffusion.

Si la mesure de l'ADC permet une estimation de la mobilité des molécules d'eau dans le tissu, information cruciale pour la caractérisation de l'oedème cytotoxique se produisant dans l'AVC ischémique, elle ne permet pas de capturer d'information sur



la micro-architecture du tissu. En particulier, l'anisotropie de la diffusion des molécules d'eau dans chaque voxel ne peut pas être estimée à l'aide de cette technique.

La première technique permettant de capturer ce type d'information est l'imagerie par tenseur de diffusion, ou DTI (pour "Diffusion Tensor Imaging"). Développée par Basser en 1992 [Basser *et al.* (1992), Basser *et al.* (1994)], elle repose sur le principe découlant des équations de Bloch [Bloch (1946)]. Le principal postulat de cette technique est que la diffusion dans chaque voxel suit une distribution gaussienne et n'a donc qu'une seule direction principale.

Par analogie à la diffusion, on peut réécrire la première loi de Fick de manière tensorielle pour y introduire le tenseur de diffusion

$$J_i = -D_{ij} \frac{\partial C}{\partial_j}, \quad (1.14)$$

et, en partant de l'équation décrivant l'atténuation du signal dans chaque voxel (équation (1.13)), on peut relier la mesure du signal RMN ( $S$ ) au tenseur de diffusion :

$$\ln \left( \frac{S(b)}{S(b=0)} \right) = - \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 b_{ij} D_{ij}, \quad (1.15)$$

où  $S(b)$  et  $S(b=0)$  sont les signaux RMN respectivement pondérés en diffusion et non pondéré en diffusion,  $b_{ij}$  est la matrice  $3 \times 3$  des  $b$  et  $D_{ij}$  est le tenseur de diffusion :

$$D_{ij} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}; b_{ij} = \begin{pmatrix} b_{xx} & b_{xy} & b_{xz} \\ b_{yx} & b_{yy} & b_{yz} \\ b_{zx} & b_{zy} & b_{zz} \end{pmatrix}. \quad (1.16)$$

Ainsi, en remplaçant par leur expression  $D_{ij}$  et  $b_{ij}$  dans l'équation (1.2), on obtient :

$$\begin{aligned} \ln \left( \frac{S(b)}{S(b=0)} \right) &= -(b_{xx}D_{xx} + 2b_{xy}D_{xy} + 2b_{xz}D_{xz} + b_{yy}D_{yy} + 2b_{yz}D_{yz} + b_{zz}D_{zz}) \\ &= -Trace(bD) \end{aligned} \quad (1.17)$$

La matrice représentant le tenseur de diffusion est symétrique. Sa diagonalisation permet d'obtenir les valeurs propres et les vecteurs propres du tenseur de diffusion.

Ainsi :

$$D_{ij} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \vec{\epsilon}_1 \\ \vec{\epsilon}_2 \\ \vec{\epsilon}_3 \end{pmatrix} \quad (1.18)$$

Avec  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$  les valeurs propres et  $\vec{\epsilon}_1$ ,  $\vec{\epsilon}_2$  et  $\vec{\epsilon}_3$  les vecteurs propres du tenseur de diffusion. Une représentation schématique de l'ellipsoïde formée par le tenseur de diffusion est proposée figure 1.9.

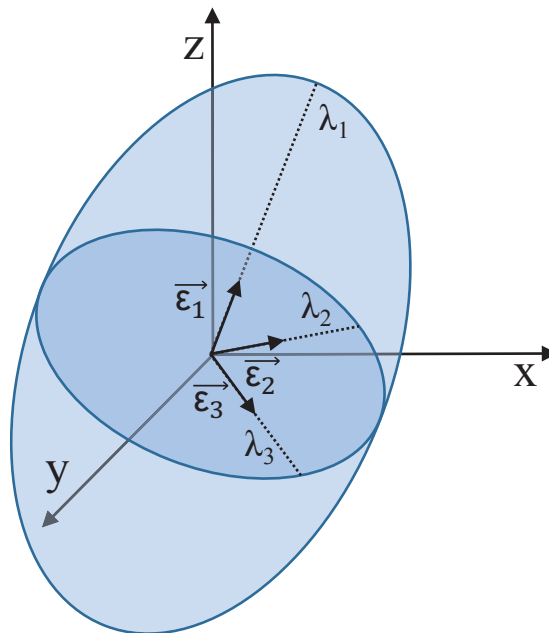


FIGURE 1.9 – Représentation de l'ellipsoïde formée par le tenseur de diffusion.

L'importance relative des valeurs propres entre elles permet de caractériser le type de diffusion. En effet si l'une d'entre elles est largement supérieure aux deux autres, la diffusion se fera principalement suivant la direction du vecteur propre lui étant associé. Si deux valeurs propres sont du même ordre de grandeur et que la troisième leur est bien inférieure, alors la diffusion pourra se faire dans le plan défini par les deux vecteurs propres précédents. Enfin, si les trois valeurs propres sont du même ordre, alors aucune direction n'est favorisée et la diffusion est dite isotrope.

Via des opérations simples sur les valeurs propres du tenseur de diffusion, il est possible de générer des cartes paramétriques, reflétant les propriétés de la diffusion dans chaque voxel. On considère par exemple que  $\lambda_1$ , la plus grande des valeurs

propres du tenseur, est la diffusivité axiale ( $AD = \lambda_1$ ), c'est à dire la part de la diffusion dans le voxel qui se fait dans le direction principale de diffusion (celle de  $\vec{e}_1$ ). La moyenne des deux autres valeurs propres ( $\lambda_2$  et  $\lambda_3$ ) est définie comme étant la diffusivité radiale (RD), c'est à dire la part de la diffusion dans le voxel qui a lieu dans le plan normal à  $\vec{e}_1$ , défini par les vecteurs propres  $\vec{e}_2$  et  $\vec{e}_3$  :

$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}. \quad (1.19)$$

La diffusivité moyenne (MD) dans chaque voxel est quant à elle définie comme la moyenne des trois valeurs propres du tenseur de diffusion :

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}. \quad (1.20)$$

Enfin, la fraction d'anisotropie (FA), qui mesure l'anisotropie de la diffusion dans chaque voxel, s'obtient grâce à la définition suivante :

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}}. \quad (1.21)$$

Dans un voxel, si la FA vaut 1, cela signifie que la diffusion y est parfaitement orientée suivant un axe (celui défini par  $\vec{e}_1$ ), au contraire, si la FA vaut 0, alors la diffusion se fera indifféremment dans toutes les directions de l'espace. Dans les voxels contenant uniquement du liquide comme le liquide cérébro-spinal, on se rapproche de cette situation.

Grâce à un temps d'acquisition relativement faible (compris entre 10 et 20 minutes selon le système IRM et les paramètres d'acquisition) et aux informations sur l'organisation micro-structurale du tissu observé qu'apportent les métriques qui peuvent être calculées, la technique du tenseur de diffusion a largement été employée dans l'étude de pathologies cérébrales comme la SEP. En effet, une seule valeur de  $b$  ( $\neq 0$ ) et un minimum de 7 directions sont requis pour pouvoir estimer le tenseur de diffusion. Cependant de récentes études sur la reproductibilité des mesures de métriques de diffusion montrent qu'un minimum de 21 directions est nécessaire pour obtenir une estimation robuste de la fraction d'anisotropie (FA) et de 31 directions pour une mesure robuste de la diffusivité moyenne (MD) [Ni *et al.* (2006)].

### 3.4 Les Applications Cliniques de l'IRM de Diffusion

Grâce à une estimation de la micro-architecture tissulaire, l'IRM de diffusion est une technique pouvant être utilisée dans de nombreuses pathologies. C'est notamment le cas des pathologies hépatiques où il est possible de déterminer la quantité de fibrose présente au sein du parenchyme, de détecter la présence d'amas cancéreux et d'établir ou non le diagnostic de cirrhose hépatique [Lee and Kim (2015)]. L'IRM de diffusion a également montré son intérêt dans les pathologies mammaires et notamment dans les cancers du sein où elle permet de détecter les lésions malignes [Eyal *et al.* (2012)]. Cependant, du fait de sa grande sensibilité aux variations de l'organisation tissulaire, cette technique a surtout montré son intérêt dans les organes présentant un haut niveau d'organisation, comme les muscles squelettiques et le myocarde et surtout, le système nerveux central.

#### Applications dans les pathologies cérébrales

Grâce aux cartes paramétriques qu'elle permet d'estimer, l'IRM de diffusion a montré une grande sensibilité aux processus pathologiques que sont la démyélinisation, l'inflammation et la formation d'un oedème. En effet, dans le cerveau, la diffusion des molécules d'eau est contrainte par les axones, entourés d'une gaine de myéline. La diffusion se fera donc principalement le long des axones myélinisés. Une altération de cette gaine de myéline entraîne donc une réduction de la diffusion axiale et une augmentation de la diffusion radiale, et par conséquent, une diminution de la fraction d'anisotropie. L'inflammation et la formation d'un oedème cytotoxique ont tous deux pour effet d'augmenter la concentration en eau et donc la diffusivité dans le tissu. On observera donc une augmentation de la MD, engendrée par une augmentation des diffusivités axiale et radiale, conduisant également à une réduction de la FA.

**Au cours du développement cérébral** et en particulier pendant les deux années suivant la naissance, la gaine de myéline se forme autour des axones. L'apparition de cette gaine autour des axones a pour conséquence une diminution de la diffusivité des molécules d'eau dans les directions perpendiculaires aux axones. On observe donc durant le développement cérébral, une diminution de RD et une augmentation de AD, ces deux phénomènes entraînant une augmentation de la FA [Neil *et al.* (1998)].

**L'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique** est l'application clinique la plus importante de l'IRM de diffusion. En effet, son utilisation est primordiale

dans le diagnostic et le suivi du patient puisqu'elle permet de différencier les deux phases de la maladie. A la phase aiguë, on observe généralement une diminution de la diffusivité (ADC) et de la diffusivité moyenne, diminution qui tend à se normaliser durant la semaine qui suit l'AVC. Si cette diminution de la diffusion dans la lésion ischémique avait déjà été mise en évidence grâce à la mesure de l'ADC, la mesure de la MD permet une définition plus précise de la région affectée [van Gelderen *et al.* (1994)]. Dans la phase chronique en revanche, on observe une augmentation de la MD. A l'inverse, la FA est augmentée durant la phase aiguë et diminuée durant la phase chronique [Liu *et al.* (2007)].

Cette technique permet également de caractériser la zone nécrosée et la zone de pénombre.

**Les tumeurs cérébrales** ont parfois le même aspect que d'autres pathologies à l'IRM conventionnelle. L'IRM de diffusion apporte dans certains cas des éléments permettant d'établir un diagnostic plus précis. Par exemple, la tumeur cérébrale nécrotique pourra être différenciée de l'abcès bactérien dans lequel on observe une MD plus élevée, due aux processus inflammatoires.

L'IRM de diffusion peut également jouer un rôle déterminant dans les pronostiques avant le début du traitement de certaines tumeurs. En effet, chez les patients souffrant d'un astrocytome malin, il a été montré que le pronostique à deux ans pouvait être prédit avec des hauts niveaux de sensibilité et de spécificité grâce à la valeur de l'ADC dans la tumeur. Ainsi les patients chez lesquels on observera une valeur d'ADC inférieur à  $10 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  n'auraient un taux de survie à deux ans que de 14%, alors que ceux chez lesquels l'ADC est supérieur à cette valeur, le taux de survie passe à 84% [Murakami *et al.* (2007)].

**La sclérose en plaques (SEP)** est une pathologie complexe caractérisée à la fois par une composante inflammatoire et par une composante neuro-dégénérative (démyélinisation et perte axonale). Dans les lésions T2 de SEP, on observe généralement une MD augmentée, en lien avec les processus inflammatoires, et une FA diminuée, causée par la démyélinisation et la perte axonale [Filippi *et al.* (2001)]. Ces altérations étant plus accentuées encore dans les lésions dites "trou noirs" [Filippi *et al.* (2000)]. De plus, il a été montré qu'en dehors des lésions, la substance blanche présentait également des altérations. On parle de substance blanche apparemment normale (SBAN) dans laquelle les mêmes changements sont observés au niveau des valeurs de diffusivité, mais en moindre mesure que dans les lésions [Ciccarelli *et al.* (2003)].

## Chapitre 2

---

# La Sclérose En Plaques

---

### Sommaire

---

<b>1</b>	<b>Introduction</b> . . . . .	<b>32</b>
<b>2</b>	<b>Épidémiologie</b> . . . . .	<b>32</b>
2.1	Distribution Mondiale de la SEP . . . . .	32
2.2	Épidémiologie de la SEP En France . . . . .	33
<b>3</b>	<b>Physiopathologie</b> . . . . .	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>Histoire Naturelle de la Maladie</b> . . . . .	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>Diagnostic</b> . . . . .	<b>37</b>
5.1	Diagnostic Différentiel . . . . .	38
5.2	Apports de l'IRM Conventionnelle . . . . .	38
<b>6</b>	<b>Traitements Médicamenteux de la Maladie</b> . . . . .	<b>41</b>
6.1	Traitement des Poussées . . . . .	41
6.2	Traitement de Fond . . . . .	41
<b>7</b>	<b>Conclusion</b> . . . . .	<b>41</b>

---

## 1 Introduction

Première cause de handicap d'origine non traumatique chez le sujet jeune, la sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune inflammatoire du système nerveux central (SNC). Elle apparaît entre l'âge de 20 et 40 ans dans plus de deux cas sur trois et touche majoritairement les femmes avec un rapport de trois femmes pour deux hommes.

Plusieurs phénomènes physiopathologiques connus sont à l'origine des manifestations de la maladie, comme l'inflammation, la démyélinisation et la neurodégénérescence. Cependant son étiologie reste à ce jour inconnue.

## 2 Épidémiologie

L'épidémiologie de la SEP a très largement été étudiée ; on retrouve des études très globales de l'épidémiologie mondiale de la maladie et des études se concentrant sur le cas de régions précises. Nous nous intéresserons donc dans un premier temps aux études de Kurtzke [Kurtzke (1980), Kurtzke (2000)] qui font état de la distribution mondiale de l'incidence et la prévalence de la maladie ; puis nous nous pencherons sur des études plus locales menées en France.

### 2.1 Distribution Mondiale de la SEP

Dans une première étude de 1980, Kurtzke [Kurtzke (1980)] définit trois niveaux de prévalence de la maladie qu'il lie à des zones géographiques. Ainsi, les zones où la prévalence est supérieur à 30 pour 100 000 habitants sont dites zones à haut risque, celles où la prévalence est comprise entre 5 et 30 pour 100 000 habitants sont des zones à risque modéré ; enfin, les zones où la prévalence est inférieure à 5 pour 100 000 habitants sont des zones à faible risque.

Le point fort de son étude est que l'auteur a mis en évidence une répartition géographique particulière de ces différents niveaux de risque.

La zone à haut risque s'étendait au nord à tout ce qui se situe "au dessus" de 40° de latitude au nord et "au dessous" de 30° de latitude au sud. Dans cette zone, on retrouve le Canada, le nord des Etats-Unis, les deux tiers ouest de l'Europe, l'est de la Russie, la Nouvelle-Zélande et le sud de l'Australie. La partie gauche de la Figure 2.1 présente l'évolution de la prévalence en Europe en fonction de la latitude et met en évidence son augmentation pour les hautes latitudes.

La zone à risque modéré comprend le sud des Etats-Unis, le reste de l'Europe, le nord de l'Australie, le sud de l'Afrique, le versant sud du bassin méditerranéen, le

reste de la Russie, l'Ukraine et une partie de l'Amérique latine.

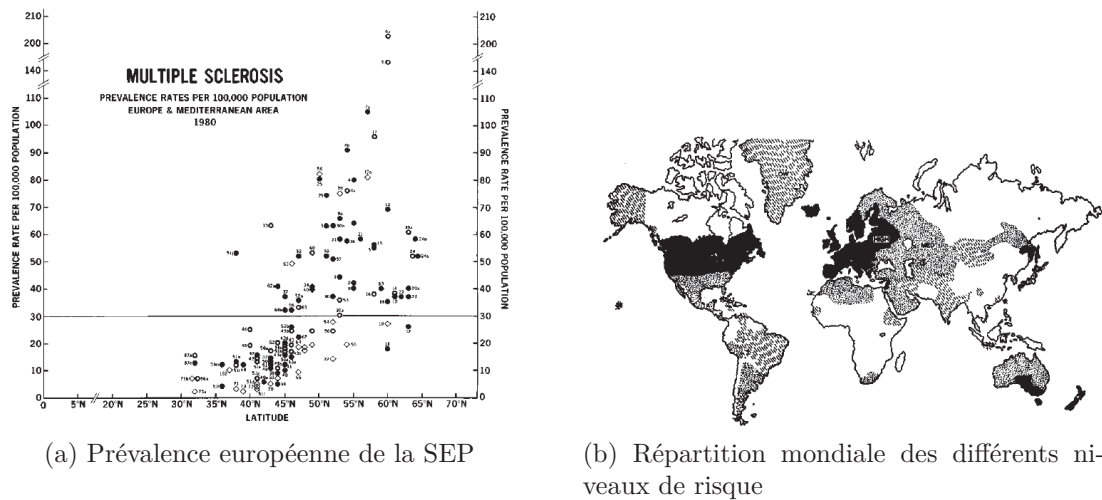


FIGURE 2.1 – Prévalence de la SEP (pour 100 000 habitants) en Europe en fonction de la Latitude [Kurtzke (1980)] (a). Répartition mondiale des différents niveaux de risque (b) ; en noir les zones à fort risque, les zones couvertes de points sont celles où le risque est modéré ; celles hachurées sont celles où le risque est faible (les zones laissées blanches sont celles où l'épidémiologie de la SEP n'a pas été étudiée).

Enfin, la zone à faible risque qui se situe le long de l'équateur et comprend donc entre autres l'Asie et le nord de l'Amérique du Sud. La partie droite de la Figure 2.1 présente la répartition géographique mondiale de la prévalence de la SEP.

Dans un article, Kurtzke [Kurtzke (2000)] s'intéresse aux migrations de population pour tenter de déterminer si la maladie présente un caractère inné ou si son apparition pourrait avoir une origine environnementale. Le constat que fait l'auteur est surprenant : si un individu a quitté la zone dans laquelle il est né après l'âge de 15 ans, il conserve le même risque d'être touché par la maladie, ce qui confère à la maladie un caractère acquis sans pour autant lui enlever toute origine génétique.

## 2.2 Épidémiologie de la SEP En France

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, la prévalence de la SEP présente une répartition suivant un axe "équateur-pôle". En France, différentes études régionales ont également montré une augmentation de l'incidence de la maladie suivant un axe Sud-Ouest/Nord-Est. Ainsi, sur la face sud-ouest et le quart sud-est du pays, l'incidence de la maladie est d'environ 7 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants alors que dans le quart nord-est, elle est de 9 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants. Cette distribution de l'incidence en France peut être observée sur



la Figure 2.2.

Avec une prévalence comprise entre 25 et 60 pour 100 000 habitants selon les régions, la France se situe a la frontière entre la zone a fort risque et la zone à moyen risque.

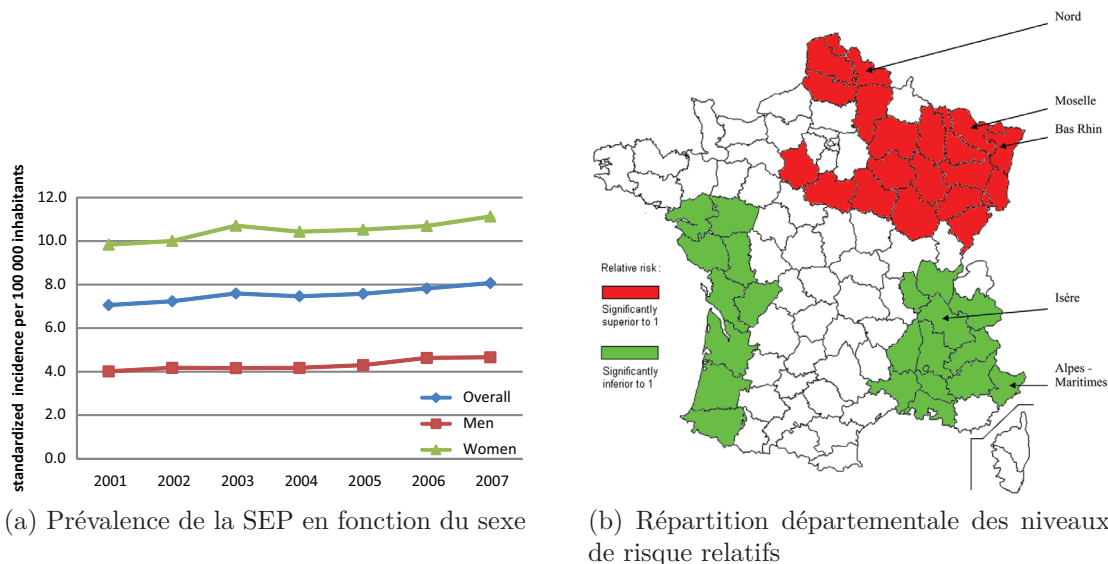


FIGURE 2.2 – Incidence standardisée en France entre 2001 et 2007 (a) et risque relatif pour chaque département en France entre 2001 et 2007 (b). [Fromont *et al.* (2012)]

### 3 Physiopathologie

Comme on a pu le voir dans la partie précédente, la SEP a des manifestations cliniques nombreuses et variées. Afin de permettre une meilleure compréhension des mécanismes biologiques à l'origine des manifestations cliniques, Maria José Sa a très récemment publié un article sur la physiopathologie des symptômes de la maladie [Sá (2012)].

Le système nerveux central peut être schématiquement considéré comme étant composé de deux principales parties : La substance grise et la substance blanche. La substance grise contient en majorité les corps cellulaires des neurones tandis que la substance blanche contient les axones de ces derniers qui relient entre elles, les différentes zones de la substance grise. Les corps cellulaires et les axones appartenant à la même cellule ont donc la même membrane plasmique, la différence de teinte entre ces deux zones vient de la gaine de myéline qui entoure tous les axones présents dans la substance blanche. Cette gaine de myéline est en fait un enroulement de la membrane plasmique des oligodendrocytes, formant une multicouche riche en lipide

extrêmement stable. Le long d'un axone, cette gaine de myéline est régulièrement interrompue par ce qu'on appelle les noeuds de Ranvier. Cette organisation permet une transmission de l'influx nerveux de manière saltatoire ce qui permet une vitesse de propagation bien supérieure à celle qu'on pourrait observer sur une fibre non myélinisée de même diamètre. En effet, l'augmentation du diamètre de l'axone permet une augmentation de la vitesse de propagation de l'influx nerveux, comme c'est le cas dans le système nerveux périphérique.

Pour bien comprendre comment la maladie provoque ses symptômes, il est important de comprendre comment se propage le l'influx nerveux dans les axones myélinisés. Dans une fibre amyélinique, le courant est généré par l'ouverture de canaux à sodium ce qui provoque une dépolarisation membranaire. Dans le cas des fibres myélinisées, c'est le même phénomène qui se produit, mais du fait de la forte teneur en lipides et du nombre de couches de la gaine de myéline, cette dernière constitue un bon isolant, l'influx nerveux n'a donc pas à se propager tout le long de la fibre, mais seulement dans les noeuds de Ranvier ce qui représente une importante économie de temps, mais aussi d'énergie car il y a moins de canaux sodium à ouvrir.

## 4 Histoire Naturelle de la Maladie

Du fait de la dissémination des lésions dans tout le système nerveux central, les manifestations symptomatiques liées à la SEP peuvent être très variables. Elles peuvent ainsi être très discrètes et passer quasiment inaperçues, ou au contraire avoir des conséquences majeures. De ce fait, le diagnostic initial est souvent difficile à établir et est souvent fait *a posteriori*. De plus, l'évolution temporelle de la maladie n'est pas linéaire. En effet, elle évolue par poussées suivies ou non d'une rémission qui peut être totale ou partielle.

Parmi les manifestations cliniques initiales, trois sont particulièrement fréquemment rencontrées [Ouallet and Brochet (2004)] :

- La névrite optique rétrobulbaire qui se manifeste par des sensations douloureuses en réaction aux mouvements oculaires et une rapide baisse de l'acuité visuelle. Cette dernière pouvant disparaître assez rapidement, s'estomper, ou s'installer définitivement.
- La myélite aiguë qui entraîne des troubles sensitifs dans les cas les plus modérés, pouvant aller jusqu'à une paraplégie.
- Une atteinte du tronc cérébral entraînant des anomalies de la vision volontaire.

Face à l'un de ces symptômes, rien ne peut indiquer qu'il s'agit réellement d'un cas de SEP. Pour confirmer le diagnostic, il faudra effectuer des examens complémentaires et notamment des examens d'IRM conventionnelle.

Quatre profils d'évolution (ou phénotypes) sont généralement considérés pour caractériser la maladie [Lublin *et al.* (2014)].

La première manifestation de la maladie est généralement un syndrome clinique isolé (CIS). Le patient souffre d'une première poussée de laquelle il récupère totalement et généralement assez rapidement. Suite à cette première poussée, l'évolution vers une forme rémittente avec rechutes (RR) peut survenir plus ou moins rapidement suivant les patients.

La forme RR qui est une forme dans laquelle on observe de nouvelles poussées suites auxquelles, apparaissent de nouveaux symptômes ou une aggravation des symptômes préexistants. L'évolution temporelle de cette forme est très variable et difficile à prédire.

Des patients atteints d'une forme rémittente peuvent ensuite développer une forme secondairement progressive (SP) qui se caractérise par une accentuation des symptômes et un niveau de handicap augmentant indépendamment des poussées.

Enfin, certains malades souffrent d'emblée d'une forme progressive (PP) dans laquelle, on n'observe pas de poussées et les symptômes s'accumulent et s'amplifient progressivement.

Les formes progressives de la maladie se caractérisent par l'absence de poussée discernable. Les différents handicaps s'installent et s'intensifient progressivement. Dans trois cas sur quatre, la maladie commence par la forme RR puis évolue progressivement vers une forme SP. L'évolution typique de la maladie est schématiquement représentée dans la figure 2.3.

Au cours de l'évolution de la maladie, et particulièrement dans les formes progressives, une composante neuro-dégénérative peut s'ajouter aux processus pathologiques, conduisant à une accumulation du handicap. Il peut s'agir de troubles moteurs (spasme, paraparésie, paraplégie), de troubles sensitifs entraînant des douleurs, des difficultés d'élocution, une dysphagie, des troubles visuels, des troubles

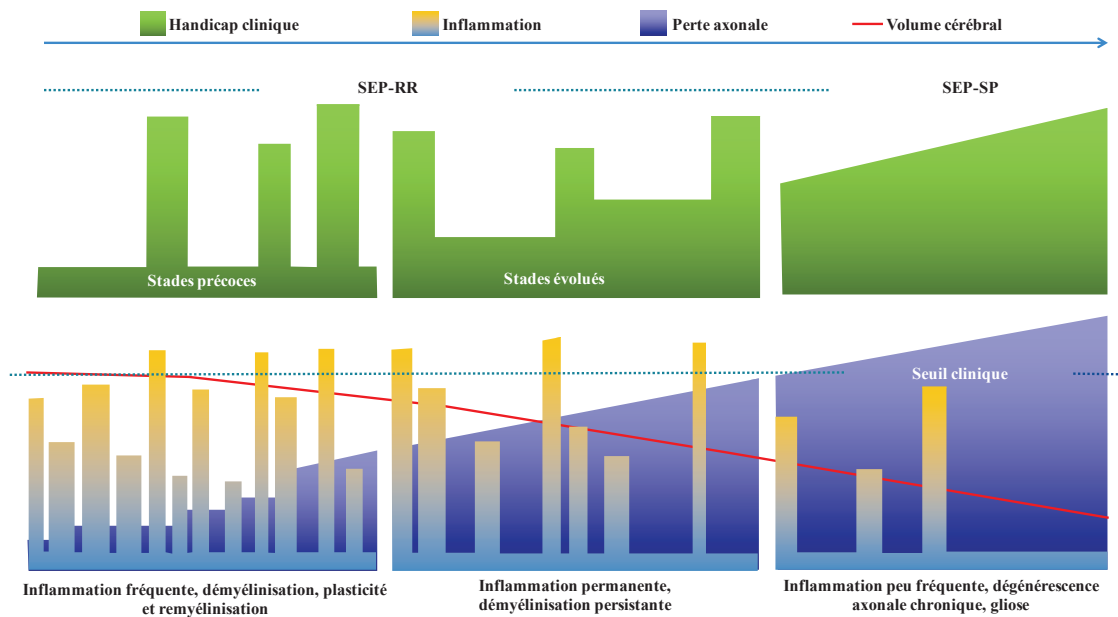


FIGURE 2.3 – Représentation schématique de l'évolution temporelle de la maladie

digestifs et urinaires (incontinence, diarrées et mictions impérieuses) ou encore de dépression.

## 5 Diagnostic

Le diagnostic de la sclérose en plaque est un diagnostic très difficile. En effet, le seul moyen d'affirmer la présence de la maladie est une étude histopathologique des lésions qui sont situées au niveau du système nerveux central. De ce fait, ce diagnostic ne peut être fait que post-mortem. Le diagnostic clinique peut être et est depuis plusieurs années maintenant appuyé par un examen IRM du système nerveux central.

Des travaux proposant une recommandation au diagnostic a été établie par McDonald et al. [McDonald *et al.* (2001)] en 2001. Ces travaux proposent une aide au diagnostic pour le clinicien. Prenant en compte les nouvelles avancées dans la connaissance de la maladie, ils sont régulièrement révisés. Ce fut le cas en 2005 [Polman *et al.* (2005)] et plus récemment en 2010 [Polman *et al.* (2011)]. Cette dernière version vise à effectuer un diagnostic dès les premières manifestations de la maladie. D'une manière très générale, pour affirmer un diagnostic de SEP, il faut que l'on puisse identifier une dissémination des lésions dans le temps et dans l'espace.

Le diagnostic de la SEP peut se faire par deux approches qui sont complémentaires : le diagnostic différentiel et le diagnostic positif qui, aujourd'hui est surtout effectué

grâce à l'IRM.

## 5.1 Diagnostic Différentiel

Il repose sur l'étude des manifestations de la maladie et non sur ses origines. Du fait de la grande variété des symptômes pouvant apparaître, ce diagnostic peut parfois se révéler plus compliqué qu'il n'y paraît et on peut parfois interpréter certains symptômes par une autre maladie, comme les sarcoïdoses, la maladie de Behçet, la maladie de Lyme, les adrénoleucodystrophies, les lupus, les polyarthrites rhumatoïdes, le syndrome de Gougerot-Sjögren, l'infection au virus HTLV-1 (virus oncogène responsable de leucémie et de paraparésie).

## 5.2 Apports de l'IRM Conventionnelle

L'IRM est l'outil diagnostique présentant la meilleure sensibilité dans le cadre d'une recherche de lésions de SEP. Elle permet d'identifier les lésions, leur localisation, donc de vérifier s'il y a bien dissémination dans l'espace. De plus, un suivi longitudinal du patient permet d'identifier l'apparition de nouvelles plaques et donc de contrôler s'il y a dissémination dans le temps.

Il n'y a pas une image typique d'encéphale de patient atteint de SEP. Cependant les lésions dues à la maladie peuvent être reconnues par leurs caractéristiques (forme et taille) et leurs localisations dans l'encéphale. En effet, les lésions de SEP sont souvent de forme ovale ou elliptique. De plus, il en existe deux types : les lésions péri-ventriculaires et les lésions dites profondes, réparties dans la substance blanche juxta-corticale, dans le corps calleux et dans les régions sous-tentorielles [Rocca *et al.* (2013)].

On utilise plusieurs types de séquences IRM dans le cadre du diagnostic de la SEP :

- Les séquences pondérées en T2 présentent les lésions en hyper-signal (Figure 2.4).
- Les séquences pondérées en T1 présentent les lésions en hypo-signal ; avec une nuance : certaines plaques apparaissent en léger hypo-signal et correspondent à des plaques qui ne persisteront pas dans le temps et redeviendront normales, et des plaques en hypo-signal plus intense, appelées "trou noir", correspondant à des zones où le tissu neuronal a été détruit.
- Les séquences pondérées en T1 avec administration de produit de contraste (Gadolinium) permettent de visualiser les ruptures de la barrière hémato-

encéphalique (voir Figure 2.4). Grâce à cette séquence, il est possible de différencier les lésions qui sont actives (hyper-intense en T1 Gd) des lésions plus anciennes (hypo-intense) et chroniques.

La simple observation de l'une ou l'autre de ces lésions isolées ne suffit pas pour établir le diagnostic. En effet, elle pourrait avoir pour origine une autre pathologie. C'est pourquoi le diagnostic de la maladie est guidé grâce aux critères de Barkhof, eux mêmes repris dans les travaux de McDonald et al. [McDonald *et al.* (2001)] ainsi que dans les révisions de Polman et al. [Polman *et al.* (2005)] et [Polman *et al.* (2011)].

Ainsi, selon les critères de McDonald dans leur version corrigée de 2010 [Polman *et al.* (2011)], il suffit de mettre en évidence à l'examen IRM du système nerveux central au moins deux des quatre lésions suivantes, pour démontrer la dissémination dans l'espace :

- Une lésion hyperintense en pondération T2 au niveau périventriculaire.
- Une lésion hyperintense en pondération T2 au niveau juxtacortical.
- Une lésion hyperintense en pondération T2 au niveau sus-tentorial.
- Une lésion hyperintense en pondération T2 au niveau de la moelle épinière.

La dissémination dans le temps peut être démontrée par :

- Une nouvelle lésion hyper-intense en pondération T2 et/ou qui prend le contraste au Gadolinium par rapport à un examen IRM effectué précédemment.
- La présence simultanée de lésions qui prennent le contraste au Gadolinium et d'autres qui ne le prennent pas.

En plus de cela, les travaux de Polman et al. [Polman *et al.* (2011)] proposent une identification de la forme progressive d'emblée ; à partir des deux critères suivants :

- Un an de progression de la maladie.
- Au moins deux des trois critères suivants sont remplis :
  - Preuve de la dissémination dans l'espace (suivant les critères sus-cités).
  - Preuve de la dissémination dans l'espace avec au moins deux lésions hyper-intenses en pondération T2 dans la moelle épinière (la prise de contraste au Gadolinium n'est pas nécessaire).

- Présence d'un taux d'Immunoglobuline G (IgG) élevé dans la moelle épinière ou de au moins deux Ig oligoclonales.

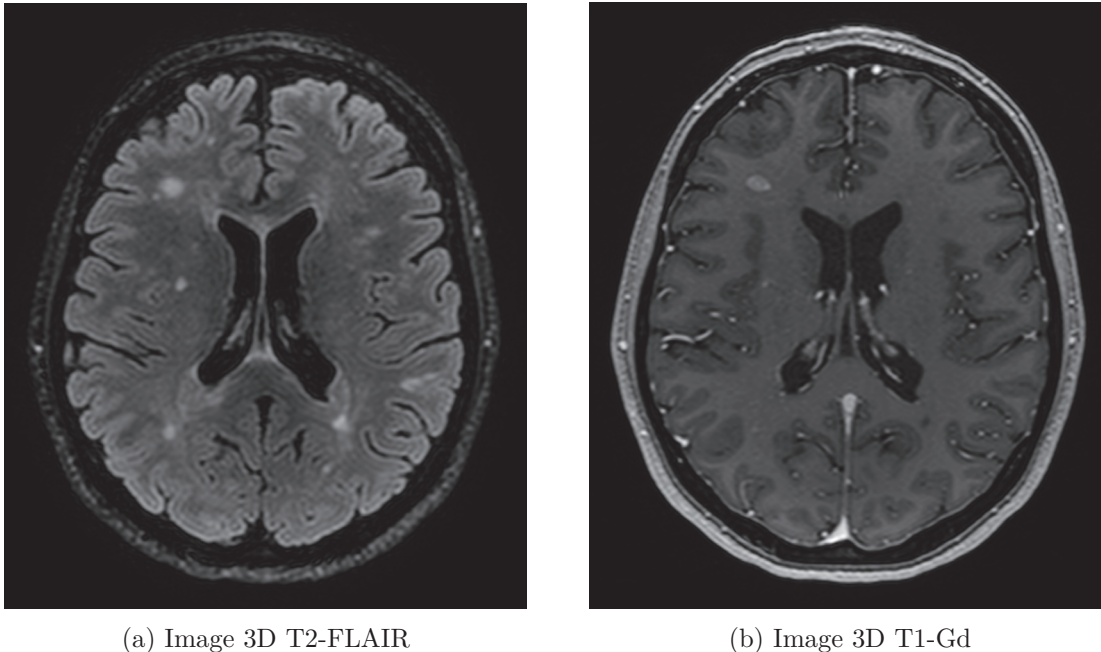


FIGURE 2.4 – Images 3D T2-FLAIR (a) et 3D T1-Gd (b) d'un patient atteint d'une SEP rémittente, montrant des lésions chroniques (hyper-signal T2 et hypo-signal T1 Gd) et une lésion active (hyper-signal T1 Gd et T2).

Enfin, une autre aide proposée au clinicien dans ces travaux est une liste des examens complémentaires à effectuer dans le cas où on rencontrerait certains des symptômes évoquant la SEP pour en confirmer le diagnostic.

Dans le cas où tous les critères sont remplis, le diagnostic de SEP est établi.

Si tous les critères ne sont pas remplis, la SEP ne sera alors que suspectée sans diagnostic définitif. Dans ce cas, avant de pouvoir établir un diagnostic définitif, il faudra attendre une nouvelle poussée ; on parle de syndrome clinique isolé (CIS).

Enfin, il peut arriver que certains critères soient respectés, mais que leur combinaison avec d'autres symptômes corresponde à une autre pathologie, le diagnostic de SEP sera alors impossible.

L'IRM conventionnelle permet donc d'établir avec une très grande sensibilité le diagnostic de la SEP ce qui en fait l'examen de référence. Seulement, cet examen ne permet pas de prédire l'évolution de la maladie. Il ne permet que d'identifier les lésions dans la substance blanche (SB), leur nombre et leur localisation. Des techniques plus avancées apportent de nouvelles informations comme par exemple la SRM, qui permet d'évaluer la composition biochimique au niveau de zones précises

de l'encéphale (lésion ou substance blanche apparemment normale), ou l'IRM de diffusion qui permet d'évaluer les altérations micro-structurelles liées à l'évolution de la maladie.

## 6 Traitements Médicamenteux de la Maladie

Il y a différents niveaux de traitement de la maladie. Le premier consiste en une rééducation du patient dans le but de lui permettre de récupérer un maximum des fonctions altérées ou, le cas échéant d'apprendre à vivre avec le handicap engendré par la maladie. Le second est un traitement des poussées dont le but est d'en amoindrir les conséquences et d'essayer de réduire la douleur que ces dernières occasionnent. Enfin le traitement de fond qui vise à réduire la fréquence d'apparition des poussées ainsi que leur intensité.

### 6.1 Traitement des Poussées

Le traitement des poussées consiste principalement en l'administration de corticoïdes. Le but est de réduire la durée et l'intensité de la poussée pour en limiter les déficits engendrés et permettre une récupération plus rapide. Plusieurs études ont tenté de mettre en évidence l'effet de la dose de stéroïdes délivrés (en particulier de Methylprednisolone) ; il en ressort qu'une forte dose de ces derniers permettrait une action plus rapide.

### 6.2 Traitement de Fond

Le but du traitement de fond de la maladie est d'en contrôler l'évolution en essayant de réduire au maximum le phénomène de démyélinisation ou en favorisant le remyélinisation des axones. La SEP étant une maladie auto-immune, il est donc nécessaire de faire appel à des immunomodulateurs voir des immunosuppresseurs pour tenter d'en contrôler l'évolution. Le traitement le plus souvent utilisé dans ce but est à base d'interféron  $\beta$ . L'administration d'acétate de glatiramère a également montré son efficacité et présenterait moins d'effets secondaires néfastes que les interférons  $\beta$ .

## 7 Conclusion

La SEP est une maladie complexe dont l'évolution reste difficile à prédire. De ce fait elle a fait l'objet de nombreuses recherches tant pour sa caractérisation que



dans la recherche de nouvelles voies thérapeutiques. On ne sait pour le moment que traiter les symptômes de la maladie ou essayer de la retarder et d'en amoindrir les effets, mais on ne sait toujours pas la guérir. De plus, son origine n'a à ce jour toujours pas été clairement identifiée.

L'IRM a permis de nombreux progrès dans la compréhension et la caractérisation des phénomènes physiopathologiques, notamment grâce aux techniques non-conventionnelles comme la spectroscopie RMN et l'IRM de diffusion. Cependant une standardisation et de nouveaux travaux restent nécessaires pour mettre en évidence les liens entre l'état clinique du patient et ces nouveaux marqueurs.

## Chapitre 3

---

# Problématique de la Thèse

---

La SEP est une des premières causes de handicap d'origine non-traumatique. Bien que diagnostiquée pour la première fois en 1868 par le docteur Jean-Martin Charcot, son étiologie reste à ce jour inconnue. Il s'agit d'une maladie auto-immune complexe ayant une composante inflammatoire et une composante neuro-dégénérative.

Longtemps, le diagnostic de cette maladie n'a pu être fait qu'à *posteriori* par manque de techniques non invasives permettant de mettre en évidence l'apparition et la dissémination spatio-temporelle des lésions cérébrales et spinales. L'utilisation de l'IRM pour le diagnostic et le suivi de la maladie a révolutionné la prise en charge des patients. En effet, cette dernière récemment été intégrée aux critères de McDonald [McDonald *et al.* (2001), Polman *et al.* (2005), Polman *et al.* (2011)]. Ainsi, grâce à deux examens IRM séparés dans le temps, il est possible d'établir un diagnostic de la maladie et ainsi, améliorer la prise en charge thérapeutique du patient.

Malgré un apport diagnostique indéniable, les marqueurs apportés par les techniques d'IRM conventionnelle (comme la mesure de la charge lésionnelle) ne présentent qu'une corrélation modérée avec l'état clinique et le handicap du patient, donnant lieu au concept de paradoxe clinico-radiologique [Barkhof (2002)]. L'emploi de techniques d'IRM non conventionnelles, comme la spectroscopie par résonance magnétique et l'IRM de diffusion a permis de mettre en évidence des altérations tissulaires dans des régions cérébrales apparaissant normales à l'IRM conventionnelle,

la substance blanche d'apparence normale (SBAN). Bien que ces techniques aient montré une grande sensibilité aux altérations tissulaires, elles restent peu utilisées en raison d'un temps d'acquisition trop long, d'une faible résolution spatiale (et angulaire pour la diffusion) et de la nécessité d'un post-traitement complexe pour l'extraction d'informations pertinentes pour une meilleure compréhension de la pathologie.

Dans ce travail, nous développons ces techniques d'IRM avancées pour étudier les altérations métaboliques et micro-structurelles engendrées par la maladie. Dans une première partie, nous nous concentrerons sur la mesure des concentrations métaboliques et des valeurs de diffusivité dans des lésions actives de SEP dans les deux premiers mois suivant leur apparition.

Puis nous porterons notre attention sur les différents marqueurs de diffusion dans la substance blanche cérébrale. En premier lieu, nous présenterons l'optimisation qu'un protocole d'acquisition d'IRM de diffusion à haute résolution spatiale et angulaire permettant une meilleure caractérisation de l'organisation microstructurale dans la substance blanche pour une meilleure sensibilité dans la mesure des effets pathologiques.

Nous emploieront ensuite une approche classique de mesure des métriques de diffusion dans les différents faisceaux de substance blanche grâce à l'application d'un atlas.

Enfin, nous appliquerons la théorie des graphes pour mesurer les modifications du réseau cérébrale dans les différentes formes de SEP grâce à un suivi de patients durant six ans.

## II Analyse de Lésions Actives par Spectroscopie et IRM de Diffusion

---



# Analyse de Lésions Actives par Spectroscopie et IRM de Diffusion

## Sommaire

---

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>48</b>
<b>2</b>	<b>Méthodes</b>	<b>49</b>
2.1	Population	49
2.2	Protocole d'Acquisition	50
2.3	Traitement des Données	51
2.4	Analyses Statistiques	51
<b>3</b>	<b>Résultats</b>	<b>52</b>
<b>4</b>	<b>Discussion</b>	<b>55</b>
<b>5</b>	<b>Conclusion</b>	<b>58</b>

---

---

# 1 Introduction

L'IRM conventionnelle est devenue l'outil le plus sensible à la disposition du clinicien pour établir un diagnostic, ainsi que pour le suivi de l'évolution de la sclérose en plaques [Polman *et al.* (2011)]. En effet, cette technique d'imagerie permet de détecter les lésions aiguës et chroniques de la substance blanche et de mesurer l'atrophie cérébrale. Néanmoins, ces marqueurs ne restent que modérément corrélés avec l'état clinique du patient. Des techniques plus avancées, telles que l'IRM de diffusion et la spectroscopie RMN ont été développées afin de mieux caractériser altérations engendrées par la pathologie. En effet, l'IRM de diffusion permet une mesure des modifications micro-architecturales et la spectroscopie RMN permet une quantification des métabolites et apporte ainsi une meilleure compréhension des phénomènes pathologiques. Ces deux techniques présentent une sensibilité et spécificité supérieure à l'IRM conventionnelle pour l'analyse des altérations induites par les lésions [Hannoun *et al.* (2015), Rovira *et al.* (2013)] et des changements survenants dans la substance blanche d'apparence normale (SBAN) [Hannoun *et al.* (2012)]. Les études en IRM de diffusion dans la SEP ont montré une augmentation de la diffusivité moyenne (MD) et une diminution de la fraction d'anisotropie (FA) dans les lésions comparées à la SBAN ou à la substance blanche de sujets contrôles [Zhou *et al.* (2010)]. Il a été démontré que ces deux métriques (FA et MD) étaient principalement affectées par la destruction myélinique et/ou une diminution de l'intégrité axonale [Hannoun *et al.* (2012)]. La spectroscopie RMN a également montré sa capacité à détecter des modifications de concentrations métaboliques dans la SBAN à proximité ou à distance des lésions [Vrenken *et al.* (2005)]. En effet, une augmentation des concentrations en Choline (Cho) et Créatine (Cr) a été observée dans les lésions de substance blanche et dans la SBAN, indiquant la présence de phénomènes de démyélinisation mais aussi de prolifération cellulaire en réaction aux processus inflammatoires [Tartaglia *et al.* (2002), Rovira *et al.* (2013)]. Une diminution du N-Acétyl-Aspartate (NAA) a également été observée dans les lésions chroniques et dans la SBAN [Rovira *et al.* (2013)], reflétant une diminution de l'intégrité axonale dans ces régions. Dans certaines lésions actives, une augmentation du lactate (Lac), marqueur du métabolisme anaérobie, peut être observé [Govindaraju *et al.* (2000)]. Enfin, la mesure du Myo-Inositol (mI), uniquement possible à temps d'écho courts, permet de détecter l'activité gliale, ainsi que la prolifération gliale dans les lésions [Bitsch *et al.* (1999)].

Cependant, leurs évolutions temporelles n'ont jusqu'à présent été que très peu étudiées. Une première étude longitudinale en IRM de diffusion a été menée dans

la but d'analyser la progression de la maladie sur deux années, mais n'a pas permis d'identifier de modifications significatives dans la SBAN aussi bien en FA qu'en MD chez des patients SEP rémittents [Rashid *et al.* (2008)]. Plus récemment, Fox *et al.* ont montré que dans les lésions prenant le contraste au Gadolinium en T1, la récupération de la FA était plus importante durant les deux premiers mois puis devenait plus graduelle durant les dix derniers mois de leur suivi [Fox *et al.* (2010)]. Ce même groupe a ensuite confirmé ce résultat dans un suivi de patients de 12 à 18 mois et a également mis en évidence une diminution de la FA et une augmentation de la MD dans les régions de substance blanche qui sont ensuite devenues lésionnelles [Ontaneda *et al.* (2014)]. Ces résultats ont permis de mettre en évidence la sensibilité de l'IRM de diffusion pour détecter les altérations de l'intégrité myélinique avant qu'apparaisse le rehaussement au Gadolinium, mais n'ont pas permis d'apporter d'informations quant aux modifications métaboliques en jeu. Zaaraoui *et al.* ont utilisé la SRM à temps d'écho court pour étudier l'évolution d'une lésion SEP pseudo-tumorale. Leur étude a permis de mettre en évidence l'intérêt du mI pour suivre l'évolution des processus inflammatoires [Zaaraoui *et al.* (2010)]. Un autre suivi longitudinal de patients SEP a permis de mettre en évidence l'importance de mI dans la caractérisation des altérations pathologiques [Llufriu *et al.* (2014)]. Cette étude a révélé une corrélation entre le rapport de mI/NAA et le volume cérébral, et également avec un score Fonctionnel (MSFC). Cependant, toutes ces études longitudinales ont été réalisées avec un délai important entre les examens (de 3 semaines à plusieurs mois), ne permettant pas d'observer les phénomènes inflammatoires rapides survenant dans les lésions SEP actives.

Dans cette étude, nous ambitionnons de mieux caractériser l'évolution des processus pathologiques survenant dans les lésions de substance blanche rehaussées au Gadolinium. À cette fin, nous avons conduit un suivi hebdomadaire multimodale, incluant l'IRM conventionnelle (T1 et T2 FLAIR), l'IRM de diffusion et la SRM durant 2 mois chez trois patients SEP rémittents ne suivant pas de traitement.

## 2 Méthodes

### 2.1 Population

Trois patientes atteintes de SEP (âge (moyenne  $\pm$  écart-type) :  $36,3 \pm 11,2$  ans ; âge de la maladie :  $3,3 \pm 1,1$  ans) et un sujet contrôle (âge : 24 ans) ont été inclus dans cette étude. Les informations détaillées sur les sujets sont présentées dans la



table 1.1. Tous les patients présentent la forme rémittente de la maladie et avaient au moins une nouvelle lésion rehaussée au Gadolinium au moment de l'inclusion. Les patients inclus dans cette étude ne prenaient aucun traitement depuis au moins un an avant leur inclusion et n'en ont pas pris durant l'étude. Afin de prévenir les effets secondaires d'atteinte néphrologiques associés à l'injection de Gadolinium, la clairance en créatinine a été mesurée toutes les deux semaines, une clairance inférieure à  $60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  était un critère d'exclusion.

Sujet	Age du Sujet (Années)	EDSS	Nombre de Poussées	Age de la Maladie (Mois)	Localisation de la Lésion
HC	24	-	-	-	SB Semi-ovale Gauche
Patient 1	28	2	2	22,5	SB Semi-ovale Gauche
Patient 2	32	4	12	84,3	SB Pariétale Gauche
Patient 3	49	4	11	50,8	SB Préfrontale Gauche

TABLE 1.1 – Informations cliniques des sujets.

## 2.2 Protocole d'Acquisition

Les sujets de cette étude ont été examinés chaque semaine durant 8 semaines à l'hôpital neurologique de Lyon sur une IRM Philips Achieva 3T à l'aide d'une antenne tête 32 canaux. Le protocole d'acquisition consistait en une partie anatomique, comprenant une séquence 3D T1 (Turbo Fast Echo) avec injection de Gadolinium (Agent de contraste macro-cyclique (Gadovist®)) chez les patients (TE/TR :  $6,6/3\text{ms}$ , FOV :  $512 \times 512 \times 188$ , résolution spatiale :  $0,9 \times 0,9 \times 0,9 \text{ mm}$ ) et une séquence 3D T2 FLAIR (TE/TR/TI :  $356/8000/2400 \text{ ms}$ , FOV :  $300 \times 576 \times 576$ , résolution spatiale :  $0,6 \times 0,43 \times 0,43 \text{ mm}$ ). La séquence pondérée en Diffusion était une séquence 2D spin-écho, avec 32 directions de gradients non-colinéaires (TE/TR :  $60/8210 \text{ ms}$ , FOV :  $512 \times 512 \times 120$ , résolution spatiale :  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}$  interpolée à  $0,875 \times 0,875 \times 2 \text{ mm}$ ,  $b = 1000 \text{ s}\cdot\text{mm}^{-2}$ ). Un volume de spectroscopie de  $15 \times 15 \times 15 \text{ mm}$ , placé sur la lésion active la plus volumineuse au premier examen chez les patients et dans la substance blanche semi-ovale chez le sujet contrôle a été acquis à l'aide d'une séquence PRESS à temps d'écho court (35 ms).

## 2.3 Traitement des Données

Les IRM conventionnelles (T1 et T2 FLAIR) et de diffusion de chaque patient ont recalées à l'image correspondante du premier examen de chaque patient à l'aide de Niftyreg [Ourselin *et al.* (2001)]. L'algorithme "Histogram matching" implémenté dans 3D slicer a ensuite été utilisé pour normaliser les intensités des images pondérées en T1 et T2-FLAIR de chaque point temporel sur le premier du suivi. Cette approche permet de comparer les intensités durant le suivi chez chaque patient. Deux masques de lésions ont ensuite été délimités sur la T1 et la T2-FLAIR où la lésion présentait le volume le plus important. Ces masques ont été utilisés pour mesurer l'intensité du signal et son évolution durant le suivi.

Le pré-traitement des images de diffusion a été réalisé à l'aide de FSL [Jenkinson *et al.* (2012)]. La première étape consistait en la correction des courants de Foucault et l'estimation d'un masque du cerveau pour chaque patient à chaque point temporel. Pour chaque patient, un masque de la lésion a été estimé et a servi à mesurer les valeurs de FA et MD dans la lésion au cours du suivi. Ces masques ont ensuite été recalés sur l'espace du sujet contrôle.

L'analyse des spectres et la quantification des concentrations métaboliques ont été réalisées à l'aide du logiciel jMRUI [Stefan *et al.* (2009)]. Le signal résiduel de l'eau a été estimé en utilisant un algorithme de décomposition en valeurs singulières (SVD) pour supprimer 25 composantes de résonance entre -200 et 30 Hz. La quantification des concentrations métaboliques a été réalisée en utilisant la méthode "QUEST". Cette méthode permet une estimation dans le domaine temporel basée sur une liste de métabolites simulée avec NMRScopeB [Starčuk *et al.* (2009)]. Les concentrations métabolites (NAA, Cho, Cr, mI, et Lac) ainsi que les rapports NAA/Cr, mI/Cr et Cho/Cr ont été calculés. Les bornes de Cramer-Rao ont été calculées pour chaque métabolite et sont reportées dans la table 1.2.

## 2.4 Analyses Statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec R [R Development Core Team (2015)]. Les valeurs de diffusion et des mesures métaboliques, obtenues chez chaque patient au cours du suivi ont été comparées à celles obtenues chez le sujet contrôle à l'aide d'un test non-paramétrique de Wilcoxon-Mann&Whitney. Les variations intra-sujet sont testées avec un test de corrélation de Spearman. Les différences et corrélations sont considérées comme significatives si le risque  $\alpha$  de découvrir une

Subject		S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
HC	Cho	5,3	5,2	3,2	5,0	4,8	6,0	4,5	5,2
	Cr	2,7	2,7	2,8	3,1	2,5	3,6	2,5	2,7
	mI	11,5	10,5	5,6	5,9	5,7	13,7	5,1	6,2
	NAA	2,2	1,7	1,9	1,9	1,7	1,9	1,8	1,7
Patient 1	Cho	6,7	6,5	4,0	3,8	3,7	3,3	4,9	6,2
	Cr	4,3	4,8	4,1	4,2	3,8	4,0	4,2	4,4
	mI	6,5	5,8	6,9	5,1	6,0	4,8	4,5	6,8
	NAA	4,0	4,7	3,6	4,9	3,2	4,4	4,1	4,0
Patient 2	Cho	6,3	5,9	5,0	6,7	6,7	4,5	4,8	5,7
	Cr	4,5	4,8	5,0	4,9	4,6	4,4	4,3	4,4
	mI	16,0	12,6	18,0	18,4	7,3	8,7	7,9	7,6
	NAA	3,4	3,8	4,2	3,6	4,4	3,9	3,3	4,0
Patient 3	Cho	6,7	7,8	5,8	4,9	6,7	5,4	7,2	5,3
	Cr	3,9	3,8	3,3	4,0	3,5	3,4	3,9	3,9
	mI	20,7	14,2	6,7	8,6	8,2	5,9	14,3	6,8
	NAA	3,2	3,1	3,6	3,3	3,0	3,3	3,1	3,3

TABLE 1.2 – Bornes de Cramer-Rao, calculées pour chaque métabolite et chaque sujet.

différence à tort est inférieur à 5 %. Les résultats numériques sont présentés sous la forme : moyenne  $\pm$  écart-type.

### 3 Résultats

Chez le Patient1, la lésion sélectionnée est localisée dans la SB semi-ovale gauche (Figure 1.1A-B). Durant les trois premières semaines du suivi, le signal dans la lésion était augmenté sur les images T1-Gd et FLAIR. Après ce délai, le signal T1-Gd a diminué pour devenir hypo-intense. Le signal FLAIR diminue également, mais reste néanmoins hyper-intense. En comparant toutes les valeurs des rapports métaboliques du Patient1 à celles du sujet contrôle, les rapports de mI/Cr et de Cho/Cr étaient augmentés ( $p < 0,001$  et  $p < 0,05$ ) et NAA/Cr n'était pas significativement différent. Un pic de Lactate a été observé, uniquement au premier examen. Tout comme le signal FLAIR, la MD a fortement augmenté durant les deux premières semaines (+25 %), suivi par une diminution continue, tout en restant supérieure à la valeur contrôle tout au long du suivi ( $p < 0,001$ ). La FA est significativement inférieure chez le Patient1 par rapport aux valeurs mesurées chez le sujet contrôle ( $p < 0,001$ ), cependant, on note une augmentation de cette dernière de 40 % entre le premier et le dernier examen.

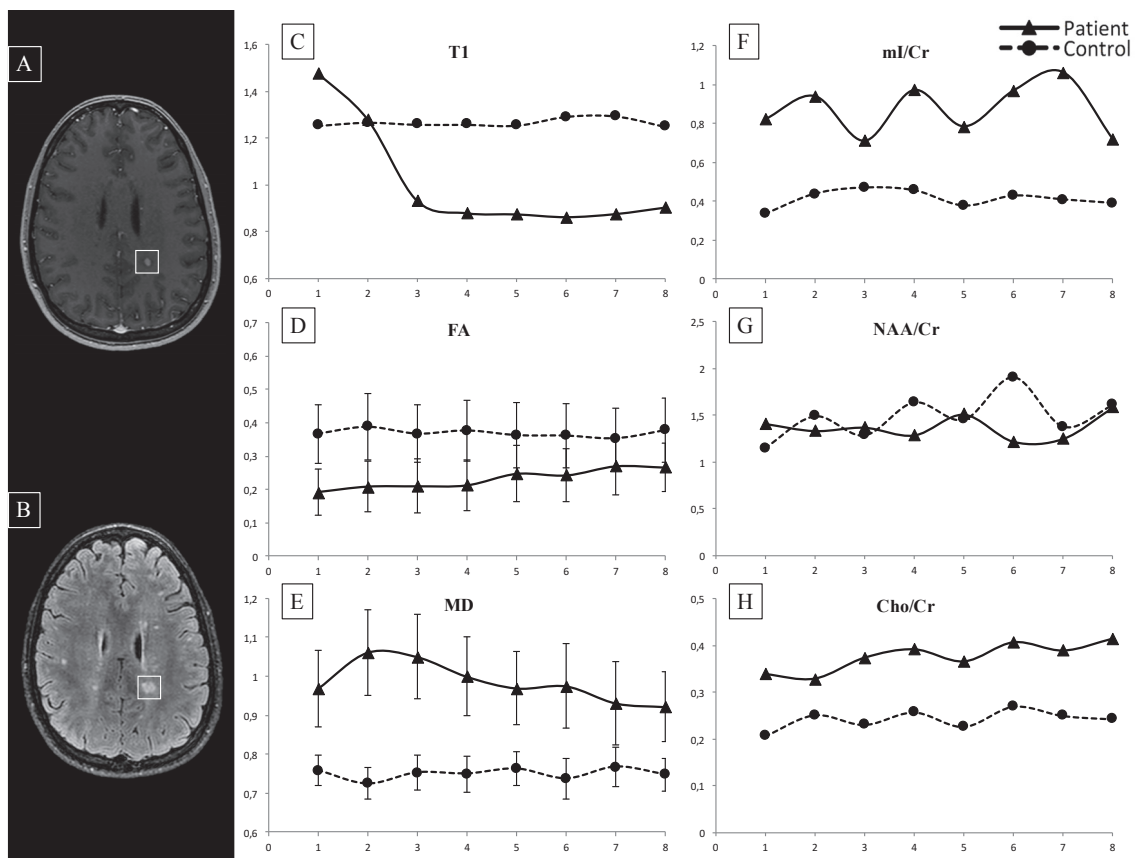


FIGURE 1.1 – Position du VOI de spectroscopie de la lésion sélectionnée chez le Patient1 représenté sur des images Gd-T1 (A) et FLAIR (B). Évolution hebdomadaire du signal T1 (C), de la fraction d'anisotropie (D) de la diffusivité moyenne (E) et des rapports métaboliques : mI/Cr (F), NAA/Cr (G), et Cho/Cr (H) dans le volume d'intérêt de la lésion.

Chez le Patient2, la lésion sélectionnée était localisée dans la SB pariétale gauche (Figure 1.2A-B). Durant les deux premières semaines du suivi, le signal était augmenté sur la T1-Gd, alors qu'il reste augmenté durant tout le suivi sur la FLAIR. Le rapport mI/Cr augmente fortement entre les deux premières semaines du suivi (+298 %) et reste ensuite supérieur à la valeur mesurée chez le sujet contrôle. En comparant toutes les valeurs des rapports de Cho/Cr et NAA/Cr du Patient2 à celles du contrôle, on observe une valeur significativement augmentée pour la choline ( $p < 0,001$ ) et aucune différence pour le NAA. Aucun pic de lactate n'est détectable tout au long du suivi dans cette lésion. La FA est significativement inférieure et la MD significativement supérieure chez le Patient2 par rapport aux valeurs mesurées chez le sujet contrôle ( $p < 0,001$ ).

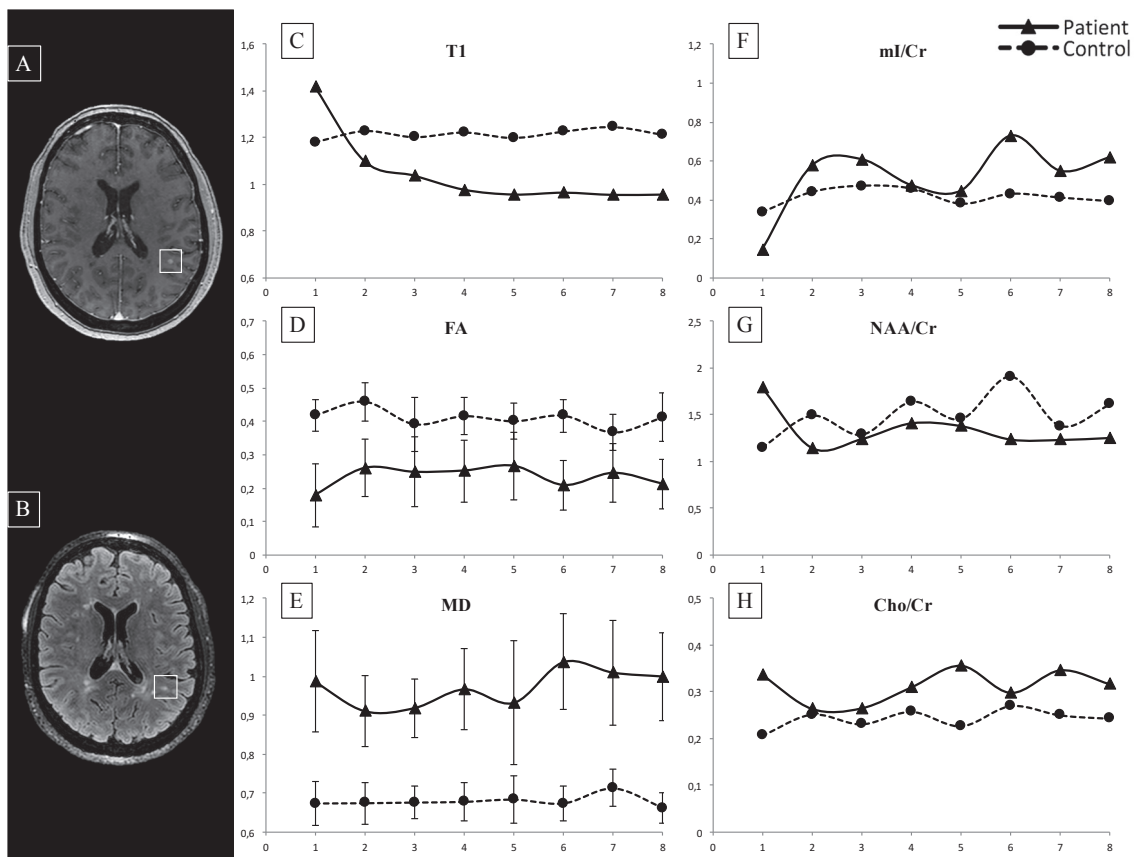


FIGURE 1.2 – Position du VOI de spectroscopie de la lésion sélectionnée chez le Patient2 représenté sur des images Gd-T1 (A) et FLAIR (B). Évolution hebdomadaire du signal T1 (C), de la fraction d’anisotropie (D) de la diffusivité moyenne (E) et des rapports métaboliques : mI/Cr (F), NAA/Cr (G), et Cho/Cr dans le volume d’intérêt de la lésion.

Chez le Patient3, la lésion sélectionnée est située dans la SB préfrontale gauche (Figure1.3A-B). Durant les trois premières semaines du suivi, la lésion était hyper-intense en T1-Gd puis devient hypo-intense. Sur l’image pondérée en FLAIR, la lésion apparaît hyper-intense tout au long du suivi. En comparant toutes les valeurs des rapports de Cho/Cr et NAA/Cr du Patient3 à celles du sujet contrôle, on observe une valeur significativement augmentée pour la choline ( $p < 0,001$ ) et aucune différence pour le NAA. Le rapport de mI/Cr était inférieur chez le Patient3 comparé au sujet contrôle durant les 4 premières semaines puis augmente fortement et devient supérieur aux valeurs contrôle jusqu’à la fin du suivi. Aucun pic de lactate n’est détectable tout au long du suivi dans cette lésion. La FA est significativement inférieure et la MD significativement supérieure chez le Patient3 par rapport aux valeurs mesurées chez le sujet contrôle ( $p < 0,001$  et  $p < 0,01$ ).

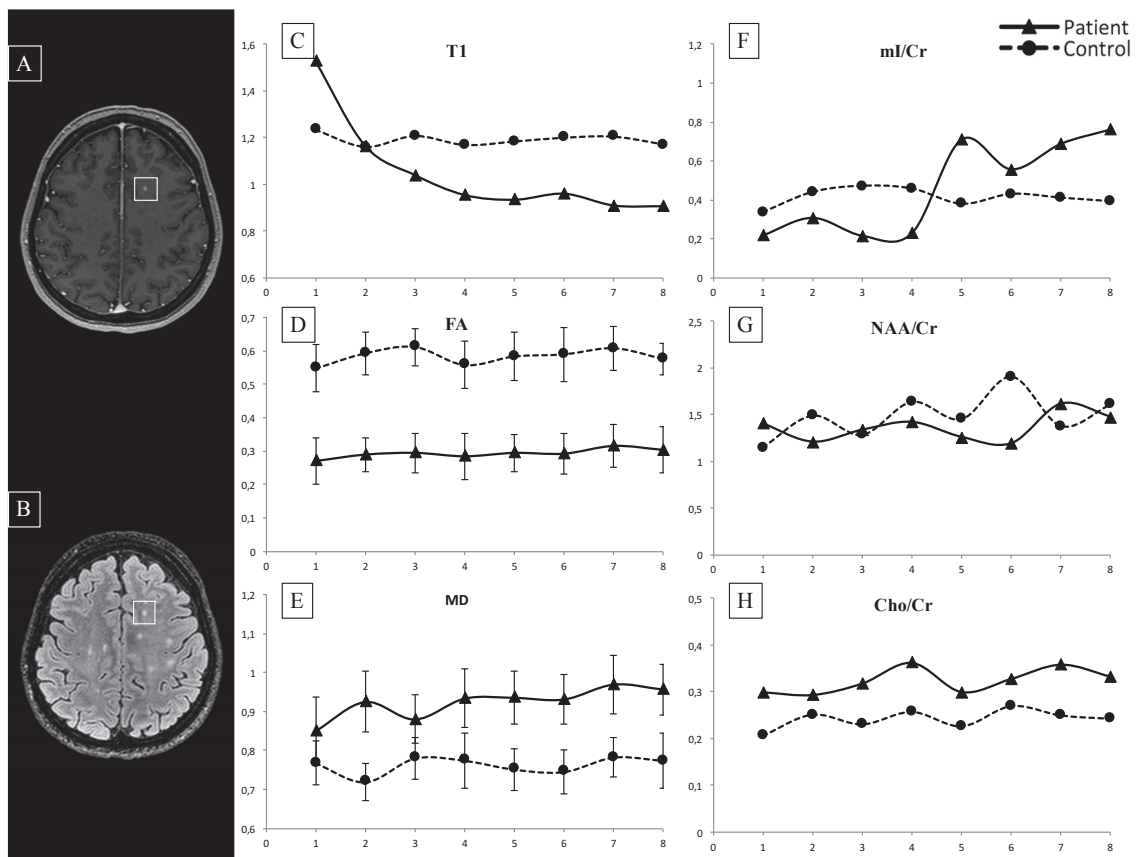


FIGURE 1.3 – Position du VOI de spectroscopie de la lésion sélectionnée chez le Patient3 représenté sur des images Gd-T1 (A) et FLAIR (B). Évolution hebdomadaire du signal T1 (C), de la fraction d'anisotropie (D) de la diffusivité moyenne (E) et des rapports métaboliques : mI/Cr (F), NAA/Cr (G), et Cho/Cr dans le volume d'intérêt de la lésion.

## 4 Discussion

Grâce à ce suivi IRM multi-paramétrique, il a été possible de suivre l'évolution de plusieurs marqueurs des mécanismes pathologiques survenant dans les lésions de la substance blanche à la phase aiguë chez trois patients atteints d'une forme rémittente de SEP avec une haute résolution temporelle.

Le principal résultat de cette étude est la confirmation de la haute sensibilité des marqueurs métaboliques et de diffusion pour détecter les mécanismes pathologiques dans les lésions de substance blanche. En effet, une augmentation de mI a été détectée dans les lésions étudiées chez tous les patients inclus. Cette observation est en accord avec de précédentes études en spectroscopie de lésions aiguës et chroniques de la substance blanche [Bitsch *et al.* (1999), Srinivasan *et al.* (2005)].

---

Fernando *et al.* ont également rapporté une augmentation du mI dans la SBAN chez des patients atteints d'un syndrome cliniquement isolé qui sont ensuite devenus des patients SEP [Fernando *et al.* (2004)]. De plus, une augmentation du mI a également été observée chez des patients SEP ayant une large lésion pseudo-tumorale [Zaaraoui *et al.* (2010), Ernst *et al.* (1998)]. Du fait de sa présence préférentielle dans les cellules gliales, son augmentation dans les lésions de SB fait du mI un bon marqueur de la prolifération gliale et des processus inflammatoires [Govindaraju *et al.* (2000)].

Contrairement au mI, les rapports de Cho/Cr étaient augmentés depuis le premier examen et le sont restés tout au long du suivi dans toutes les lésions observées. Puisque le signal de la choline provient principalement de précurseurs et dérivés de membranes cellulaires, son augmentation est généralement attribuée aux mécanismes de démyélinisation dans la SEP [Govindaraju *et al.* (2000)]. Cependant, la choline est également le seul précurseur de la bétaine dans le cerveau humain, métabolite impliqué dans la régulation de l'osmolalité et interagissant avec les cellules inflammatoires. On attribue donc parfois à la choline un rôle de marqueur de l'inflammation [Brenner *et al.* (1993)]. C'est pourquoi l'augmentation de la choline dès le début du suivi peut être attribuée à la démyélinisation et/ou aux processus inflammatoires.

Marqueur de l'intégrité neuronale [Govindaraju *et al.* (2000)], une diminution du NAA est fréquemment observée dans les lésions chroniques de SEP [Sajja *et al.* (2009)]. En revanche, il a été montré que la concentration de ce métabolite n'était pas modifiée dans les lésions à la phase aiguë [Srinivasan *et al.* (2005)]. En accord avec ce résultat, l'absence de modification du rapport de NAA/Cr durant ce suivi confirme qu'il n'y a pas ou peu de destruction axonale durant les deux premiers mois de la formation d'une lésion.

En ce qui concerne les métriques de diffusion, la MD était augmentée et la FA diminuée tout au long du suivi, confirmant de précédentes études [Filippi *et al.* (2000), Liu *et al.* (2012)]. L'augmentation de MD est probablement consécutive aux phénomènes de gliose, comme le montrent les images FLAIR, tandis que la diminution de FA reflète une désorganisation du tissu, causée par une détérioration de la gaine de myéline [Hannoun *et al.* (2012)].

Cette étude longitudinale rapprochée apporte également de nouvelles informations sur l'évolution temporelle des lésions à la phase aiguë. Pour la première fois,



cette étude a permis de mettre en évidence un délai entre la fin du rehaussement au gadolinium en T1 et l'augmentation du mI dans des petites lésions en cours de formation dans la SB. En accord avec de précédentes études, [Zaaraoui *et al.* (2010), Ernst *et al.* (1998)], ces résultats confirment la sensibilité du mI pour révéler les processus inflammatoires et démyélinisants survenant durant la formation de ces lésions. Cependant, ces précédentes études étaient basées sur des suivis avec un long intervalle entre deux acquisitions (3 semaines et 3 mois), ne permettant pas de mettre en évidence précisément la dynamique des processus en jeu. Au contraire, la répétition hebdomadaire des examens de cette étude nous a permis d'identifier plusieurs différences entre les trois lésions étudiées. Premièrement, l'augmentation du mI survient après un délai variant de une à cinq semaines selon le patient. Un pic de lactate a également été identifié dans une lésion au premier examen, reflétant une phase ischémique transitoire dans cette lésion, non observée dans les deux autres. Cette observation est confortée par la diminution rapide de la FA dans cette même lésion. De plus, une tendance à l'augmentation de la FA et à la diminution de la MD, tendant vers des valeurs "normales" a été observée dans cette lésion. Ces résultats suggèrent que les processus pathologiques survenant dans la lésion du Patient1 étaient plus précoces et/ou plus sévères que ceux survenant dans les deux autres lésions. Dans les lésions des patients 2 et 3, la FA et la MD sont restées différentes de celles du sujet contrôle tout au long du suivi, sans qu'une tendance à la récupération ne soit identifiée, alors que les niveaux de mI n'ont augmenté qu'à partir des semaines 2 et 3. Ces délais suggèrent que nos mesures chez les patients 2 et 3 ont été effectués au tout début de la formation de la lésion, contrairement au Patient1.

Bien que toutes les lésions soient restées hyper-intenses sur les images FLAIR, reflétant probablement la gliose, une diminution du signal a été observé en T1 après un délai de trois semaines, reflétant une récupération partielle ou totale de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique. Durant cette seconde phase de la formation de la lésion, les macrophages sont activement recrutés dans la cascade inflammatoire [Correale and Villa (2004)]. Trebst *et al.* ont montré que la remyélinisation nécessitait la différenciation et l'activation de cellules inflammatoires *in situ*, phénomène différencié de la première phase de la formation de la lésion [Trebst *et al.* (2008)]. Les différents délais observés avant l'augmentation du mI dans les trois lésions suggère donc que le mI pourrait constituer un marqueur plus spécifique que les métriques de diffusion aux événements inflammatoires et/ou à la réparation de la gaine de myéline.

En dépit de la précision apportée par la répétition hebdomadaire des examens,



---

cette étude souffre de plusieurs limitations méthodologiques, et principalement du faible nombre de sujets inclus. En effet, à cause de la difficulté rencontrée pour recruter des patients SEP ne suivant aucun traitement pour cette maladie tout au long du suivi, seuls six patients ont pu être recrutés et uniquement trois ont pu avoir tous les examens en raison de l'effort considérable requis pour passer une IRM toutes les semaines durant deux mois. De plus, il n'est désormais plus possible de compléter cette étude par le recrutement de nouveaux patients puisqu'une accumulation de gadolinium dans les noyaux gris centraux consécutive à l'injection répétée de produit de contraste a été montrée. Cependant, dans cette étude, nous avons utilisé un agent de contraste macro-cyclique (Gadovist®) pour lequel aucune accumulation n'a été observée jusqu'à présent [Radbruch (2016)]. Néanmoins, nous avons obtenu une très bonne précision pour les mesures de diffusion, avec une variabilité moyenne de 2,1 % chez le sujet contrôle (2,7 % pour la FA et 1,4 % pour la MD). En ce qui concerne les mesures des concentrations métaboliques, une variabilité de 13 % a été mesurée chez le sujet contrôle. De plus, nous avons contrôlé la précision de la mesure des concentrations des métabolites en calculant les bornes de Cramer-Rao. La seconde limitation de cette étude vient de l'emploi de rapports métaboliques plutôt que de valeurs absolues. Cependant, la quantification des concentrations métaboliques absolues est quasiment infaisable en pratique clinique puisqu'elle requiert la mesure de paramètres supplémentaires comme celle des temps de relaxation et une référence externe [Bagory *et al.* (2012)]. La mesure des rapports métaboliques a comme grand intérêt de tenir compte des variations des temps de relaxations et de la calibration du système. Cependant, les rapports métaboliques peuvent être biaisés par des variations de concentration du métabolite de référence. Par exemple, l'absence de variation du rapport de NAA/Cr pourrait provenir de l'effet de volume partiel, due à la faible taille des lésions par rapport au volume mesuré ou d'une augmentation de la concentration de créatine dans ce volume, due à la prolifération cellulaire. Néanmoins, d'une telle augmentation de la créatine, résulterait une diminution de tous les rapports ce qui n'est pas le cas ici.

## 5 Conclusion

Ce suivi longitudinal de patients SEP par IRM multiparamétrique a fourni de nouvelles preuves du rôle complémentaire des marqueurs d'imagerie pour une meilleure compréhension des phénomènes inflammatoires survenant dans les lésions actives après la prise de contraste au gadolinium. Cette étude a confirmé la sensibilité des métriques de diffusion à détecter les processus inflammatoires initiaux

comme la formation d'un oedème cytotoxique et/ou vasogénique. De plus, les niveaux élevés de choline tout au long du suivi ont montré la présence de phénomènes inflammatoires et de démyélinisation même en l'absence de perte axonale, comme le montrent les valeurs "normales" de NAA. Enfin, l'observation de différents profils de variation de la concentration du myo-Inositol montre que ce métabolite présente une bonne sensibilité à la détection des phénomènes inflammatoires de la lésion SEP, incluant la prolifération gliale et la remyélinisation. Cette étude a mis en évidence l'intérêt d'un suivi longitudinal rapproché en fournissant des profils spécifiques de la formation des lésions d'une part, et d'autre part, en apportant une meilleure compréhension de la relation temporelle entre les différents phénomènes pathologiques survenant dans une lésion, incluant la rupture de la barrière hémato-encéphalique, l'inflammation, l'activité gliale la démyélinisation et la remyélinisation.



### III Nouvelles Techniques d'Analyse de la Diffusivité Cérébrale

---



# Chapitre 1

---

## Etude méthodologique : la diffusion à haute résolution angulaire

---

### Sommaire

---

<b>1</b>	<b>Les Méthodes de Reconstruction des Images . . . . .</b>	<b>64</b>
1.1	Le Kurtosis . . . . .	65
1.2	Les modèles multi-tenseurs . . . . .	67
1.3	Les modèles non-paramétriques . . . . .	69
<b>2</b>	<b>Optimisation d'un Protocole de Diffusion à Haute Résolution Spatiale et Angulaire . . . . .</b>	<b>73</b>
2.1	Optimisation sur Fantôme Numérique de Diffusion . . . . .	74
2.2	Acquisition de Données Réelles . . . . .	77
2.3	Conclusion . . . . .	78

---

# 1 Les Méthodes de Reconstruction des Images

Permettant une caractérisation de la micro-architecture tissulaire, l'IRM de diffusion ouvre de nombreuses perspectives dans l'étude des pathologies cérébrales et de leurs altérations, qu'elles soient diffuses ou focalisées. Basée sur la mesure de la diffusion des molécules d'eau dans les différentes directions de l'espace, cette technique permet notamment de mesurer le niveau d'anisotropie, et donc d'organisation tissulaire, dans chaque voxel. Par l'estimation de la direction principale de diffusion dans chaque voxel, il est également possible d'estimer la direction des fibres de substance blanche via les méthodes de tractographie.

La technique du tenseur de diffusion (DTI) est la plus populaire et plus utilisée des techniques de reconstruction en IRM de diffusion. Cela s'explique notamment par le fait qu'elle permette d'estimer des cartes paramétriques comme la fraction d'anisotropie et la diffusivité moyenne qui ont montré leur intérêt dans l'étude et la caractérisation de pathologies cérébrales comme la SEP. Cependant, cette technique est limitée par le modèle Gaussien utilisé pour décrire la probabilité de diffusion des molécules d'eau. En effet, l'emploi d'une distribution Gaussienne ne permet d'estimer qu'une seule direction principale de diffusion dans chaque voxel. Or, les voxels de l'image ont une résolution bien plus importante que la taille des axones (de l'ordre du millimètre, alors que le diamètre de l'axone est de l'ordre du micromètre), de ce fait, chaque voxel contient un nombre important d'axones qui ne sont pas tous parallèles. Ceci a deux implications directes :

- Les mesures de FA et de MD peuvent être biaisées dans les régions où plusieurs populations de fibres coexistent.
- L'estimation de la tractographie des fibres peut être faussée dans les régions où plusieurs populations de fibres se croisent.

La figure 1.1 représente les différentes configurations de fibres que l'on peut observer dans un voxel acquis dans la substance. On observe que pour les structures en éventail, de torsion et de croisement de fibres, le tenseur de diffusion qui pourra être reconstruit à partir du signal sera différent de la fODF (qui représente les directions réelles des fibres au sein du voxel) et les directions de diffusions ne pourront pas être estimées avec robustesse. D'autres modèles ont donc été proposés pour palier à cette limitation, certains étant plus adaptés à l'estimation de cartes paramétriques et d'autres à la reconstruction de la tractographie des fibres. Dans la suite de cette partie, nous présentons les principales techniques proposées, ainsi que leurs avantages et limites respectifs.

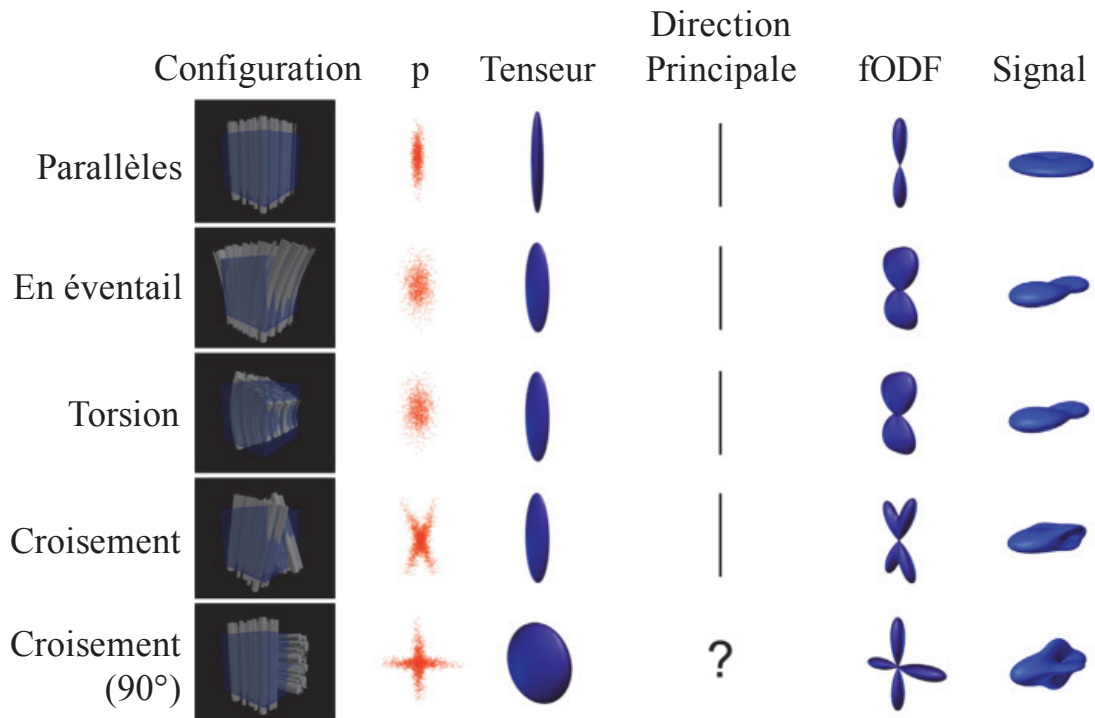


FIGURE 1.1 – Représentations schématiques des différentes configurations de fibres observables dans la substance blanche cérébrale. La probabilité de diffusion ( $p$ ) dans les 3 directions de l'espace, le tenseur de diffusion, la principale direction obtenue grâce au tenseur, la fODF ainsi que le signal de diffusion de chacune de ces configurations sont également représentés. Figure adaptée de [Johansen-Berg and Behrens (2009)].

## 1.1 Le Kurtosis

Comme on l'a vu au paragraphe précédent, l'imagerie du tenseur de diffusion repose sur une approximation Gaussienne des mouvements des molécules d'eau dans le tissu. Or, la structure de la substance blanche est complexe. En effet, elle contient non seulement les axones des neurones, mais aussi les oligodendrocytes qui forment la gaine de myéline autour des axones, les astrocytes qui constituent entre autres la barrière hémato-encéphalique, et la microglie. Toutes ces cellules, dont l'organisation au sein de la SB est schématisée dans la figure 1.2, font que la diffusion n'a pas un profil purement gaussien. Cet écart au profil gaussien de la diffusion des molécules d'eau peut être quantifié grâce à la mesure de l'excès de kurtosis, ou plus généralement, le kurtosis [Jensen *et al.* (2005)].



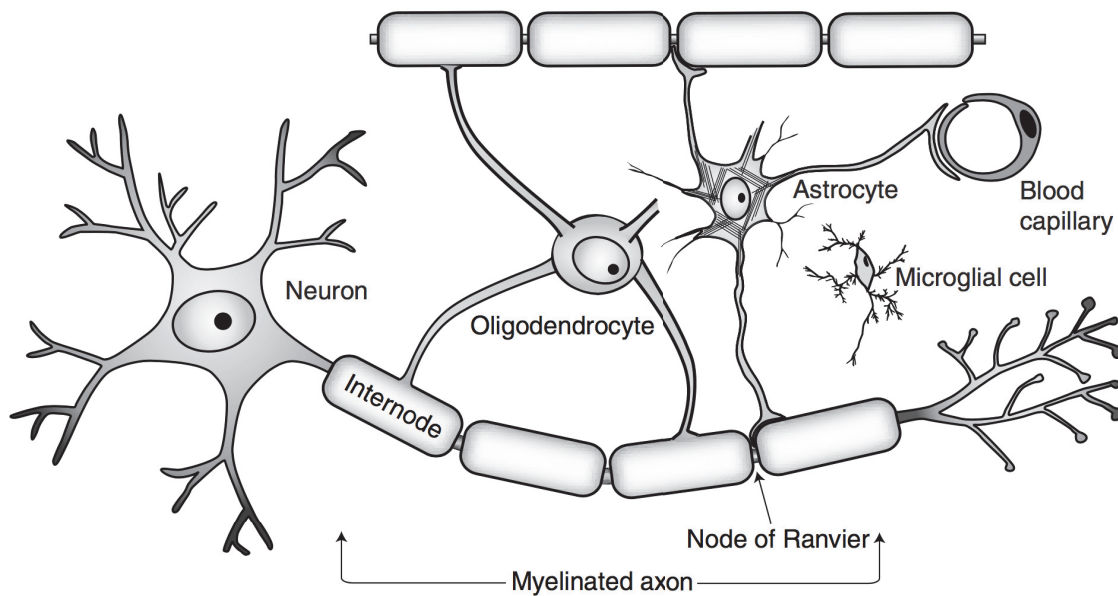


FIGURE 1.2 – Représentation schématique des principaux types cellulaires composant la substance blanche cérébrale. Figure adaptée de [Johansen-Berg and Behrens (2009)].

Afin d'estimer le kurtosis de diffusion, nous partons de la même définition du signal IRM que celle présentée dans l'équation (1.13) au chapitre 1 de la partie I. Cette définition est en fait une approximation dans laquelle nous négligeons une contribution au signal de l'ordre de  $b^2$ .

$$\ln(S(b)) = \ln(S(0)) - bD + \mathcal{O}(b^2) \quad (1.1)$$

En écrivant explicitement ce terme d'ordre  $b^2$ , on fait apparaître  $K$ , l'excès de kurtosis :

$$\ln(S(b)) = \ln(S(0)) - bD + \frac{1}{6}b^2D^2K + \mathcal{O}(b^3) \quad (1.2)$$

Etant donné que cet excès de kurtosis est directement lié à la structure tissulaire, cette mesure pourra être considérée comme une estimation du "degré de structure tissulaire", apportant une information précieuse quant à la micro-architecture du tissu dans chaque voxel.

Cette technique présente donc l'avantage crucial de permettre une meilleure caractérisation du tissu observé, et ce dans des conditions accessibles en routine clinique. En effet, la mesure du kurtosis ne nécessite pas l'acquisition plus de directions

de gradient que la DTI, le seul impératif étant d'employer des gradients plus élevés (de l'ordre de  $2\,000\text{ s.mm}^{-2}$ ). De plus, il est possible de générer les mêmes cartes paramétriques que celles que l'on obtient avec le tenseur de diffusion, mais aussi des cartes paramétriques mesurant le degré de structuration cellulaire. Cependant, cette technique ne permet pas plus que la DTI d'estimer plusieurs directions de diffusion par voxel et ne sera donc pas plus appropriée à la tractographie des fibres. Enfin, on fait également l'approximation de considérer que chaque voxel contient un mélange relativement constant des différentes cellules qui composent le tissu cérébral. Or certaines régions de la substance blanche comme le corps calleux comporteront une plus forte densité axonale que d'autres comme la substance blanche semi-ovale. Il serait donc intéressant de pouvoir estimer dans chaque voxel la part de chaque compartiment cellulaire.

## 1.2 Les modèles multi-tenseurs

Si l'imagerie de l'excès de kurtosis permet une meilleure estimation de la structure tissulaire, elle présente, tout comme la DTI, la limitation de ne permettre l'estimation que d'une unique population de fibre par voxel. Pour pallier à cette limitation, des modèles multi-tenseur, ont été proposés.

Dans les modèles multi-tenseurs, la probabilité de déplacement des molécules d'eau est modélisée par un mélange de plusieurs ( $n$ ) fonctions gaussiennes. On fait donc le postulat que chaque voxel contient  $n$  populations de fibres et que  $n$  est constant dans tout le tissu étudié.

Un exemple simple de modèle de ce type est le modèle dit "Ball&Stick" [[Behrens et al. \(2003\)](#)]. Dans ce modèle, on considère que les molécules d'eau diffusent soit librement, de façon totalement isotrope (comme c'est par exemple le cas dans le liquide cérébro-spinal), soit de façon contrainte dans ou autour d'un "stick" qui représente l'axone dans le cas du système nerveux central. Si ce modèle est simple, il ne permet néanmoins d'estimer qu'une seule population de fibres par voxel et donc une seule direction de diffusion majoritaire. Certains modèles utilisent une fonction de probabilité de déplacement différente de la gaussienne pour modéliser le mouvement des molécules d'eau et ainsi mieux caractériser les structures complexes de fibres, comme c'est par exemple le cas de la technique appelée NODDI.

### "Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging"

NODDI est l'imagerie de dispersion d'orientation et de densité de neurite [[Zhang et al. \(2012\)](#)]. Cette technique étend le concept de modèle multi-compartiment à

la substance blanche et la substance grise. Grâce à cette technique, il est possible d'estimer la complexité micro-structurale des axones et des dendrites, apportant ainsi des informations plus spécifiques sur l'état d'organisation du tissu. Afin d'obtenir une modélisation reflétant le plus fidèlement possible la structure étudiée, il est nécessaire d'acquérir les données avec deux valeurs de  $b$  différentes, une faible de l'ordre de  $700 \text{ s.mm}^{-2}$  et une modérément élevée de l'ordre de  $3000 \text{ s.mm}^{-2}$  [Zhang *et al.* (2012)].

Le modèle repose sur une décomposition du tissu cérébral en trois compartiments :

- Un compartiment intra-cellulaire, de fraction volumique  $v_{ic}$ , modélisé sous la forme de cylindres de rayon nul afin de prendre en considération une diffusion libre dans la direction de la fibre et une diffusion radiale très restreinte. Soit  $f(n)dn$ , la probabilité d'observer un tel cylindre dans la direction  $\vec{n}$ , représenté par une distribution de Watson,  $q$  la direction du gradient de diffusion et  $b$  sa valeur, l'intensité du signal dans ce compartiment pourra alors s'exprimer de la manière suivante :

$$A_{ic} = \int_{\mathbb{S}^2} f(n) e^{-bd_{\parallel}(qn)^2} dn, \quad (1.3)$$

- Un compartiment extra-cellulaire
- Un compartiment contenant le liquide cérébro-spinal

L'intensité du signal au temps d'écho peut donc être représenté sous la forme :

$$S = (1 - v_{iso})(v_{ic}A_{ic} + (1 - v_{ic})A_{ec}) + v_{iso}A_{iso} \quad (1.4)$$

où  $A_{ic}$ ,  $A_{ec}$  et  $A_{iso}$  correspondent au signal correspondant au compartiment intra-cellulaire, extra-cellulaire et contenant le liquide cérébro-spinal respectivement et  $v_{ic}$ ,  $v_{ec}$  et  $v_{iso}$  aux fractions volumiques de ces mêmes compartiments.

Le compartiment extra-cellulaire correspond à l'espace autour des neurones où la diffusion de l'eau est contrainte par la présence des neurites. La diffusion y est considérée comme Gaussienne anisotrope (identique à la DTI).

Le compartiment contenant le liquide cérébro-spinal est un compartiment où la diffusion de l'eau est isotrope et y est à nouveau modélisée comme en DTI par une Gaussienne.

D'autres modèles ont également été proposés comme par exemple CHARMED [Assaf *et al.* (2004)] dans lequel un compartiment de diffusion "restreint", modélisé

par une gaussienne représente la diffusion dans l'espace extra-cellulaire et un compartiment où la diffusion est "contrainte" dans un cylindre représente la diffusion à l'intérieure des axones.

La principale limitation de ces méthodes réside dans le choix *a priori* du nombre de population de fibres présentes dans chaque voxel qui de plus, est considéré comme constant dans tout le tissu. En effet, la grande majorité de ces modèles ne considère que deux populations de fibres dans chaque voxel ce qui, dans certaines régions, peut être une sous-estimation. De plus, si de tels modèles permettent effectivement de mieux résoudre les régions où deux populations de fibres coexistent, ils ne permettent pas d'obtenir une estimation robuste de la direction principale de diffusion dans les régions où une seule population de fibre est présente.

### 1.3 Les modèles non-paramétriques

Les modèles présentés dans le paragraphe précédent constituent une avancée importante par rapport à la technique du tenseur de diffusion, puisqu'ils permettent de pallier à la principale limitation de cette dernière, à savoir son incapacité à caractériser les régions où plusieurs populations de fibres coexistent. Cependant, ils restent limités par la nécessité de définir *a priori* le nombre de populations présentes dans chaque voxel. Dans cette partie, nous allons nous intéresser à des méthodes caractérisant les différentes populations de fibres dans chaque voxel, sans nécessiter d'*a priori* sur l'architecture du tissu. A cette fin, toutes ces méthodes tentent d'estimer une fonction sphérique représentant la structure et l'organisation des différentes populations de fibres dans chaque voxel : la fonction de dispersion d'orientation de fibres ou **fODF**. Pour ce faire, certaines d'entre elles proposent une estimation directe de la fODF à partir du signal de diffusion, comme par exemple la technique de déconvolution sphérique [Tournier *et al.* (2004), Tournier *et al.* (2007)]. D'autres comme la technique "Diffusion Spectrum Imaging" (DSI) [Tuch *et al.* (2002)] ou le Q-Ball [Tuch (2004)], tentent d'approximer la fODF grâce à l'estimation d'une autre fonction sphérique qui représente la probabilité qu'une molécule diffuse dans les différentes directions de l'espace, la fonction de dispersion des orientations de diffusion, ou **dODF**. Une représentation de la dODF et la fODF dans deux régions de la substance blanche, le splénium du corps calleux et le croisement entre le genou et le faisceau longitudinal supérieur est présentée sur la figure 1.3. On observe la nette différence entre des deux fonctions. En effet, bien que toutes les deux indiquent les mêmes directions, la fODF apparait nettement plus fine que la dODF.

Contrairement aux autres méthodes de reconstruction des images de diffusion, qui exploitent un échantillonnage sphérique de l'espace des  $\mathbf{q}$ , la DSI [Tuch *et al.* (2002)]

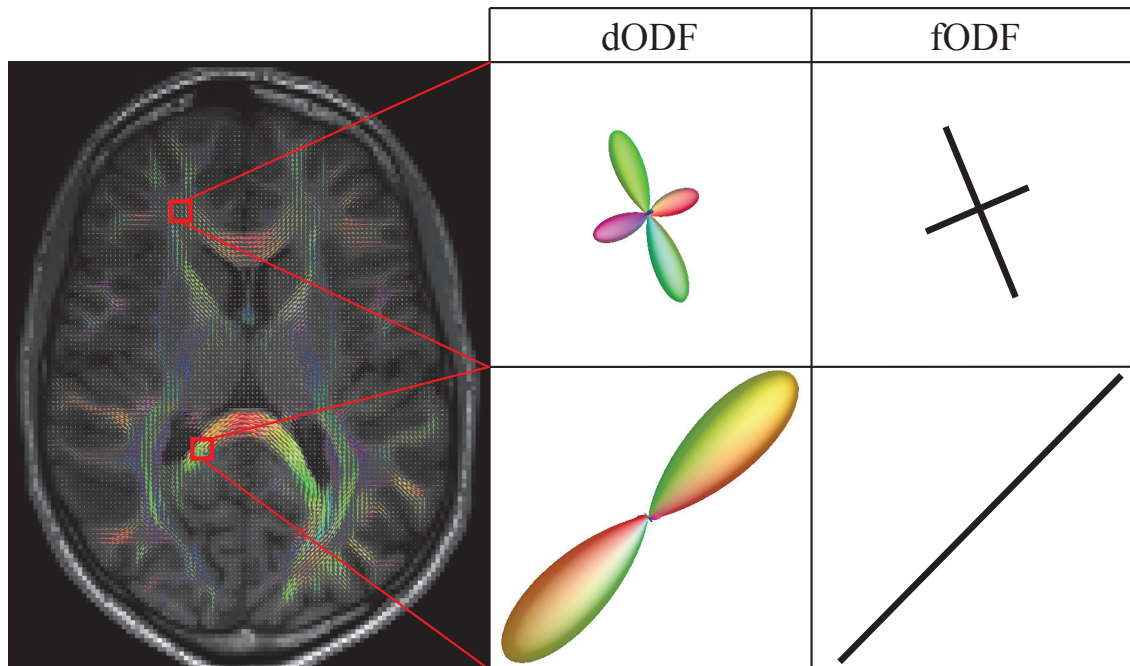


FIGURE 1.3 – Représentation de la dODF et la fODF dans deux régions de la substance blanche cérébrale (en haut le croisement entre le genou du corps calleux et le faisceau longitudinal supérieur et en bas le splénium du corps calleux).

exploite un échantillonnage cartésien de cet espace. Plus précisément, c'est l'intérieur et non uniquement l'enveloppe de la sphère qui est nécessaire pour estimer l'ODF. Deux principales étapes sont nécessaires pour estimer les directions de diffusion à partir du signal enregistré :

1. La transformée de Fourier du signal de diffusion, qui permet de décrire la quantité  $p$  relative de spins ayant diffusé du centre de la grille en direction de chaque point de la grille.
2. La projection de  $p$  sur une sphère qui donne directement une estimation de la dODF.

Ces étapes sont représentées schématiquement dans la figure 1.4.

Si cette méthode permet une estimation relativement précise de la dODF, le grand nombre de mesures nécessaires (entre 250 et 1 000) et les valeurs de  $b$  importantes (allant jusqu'à 20 000) nécessaires à l'estimation de  $p$ , la rendent difficilement applicable dans un contexte clinique.

Afin de palier à cette limitation de la technique DSI, la technique du Q-Ball [Tuch (2004)] a été proposée afin d'estimer la dODF à partir de l'enveloppe de la sphère

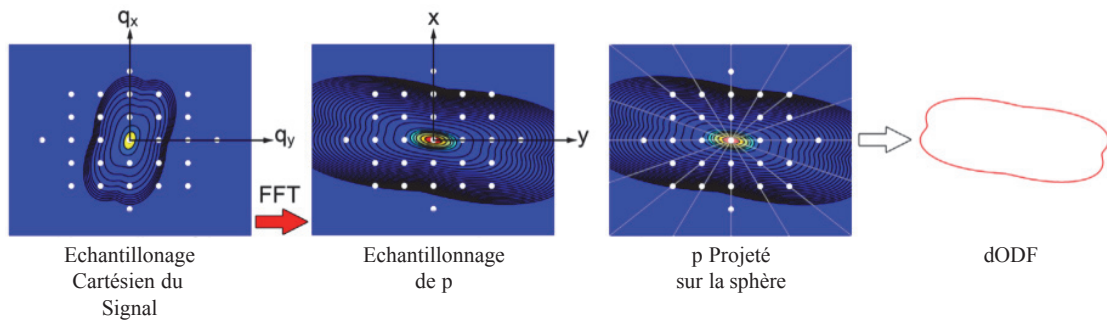


FIGURE 1.4 – Illustration de la reconstruction de la dODF avec la technique DSI. La transformée de Fourier de l'échantillonnage cartésien du signal de diffusion permet d'obtenir un échantillonnage de  $p$ . La projection de  $p$  sur une sphère de rayon unité, permet de reconstruire l'ODF de diffusion. Figure adaptée de [Johansen-Berg and Behrens (2009)].

nécessaire pour la technique DSI. Le fait de n'acquérir que l'enveloppe de la sphère a pour principal avantage de réduire drastiquement le temps d'acquisition. Cependant, cet échantillonnage de l'espace des  $\mathbf{q}$  ne permet plus le passage du signal de diffusion à l'estimation de  $p$  via la transformée de fourrier et il faudra employer une fonction permettant de passer d'un espace sphérique à un autre espace sphérique. Ceci sera fait grâce à la transformée de Funk-Radon. Ainsi, l'estimation de la dODF sera réalisée en deux principales étapes :

1. Interpolation du signal de diffusion sur la sphère pour obtenir une distribution "continue".
2. Appliquer la transformée de Funk-Radon à cette distribution continue pour estimer l'ODF de diffusion.

Ces étapes permettant d'estimer la dODF à partir de l'échantillonnage sphérique du signal de diffusion sont représentées dans la figure 1.5.

Cette méthode permet d'estimer la même ODF que la méthode de DSI, et ce en employant un protocole d'acquisition plus adapté aux contraintes temporelle rencontrées en cliniques. Cependant, la résolution angulaire est moindre comparée à celle obtenue grâce à la DSI.

Si ces deux méthodes permettent une estimation des principales directions de diffusion dans chaque voxel sans *a priori* fort sur le tissu, et notamment sur le nombre de populations de fibres dans chaque voxel, elles ne permettent de n'estimer que l'ODF de diffusion et non l'ODF de fibre. Afin d'estimer l'ODF de fibres, la



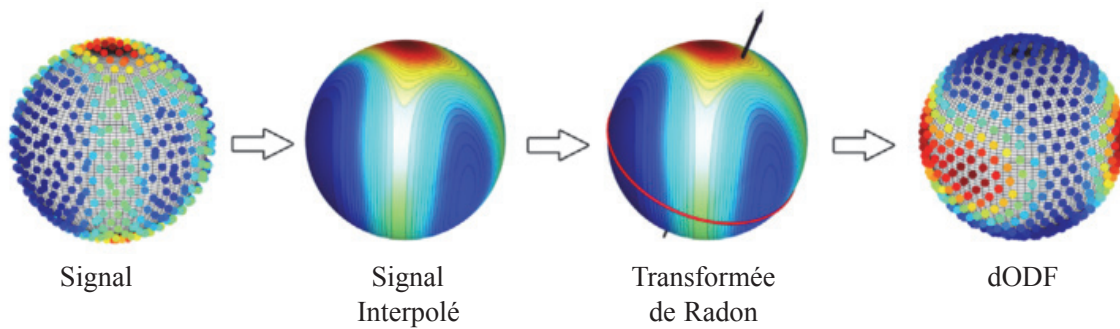


FIGURE 1.5 – Illustration de la reconstruction de l’ODF de diffusion (dODF) grâce à la technique "Q-Ball Imaging". L’échantillonnage sphérique du signal de diffusion est interpolé, puis la transformée de Funk-Radon permet d’estimer la dODF. Figure adaptée de [Johansen-Berg and Behrens (2009)].

technique de déconvolution sphérique a été proposée [Tournier *et al.* (2004)]. Cette technique repose sur l’hypothèse que le signal mesuré par l’IRM de diffusion dans chaque voxel est la convolution du signal que produit une seule fibre (ou population de fibres) et de l’ODF de fibre. Afin d’obtenir la fODF, il est donc nécessaire d’estimer le signal que produirait une seule population de fibres dans un voxel pour estimer une fonction réponse. Plusieurs méthodes peuvent être employées afin d’estimer cette fonction réponse. La plus utilisée reste celle proposée par Tourier *et al.* qui repose sur la moyenne des signaux dans les voxels présentant la plus forte anisotropie [Tournier *et al.* (2004)]. Une fois cette fonction réponse estimée, il suffit de déconvoluer le signal de diffusion dans chaque voxel par cette fonction réponse pour obtenir la fODF. Les différentes étapes permettant l’estimation de la fODF par déconvolution sphérique du signal de diffusion sont représentées dans la figure 1.6.

Toutes ces méthodes avancées de reconstruction des images pondérées en diffusion présentent de réelles améliorations par rapport au modèle Gaussien proposé dans l’imagerie du tenseur de diffusion. Une synthèse de leur avantages et limites respectifs est proposée dans la table 1.1.

Cependant, ces techniques ne permettent pas d’outrepasser les limitations liées à la résolution (spatiale et/ou angulaire) des images acquises. Dans la partie suivante, nous présenterons l’optimisation d’un protocole d’acquisition à haute résolution spatiale et angulaire réalisable en clinique.

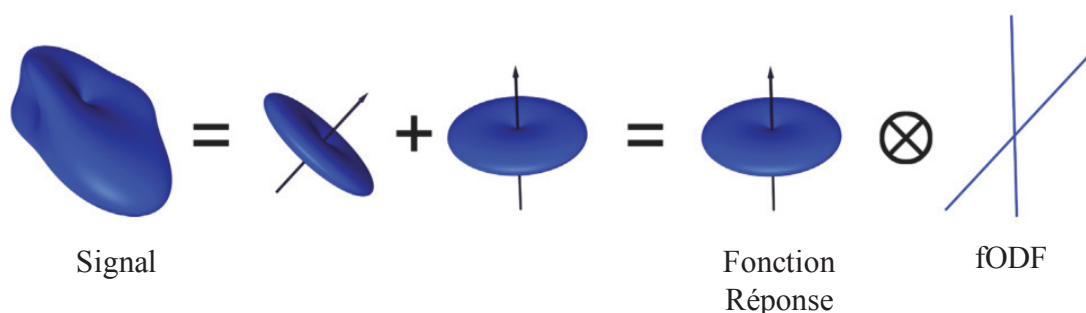


FIGURE 1.6 – Illustration de la technique de déconvolution sphérique du signal de diffusion. Grâce à l’estimation d’une fonction réponse, représentant le signal de diffusion produit par une seule population de fibres parallèles, il est possible de reconstruire directement la fODF. Figure adaptée de [Johansen-Berg and Behrens (2009)].

	Paramètres d’acquisition	Temps de reconstruction	Précision
DTI	$b = 1000$ ; 20 dirs.	Faible	Faible
Kurtosis	$b = 2000$ ; 20 dirs.	Faible	Faible
Ball & Stick	$b = 2200$ & $2800$ ; 64 dirs.	Moyen	Moyenne
NODDI	$b = 700$ & $3000$ ; 90 dirs.	Elevé	Moyenne
DSI	$b \in [0; 20\ 000]$ ; 515 dirs.	Moyen	Elevée
Q-Ball	$b = 4000$ ; 80 dirs.	Faible	Moyenne
CSD	$b = 3000$ ; 60 dirs.	Moyen	Elevée

TABLE 1.1 – Avantages et limites des différentes techniques de reconstructions des images de diffusion.

## 2 Optimisation d’un Protocole de Diffusion à Haute Résolution Spatiale et Angulaire

Dans les prochains chapitres, nous nous intéresserons à l’étude de la connectivité cérébrale, et plus particulièrement au chapitre 3, où nous étudierons la connectivité structurelle cérébrale chez les patients SEP. Afin d’estimer cette connectivité cérébrale, il faudra reconstruire la tractographie de ces patients grâce à l’une des méthodes présentées à la section précédente. En raison de sa facilité de mise en oeuvre (relativement faible temps de reconstruction en particulier) et de la précision avec laquelle elle permet d’estimer l’ODF, nous avons fait le choix d’utiliser la méthode de déconvolution sphérique proposée par Tournier *et al.* [Tournier *et al.* (2007)].

La précision de la mesure de la connectivité cérébrale dépendant de la qualité de la tractographie reconstruite, nous allons nous intéresser ici à la capacité de cette



méthode à résoudre les structures complexes de la SB que sont le croisements de fibres. Pour ce faire, nous nous intéresserons dans un premier temps à des structures simples sur fantôme numérique de diffusion, pour présenter ensuite l'optimisation d'un protocole d'acquisition d'IRM de diffusion à haute résolution spatiale et angulaire acquis en un temps compatible avec les contraintes cliniques.

## 2.1 Optimisation sur Fantôme Numérique de Diffusion

### 2.1.1 Génération des Fantômes Numériques de Diffusion

La bibliothèque "Phantomas" [Caruyer *et al.* (2014)] a été utilisée pour simuler des fantômes d'IRM de diffusion. Ces fantômes consistent en deux faisceaux de fibres se croisant à différents angles ( $10^\circ$ ,  $20^\circ$ ,  $30^\circ$ ,  $40^\circ$ ,  $50^\circ$ ,  $70^\circ$  et  $90^\circ$ ). La figure 1.7 représente ces sept configurations.

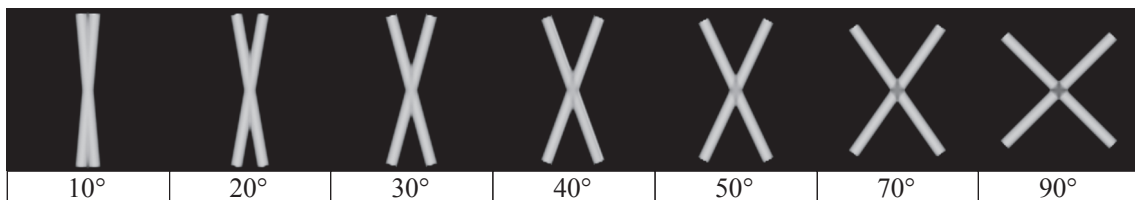


FIGURE 1.7 – Fractions d'anisotropie des fantômes générés avec deux populations de fibres se croisant à divers angles ( $10^\circ$ ,  $20^\circ$ ,  $30^\circ$ ,  $40^\circ$ ,  $50^\circ$ ,  $70^\circ$  et  $90^\circ$ ).

Ces fantômes ont été générés avec une résolution spatiale de 1 *mm* isotrope. Huit différents échantillonnages de l'espace des  $\mathbf{q}$  ont été générés [Caruyer *et al.* (2013)] (17, 26, 32, 48, 65, 96, 128 et 255 directions) et utilisés pour générer les fantômes, employant différentes valeurs de  $b$  ( $b = 1\ 000\ s.mm^{-2}$ ,  $b = 3\ 000\ s.mm^{-2}$ ,  $b = 5\ 000\ s.mm^{-2}$ ,  $b = 6\ 000\ s.mm^{-2}$  et  $b = 10\ 000\ s.mm^{-2}$ ). Ces différents échantillonnages de l'espace des  $\mathbf{q}$  sont représentés dans la figure 1.8.

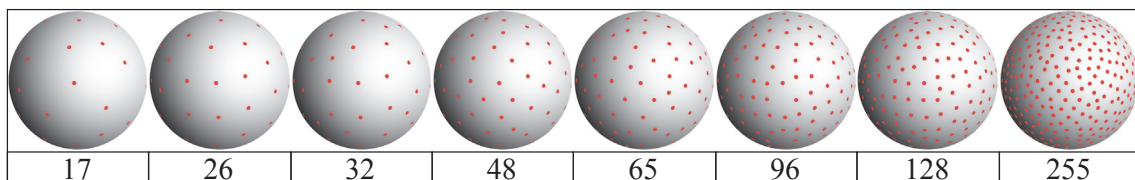


FIGURE 1.8 – Les différents échantillonnages de l'espace des  $\mathbf{q}$  (17, 26, 32, 48, 65, 96, 128 et 255 directions de diffusion) employés pour générer les fantômes de diffusion.

### 2.1.2 Estimation du Nombre de Population de Fibres dans Chaque Voxel

La première étape du traitement des données consiste en l'estimation d'une fonction réponse à partir des voxels ne contenant qu'une seule population de fibres parallèles [Tournier *et al.* (2013)]. L'ordre maximum de cette fonction réponse est de 4 pour 17 et 26 directions, de 6 pour 32 directions et de 8 pour 48, 65, 96, 128 et 255 directions.

Puis la fonction de distribution d'orientation (ODF) a été estimée dans chaque voxel de l'image, utilisant le même ordre maximum que pour l'estimation de la fonction réponse. Cet ODF a ensuite été utilisé pour la tractographie et générer 10 000 fibres à partir de "seeds" répartis de façon aléatoire dans tout le fantôme. La distribution des orientations de fibres (TOD) [Dhollander *et al.* (2014)] a ensuite été reconstruite dans chaque voxel et le nombre de pics, reflétant le nombre de populations de fibres, a été calculé. La valeur médiane de ce nombre de pics a finalement été calculée dans la région de croisement de fibres, définie par un masque délimité manuellement pour chaque angle de croisement de fibres.

### 2.1.3 Résultats

Pour une valeur de  $b$  de  $1\,000\text{ s.mm}^{-2}$ , le plus petit angle pour lequel on retrouve deux populations de fibres dans le fantôme est  $70^\circ$  en employant un minimum de 32 directions de gradient. En passant à  $b = 3\,000\text{ s.mm}^{-2}$ , la technique est capable de différencier les deux populations de fibres se croisant avec un angle minimum de  $50^\circ$  pour un nombre minimum de 48 directions. A  $b = 5\,000\text{ s.mm}^{-2}$ , l'angle minimum est le même, mais cette fois-ci, seules 32 directions sont nécessaires.

Ainsi, on aurait tendance à penser que l'augmentation de la valeur de  $b$  permet de résoudre des structures où les fibres se croisent avec un angle de plus en plus faible, et ce avec un nombre de directions de gradient moindre. Cependant, en passant à  $b = 6\,000\text{ s.mm}^{-2}$ , on constate que ce n'est pas totalement vrai. En effet, à une telle valeur de  $b$ , il n'est plus possible de différencier deux populations de fibres se croisant à  $70^\circ$  avec 17 directions comme c'est le cas pour des plus faibles valeurs de  $b$ . De plus on observe également que lorsque les fibres se croisent avec un angle de  $40^\circ$ , la technique reconstruit 4 populations de fibres où il n'y en a que deux. Ces dernières observations sont confirmées pour  $b = 10\,000\text{ s.mm}^{-2}$ .

Ces résultats sont représentés sous forme de boxplots dans la figure 1.9.

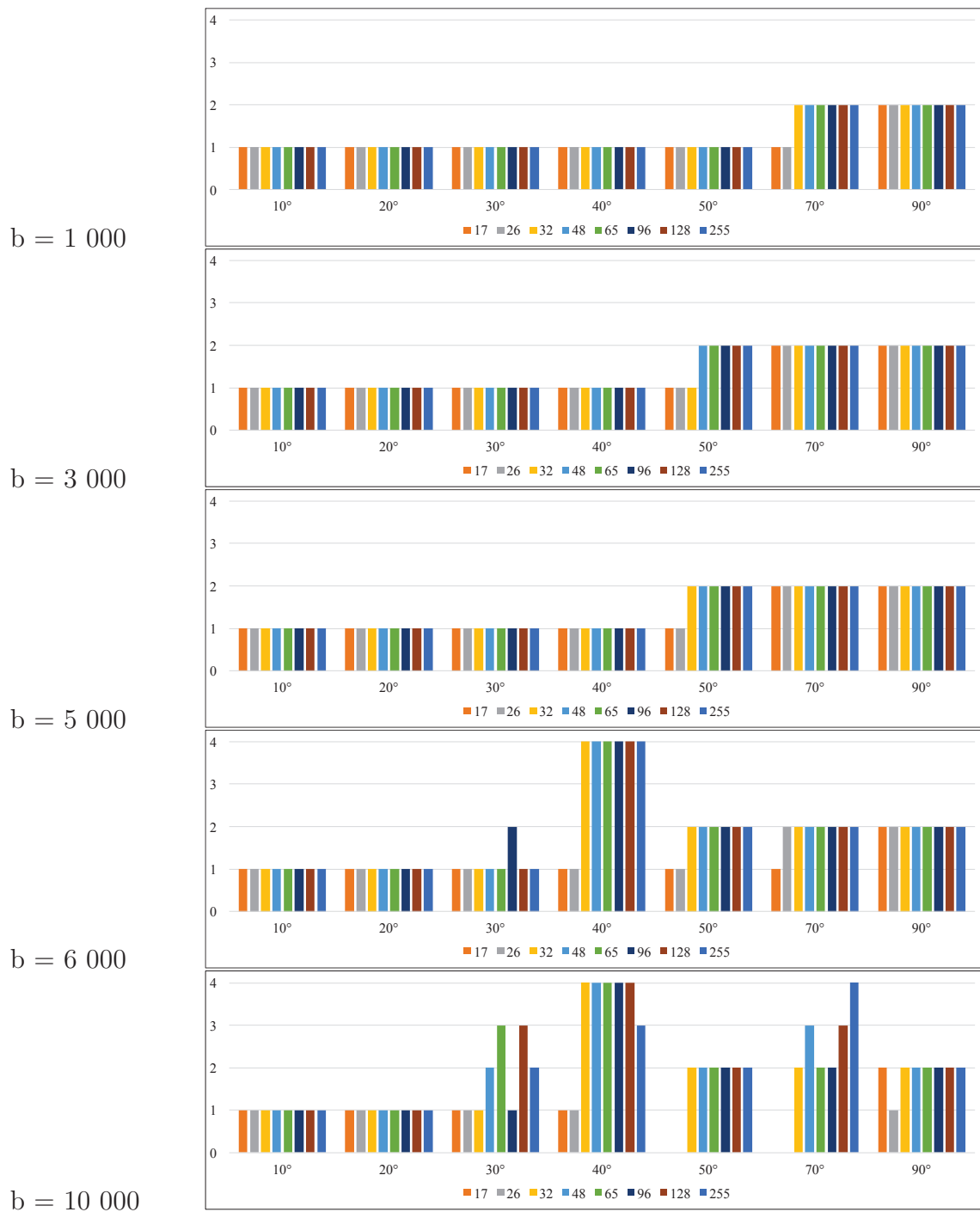


FIGURE 1.9 – Boxplots représentant le nombre de populations de fibres reconstruites dans la région du fantôme où les fibres se croisent en fonction de l'angle de croisement.

## 2.2 Acquisition de Données Réelles

Dans la partie précédente, nous avons vu que la capacité de la méthode de déconvolution sphérique à résoudre les structures complexes de fibres comme les croisements était en grande partie liée au protocole d'acquisition employé, et notamment le nombre de directions et la valeur de  $b$ . Ici, nous proposons l'optimisation d'un protocole d'acquisition d'images pondérées en diffusion en se basant sur la capacité de la technique de CSD à résoudre les croisements de fibres.

### 2.2.1 Protocoles d'Acquisition

Les données ont été acquises sur un système IRM Siemens Prisma 3 Teslas (Siemens Medical Solution, Erlangen, Germany), possédant des gradients de  $80 \text{ mT}\cdot\text{m}^{-1}$ . Une séquence anatomique 3D-T1 a été acquise dans le plan sagittal avec une résolution de  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}$  (FOV :  $176 \times 256 \times 256$ ; TE/TR =  $2,2/2500 \text{ ms}$ ; temps d'acquisition = 6 minutes).

Trois différents protocoles d'acquisition ont été employés pour la diffusion. Dans les trois cas, la séquence était une séquence EPI 2D acquise dans le plan axial avec une résolution de  $1,5 \times 1,5 \times 1,5 \text{ mm}$  (FOV =  $160 \times 136 \times 91$ ; TE =  $90 \text{ ms}$ ; Acquisition pour  $b = 1\,000 \text{ s}\cdot\text{mm}^{-2}$  et  $b = 3\,000 \text{ s}\cdot\text{mm}^{-2}$ ).

Le premier protocole de diffusion consistait en l'acquisition dans 45 directions de gradient avec un TR de  $15\,000 \text{ ms}$  en un temps de 23 minutes 30.

Le second consistait également en l'acquisition dans 45 directions de gradient, mais cette fois-ci en acquérant 3 coupes simultanément grâce à la technique dite "multi-band", résultant en un TR divisé par 3 (TR =  $5\,050 \text{ ms}$ ) et donc un temps d'acquisition plus court de 8 minutes.

Enfin le troisième protocole est le même que le second, mais en acquérant cette fois-ci la diffusion dans 128 directions, résultant en un temps d'acquisition de 22 minutes.

### 2.2.2 Prétraitement des Données

Le traitement des images de diffusion consiste premièrement, en l'extraction de la boîte crânienne et la correction des effets des courants de Foucault à l'aide des outils appropriés de FSL [Jenkinson *et al.* (2012)]. Une fonction réponse a ensuite été estimée grâce aux voxels ayant l'anisotropie la plus élevée et a été utilisée pour estimer l'ODF dans chaque voxel à l'aide de MRtrix [Tournier *et al.* (2007)].

### 2.2.3 Résultats

Les ODF estimées grâce aux six différents protocoles d'acquisition de diffusion sont représentés superposés à l'image anatomique pondérée en T1 sur la figure 1.10. Sur cette figure, on observe que quel que soit le protocole d'acquisition, les structures complexes de fibres sont moins bien résolues pour  $b = 1\,000\text{ s.mm}^{-2}$  que pour  $b = 3\,000\text{ s.mm}^{-2}$ . On constate également que l'emploi de la technique multi-bandes, qui permet de réduire drastiquement le temps d'acquisition, ne semble pas affecter la qualité des ODF reconstruites. Enfin, on observe une amélioration de la qualité des ODF, aussi bien en ce qui concerne la résolution angulaire, que la direction effective des fibres estimées, en passant de 45 à 128 directions.

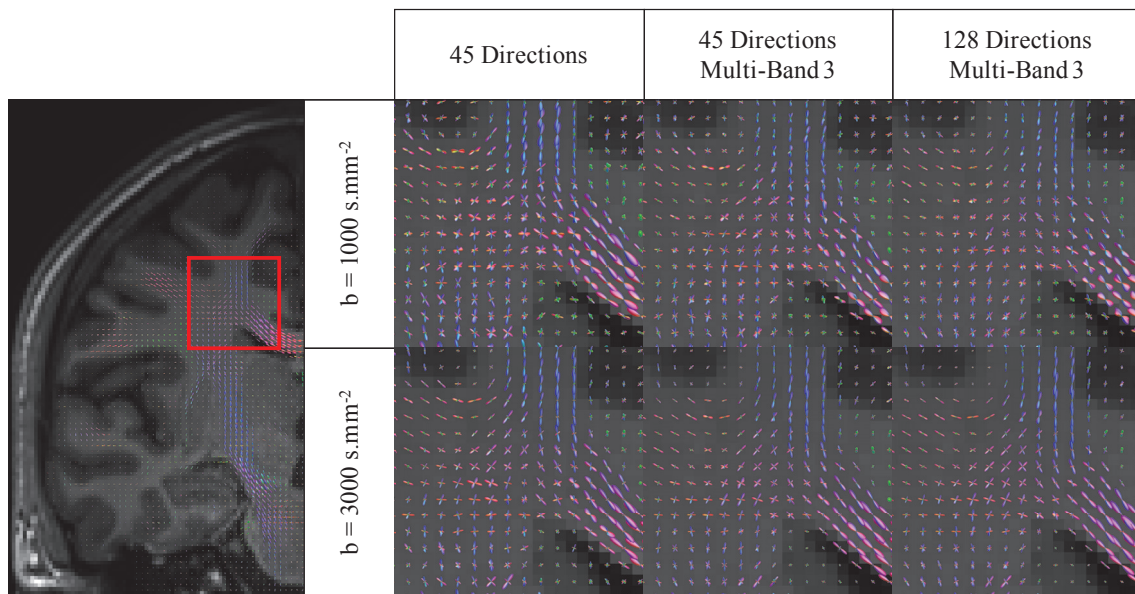


FIGURE 1.10 – Superposition d'une image pondérée en T1 et des ODF, générées par déconvolution sphérique, acquises chez un sujet volontaire sain. Ces ODF sont générées à partir de différents protocoles d'acquisition pour  $b = 1000\text{ s.mm}^{-2}$  et  $b = 3000\text{ s.mm}^{-2}$  : à gauche en appliquant 45 directions de gradients avec une résolution de  $1,8 \times 1,8 \times 1,5\text{ mm}$ , au milieu en appliquant 45 directions de gradients avec une résolution de  $1,5 \times 1,5 \times 1,5\text{ mm}$  avec un facteur multi-bande de 3, et à droite en appliquant 128 directions de gradients avec une résolution de  $1,5 \times 1,5 \times 1,5\text{ mm}$  avec un facteur multi-bande de 3.

## 2.3 Conclusion

Les nouvelles techniques de reconstruction des images en IRM de diffusion, et notamment les techniques non-paramétriques, ouvrent la perspective d'une meilleure

caractérisation de la micro-architecture cérébrale, ainsi que qu'une meilleure estimation des principales directions de diffusion. Grâce à de telles techniques, il est possible de reconstruire avec une grande précision la tractographie des fibres de substance blanche. Cependant, ces méthodes nécessitent l'emploi de protocoles d'acquisition souvent longs et donc difficilement applicables en clinique. Néanmoins, comme nous l'avons montré, les nouvelles techniques d'acquisition comme le "multi-band" permettent de réduire considérablement le temps d'acquisition et ainsi leur application potentielle en clinique.



## Chapitre 2

---

# Analyse des faisceaux de substance blanche par un modèle anatomique d'atlas

---

### Sommaire

---

<b>1</b>	<b>Introduction</b> . . . . .	<b>82</b>
<b>2</b>	<b>Matériel et Méthodes</b> . . . . .	<b>83</b>
<b>3</b>	<b>Etude Transversale</b> . . . . .	<b>90</b>
3.1	Résultats . . . . .	90
3.2	Discussion . . . . .	95
<b>4</b>	<b>Etude Longitudinale</b> . . . . .	<b>96</b>
4.1	Métriques de Diffusion dans le Corps Calleux . . . . .	96
4.2	Métriques de Diffusion dans les Faisceaux de Substance Blanche . . . . .	112
<b>5</b>	<b>Conclusion</b> . . . . .	<b>125</b>

---



## 1 Introduction

L'IRM de diffusion constitue aujourd'hui la technique non-invasive la plus sensible permettant de caractériser la micro-architecture tissulaire grâce à l'estimation de cartes paramétriques dérivées du tenseur de diffusion (FA, AD, RD et MD). En effet, dans les lésions, la diminution de FA est associée à la dégradation de la gaine de myéline et/ou à la perte axonale, et l'augmentation de la MD à la formation d'un œdème en réaction aux phénomènes inflammatoires. Des phénomènes semblables, bien que de moindre amplitude, ont également été rapportés dans la substance blanche en l'absence de lésion, donnant naissance à la notion de substance blanche d'apparence normale (SBAN). Un certain nombre de travaux ont été effectués sur la SBAN par IRM de diffusion et ont été présentés dans une revue de Inglesse *et al.* [Inglesse and Bester (2011)]. Parmi ces travaux, Filippi *et al.* ont pu mettre en évidence une augmentation de la diffusivité moyenne dans la SBAN chez 35 patients RR [Filippi *et al.* (2000)]. Ils ont également montré une augmentation de la diffusivité moyenne dans les lésions de SB, augmentation significativement plus importante dans les lésions hypointense en T1. Cependant, ils n'ont pas pu mettre en évidence de lien entre les valeurs de MD observées dans les lésions et la SBAN chez ces patients. Également, Ciccarelli *et al.* ont mesuré la fraction d'anisotropie et la diffusivité moyenne dans le genou, le corps et le splénium du corps calleux d'apparence normale chez des patients atteints d'une SEP et ont observé une diminution de la FA et une augmentation de la MD dans ces régions comparées aux valeurs mesurées chez des sujets contrôles [Ciccarelli *et al.* (2003)]. De plus, ils ont observé une corrélation entre ces mesures de diffusivité dans le corps calleux d'apparence normale et la charge lésionnelle dans des régions de SB qui y sont connectées, mettant ainsi en évidence des phénomènes de dégénérescence Wallerienne. Néanmoins, très peu d'études ont étudié les altérations survenant dans les différents faisceaux de substance blanche.

Si les études précédentes ont permis de mettre en évidence des modifications dans la SBAN de patients SEP, elle n'apportent pas d'information quant à l'évolution de ces modifications avec la durée de la maladie. Une première étude de suivi de patients SEP sur une durée de deux ans a permis de mettre en évidence une diminution de la FA et une augmentation de la RD avec la durée de la maladie dans plusieurs faisceaux de la substance blanche cérébrale [Harrison *et al.* (2011)]. Plus récemment, Ontaneda *et al.* ont suivi un groupe de 21 patients rémittents pendant 4 ans pour étudier les changements longitudinaux des métriques de diffusion dans les lésions de SB et dans la SBAN avec la durée de la maladie [Ontaneda *et al.* (2016)]. Si cette étude a permis de mettre en évidence des modifications de diffusi-

tivité dans les lésions (avec notamment une augmentation de AD), aucune évolution significative des métriques de diffusivité n'a pu être observée dans la SBAN.

Afin de mieux caractériser ces effets pathologiques et leur distribution dans la substance blanche apparemment normale, nous avons effectué une étude longitudinale par IRM de diffusion dans les principaux faisceaux de substance blanche. Une centaine de patients présentant les quatre formes de la maladie ont été suivis durant sept années. Les valeurs des métriques de diffusion ont été mesurées dans les principaux faisceaux de substance blanche grâce à l'emploi d'un atlas et comparées entre les différentes formes cliniques au premier examen. Enfin, l'évolution de ces métriques au cours de l'avancée de la maladie sera analysée.

## 2 Matériel et Méthodes

### Sujets

Quatre-vingt-dix patients atteints d'une SEP (12 CIS, 30 RR, 28 SP et 20 PP) comprenant 38 hommes et 52 femmes (âge moyen de 37,7 ans, compris entre 21,0 et 50,1 ans) ont été recrutés à l'hôpital neurologique "Pierre Wertheimer" de Lyon. Vingt-huit sujets contrôles dont l'âge et la distribution des genres correspondent à ceux des patients SEP, comprenant 12 hommes et 16 femmes, ont également été inclus (âge moyen de 35,7 ans, compris entre 21,6 et 56,5 ans). Le diagnostic, ainsi que la forme clinique de chaque patient ont été établis suivant les critères de McDonald de 2001 et la classification de Lublin de 1996 [McDonald *et al.* (2001), Lublin and Reingold (1996)]. Le niveau de handicap de chaque patient a été estimé à l'aide du score "Expanded Disability Status Scale" (EDSS) (EDSS médian : 4, compris entre 0 et 7). Les informations démographiques concernant les sujets au moment de leur inclusion dans cette étude sont reportés dans le tableau 2.1. Cette étude prospective a été approuvée par l'Agence Nationale pour la Santé et le Médicament (ANSM) ainsi que le comité d'éthique local (CPP Sud-Est IV). Avant leur inclusion dans l'étude, les sujets ont signé un formulaire de consentement éclairé.

Ces patients ont reçus 6 examens espacés de 6 mois durant les 3 premières années, puis 4 examens séparés de un an. Certains sujets ont quitté le protocole précocement, résultant en 580 examens au total, chaque patient ayant reçu 7 examens (valeur médiane, minimum de 2 examens et maximum de 9 examens).

	n	F/H	Age moyenne [min - max]	Age Maladie moyenne [min - max]	EDSS médiane [min - max]	MSFC moyenne [min - max]
HC	28	16/12	35,7 [21,6 - 56,5]	-	-	-
CIS	12	6/6	32,4 [22,6 - 43,0]	1,5 [0,1 - 5,0]	0,5 [0,0 - 4,0]	0,5 [-0,1 - 1,1]
RR	30	24/6	34,3 [21,0 - 48,1]	6,7 [1,4 - 19,9]	2,0 [0,0 - 4,5]	0,5 [-0,5 - 1,3]
SP	28	11/17	41,3 [29,4 - 47,5]	13,7 [4,5 - 30,4]	5,0 [3,0 - 7,0]	-2,9 [-31,6 - 0,4]
PP	20	11/9	40,8 [27,9 - 50,1]	5,8 [0,8 - 11,6]	4,0 [2,5 - 6,5]	-0,6 [-2,3 - 0,6]

TABLE 2.1 – Informations démographiques des patients SEP (CIS, RR, SP et PP) au moment de leur inclusion dans l'étude. L'âge du patient et la durée de la maladie sont exprimés en années (moyenne  $\pm$  écart-type). L'EDSS médian ainsi que le MSFC moyen sont également reportés.

## Acquisition IRM

Les acquisitions IRM ont été réalisées sur un système Siemens Sonata 1,5T (Siemens Medical Solution, Erlangen, Germany) à l'aide d'une antenne tête 8 canaux. Le protocole comprenait une séquence 2D écho de spin DTI ( $2,5 \times 2,5 \times 2,5 \text{ mm}^3$ ,  $TE/TR = 86/6900 \text{ ms}$ ,  $2 \times 24$  directions de diffusion,  $b = 1000 \text{ s.mm}^{-2}$ ), orientée dans le plan comprenant les commissures antérieure et postérieure.

## Pré-traitement des données

La première étape de traitement des données consistait en l'estimation et la suppression du bruit Gaussien présent dans l'image. Cette étape a été effectuée grâce à une méthode basée sur l'exploitation de la redondance des données dans le domaine des PCA [Veraart *et al.* (2015)]. Puis une correction des courants de Foucault et l'extraction de la boîte crânienne ont été effectués à l'aide des outils appropriés de "FMRIB Software Library" (FSL) [Jenkinson *et al.* (2012)]. Enfin, le tenseur de diffusion a été estimé et les différentes cartes paramétriques de diffusion (FA, AD, RD et MD) ont été calculées à l'aide de FSL.

La cartographie de FA été recalée sur la cartographie FA de l'Atlas IIT [Varentsova *et al.* (2014)] qui est dans l'espace MNI à l'aide de NiftyReg [Ourselin *et al.* (2001), Modat *et al.* (2010)]. Ce recalage consistait à dans un premier temps estimer une transformation affine entre les deux images. Puis, la matrice de transformation affine

a été utilisée comme base pour initier le recalage non rigide.

## Définition des régions d'intérêt

Dans cette section, nous nous intéressons aux valeurs de diffusion (FA, AD, RD et MD) dans différentes régions de la substance blanche cérébrale de patients SEP ainsi qu'à leurs changements au cours de la durée de la maladie. Ces régions de SB seront définies grâce à l'atlas des principaux faisceaux IIT [Varentsova *et al.* (2014)] et à un découpage manuel de la partie centrale du corps calleux segmentée dans l'atlas de substance blanche ICBM-DTI-81 de JHU [Elshayeb *et al.* (2009)].

### Corps calleux

L'atlas de substance blanche ICBM-DTI-81 de JHU est un atlas dans lequel les régions de SB ont été segmentées à la main sur des cartes paramétriques de diffusion de 81 sujets sains dans l'espace standard MNI. Dans cet atlas, le Corps calleux est segmenté en trois régions : le genou (CC1), le corps du corps calleux (CC2, CC3 et CC4) et le splénium (CC5). Sachant que dans le corps calleux, les densités et diamètres des axones varient, nous avons fait le choix de découper le corps du corps calleux en trois parties de tailles égales dans le plan axial. Le découpage final est représenté sur la figure 2.1.

### Faisceaux de substance blanche segmentés dans l'atlas IIT

Dans cet atlas, les principaux faisceaux de substance blanche ont été segmentés en utilisant une approche basée sur une tractographie obtenue à partir de données acquises à haute résolution angulaire (HARDI).

Parmi ces faisceaux, 3 sont des faisceaux commissuraux : le forceps majeur (F. Major), le forceps mineur (F. Minor) et le fornix (Fornix), 6 sont des faisceaux d'association : la portion cingulaire du cingulum (L-Cing et R-Cing), la portion "hippocampale" du cingulum (L-Cing2 et R-Cing2), le faisceau fronto-occipital inférieur (L-IFO et R-IFO), le faisceau longitudinal inférieur (L-ILF et R-ILF), le faisceau longitudinal supérieur (L-SLF et R-SLF) et le faisceau unciné (L-Unc et R-Unc) et un faisceau de projection, le faisceau cortico-spinal (L-CST et R-CST). Une illustration de ces faisceaux est représentée sur la figure 2.2.

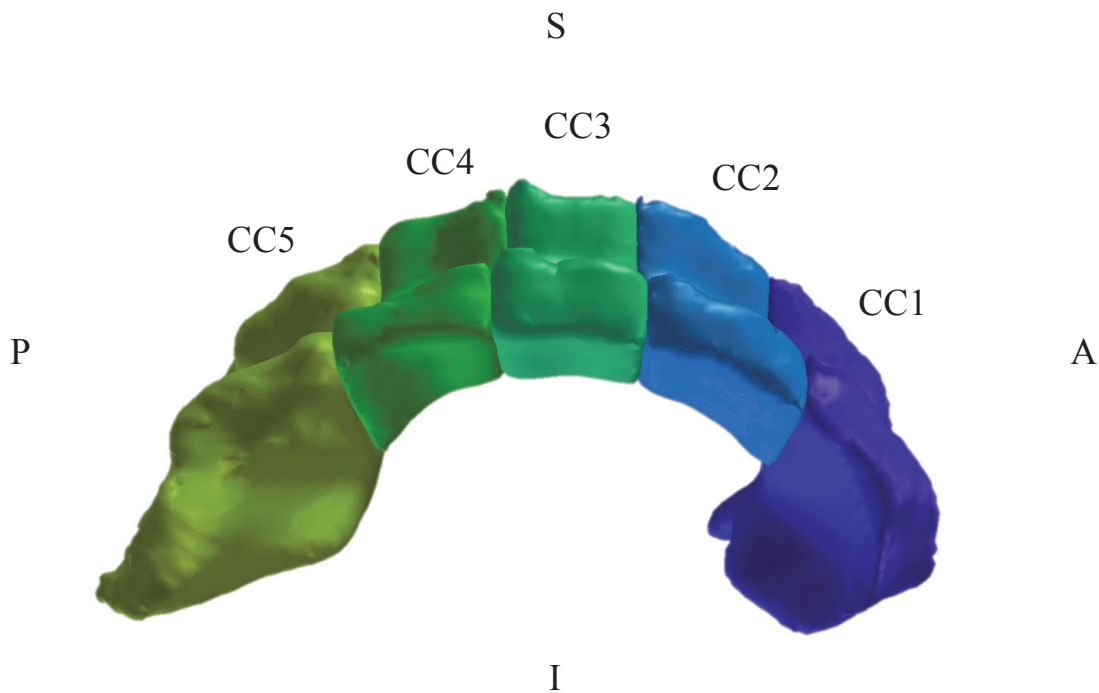


FIGURE 2.1 – Illustration du découpage du corps calleux en cinq régions. CC1 correspond au genou du corps calleux, CC2, CC3 et CC4 au corps du corps calleux (CC2 pour la partie antérieure, CC3 pour la partie médiale et CC4 pour la partie postérieure) et CC5 au splénium du corps calleux.

### Optimisation du seuil de binarisation de l’atlas

Dans l’atlas des principaux faisceaux IIT, la valeur de chaque voxel correspond au rapport du nombre de fibre (de tractographie) appartenant à un faisceau passant par ce voxel sur le maximum du nombre de fibre appartenant à ce même faisceau passant par les autres voxels. La valeur de chaque voxel est donc comprise entre 0 et 1 et correspond donc à la part des fibres reconstruites dans ce voxel appartenant au faisceau d’intérêt.

Afin de limiter les effets de volume partiel, il est nécessaire de ne mesurer les valeurs de diffusion que dans les voxels contenant une part suffisante de fibre appartenant au faisceau d’intérêt. Pour ce faire, nous avons appliqué un seuil à l’atlas. Cependant, et en l’absence de gold standard, le choix de ce seuil est arbitraire. Afin de définir ce seuil, nous avons considéré deux critères : *(i)* ce seuil doit être suffisamment élevé pour limiter au plus l’effet de volume partiel et *(ii)* la variabilité inter-individu doit être la plus faible possible. Nous avons donc mesuré les valeurs des métriques de diffusion (FA, AD, RD et MD) chez les sujets contrôles dans tous les faisceaux de l’atlas en employant différentes valeurs de seuil (de 0 à 0,95 avec un pas de 0,05).

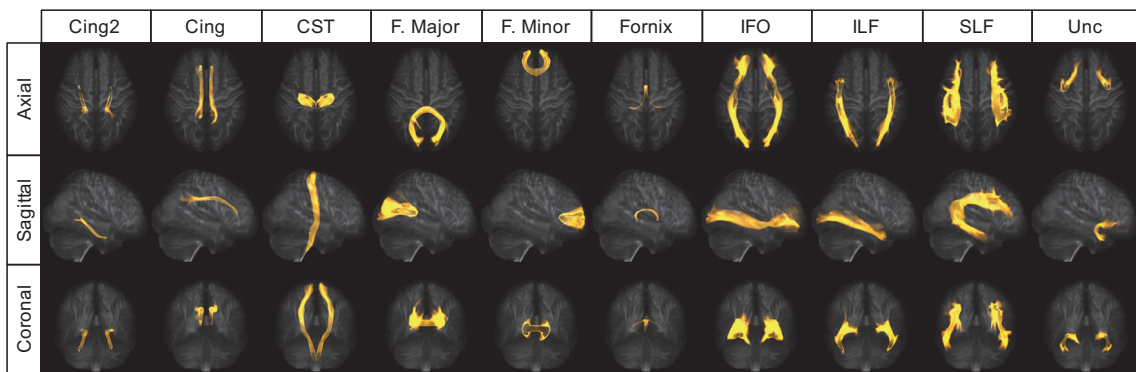


FIGURE 2.2 – Représentation des faisceaux segmentés dans l’atlas IIT, comprenant le forceps majeur (F. Major), le forceps mineur (F. Minor), le fornix (Fornix), la portion cingulaire du cingulum (Cing), la portion "hippocampale" du cingulum (Cing2), le faisceau cortico-spinal (CST), le faisceau fronto-occipital inférieur (IFO), le faisceau longitudinal inférieur (ILF), le faisceau longitudinal supérieur (SLF) et le faisceau unciné (Unc).

Comme le montre la figure 2.3, la variabilité des mesures des métriques de diffusion dans tous les faisceaux augmente avec le seuil appliqué. On a par exemple pour la partie hippocampale du cingulum un coefficient de variation de 94% en FA avec un seuil de 55%. Il sera donc important de choisir un seuil qui ne soit pas trop élevé pour ne pas augmenter la variabilité inter-sujet, au risque de masquer des différences. Au contraire, la variabilité est très faible pour les faibles valeurs de seuil, cependant, à ces valeurs une part importante des voxels n’appartient pas à la région pour laquelle ils sont définis. Il faudra donc choisir un compromis entre ces deux extrêmes. Pour la suite de cette étude, nous appliquerons un seuil de 35%.

## Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques ont été menées avec R [[R Development Core Team \(2015\)](#)].

Dans l’étude transversale, les valeurs des métriques de diffusion (FA, AD, RD et MD) ont été estimées dans chaque faisceau au premier examen IRM et comparées entre les différents groupes de patients à l’aide d’une ANOVA et un test *Posthoc* de Tukey, permettant de réduire le risque de mettre en évidence à tort une différence en raison des comparaisons multiples.

Dans l’étude longitudinale, les variations de la diffusion dans les différents faisceaux de SB et le Corps calleux ( $\lambda$ ), avec la durée de la maladie, nous avons créé un

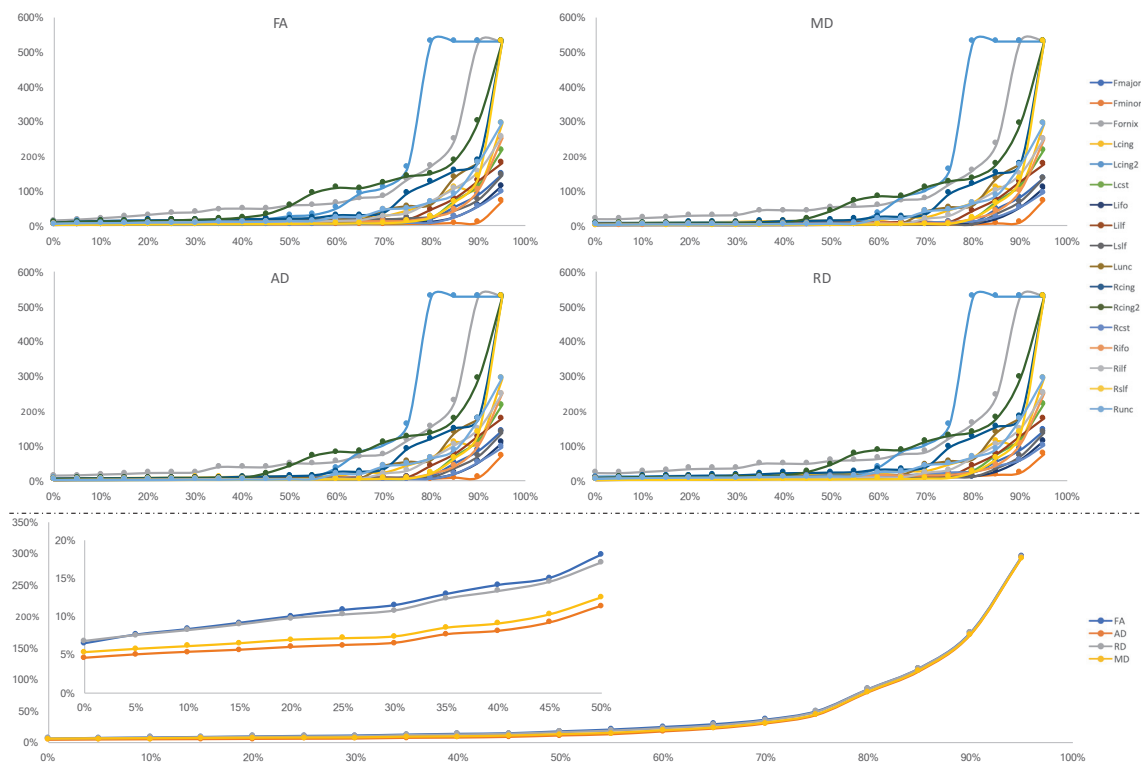


FIGURE 2.3 – Coefficients de variations des mesures de diffusion dans les différents faisceaux de l'atlas IIT en fonction du seuil. Les quatre graphiques de la partie supérieure représentent de gauche à droite et de haut en bas les coefficients de variation de la fraction d'anisotropie (FA), la diffusivité moyenne (MD), la diffusivité axiale (AD) et la diffusivité radiale (RD). Le graphique de la partie inférieure représente la moyenne sur tous les faisceaux des coefficients de variation pour les quatre mesures de diffusion.

modèle mixte linéaire pour chaque métrique (FA, AD, RD, MD) à l'aide de la boîte à outils "lme4" [Bates *et al.* (2015)]. Les différents tests statistiques sur ce modèle ont été effectués grâce à la boîte à outils lmerTest [Kuznetsova *et al.* (2016)].

Dans ce modèle, la réponse est  $\lambda$ , et les prédicteurs sont la durée de la maladie, l'âge du patient au début de la maladie et le sexe du patient. Une intersection aléatoire par patient ( $1 \mid Patient$ ) et une contribution aléatoire à la pente et l'intersection par Forme clinique ( $0 + Durée\ de\ la\ maladie \mid Patient$ ) sont considérées. Une interaction entre la durée de la maladie et la forme clinique est également ajoutée pour mettre en évidence des différences d'évolution des métriques dans les formes cliniques.

Formellement, ce modèle peut s'écrire sous la forme suivante :



$$\begin{aligned} \lambda \sim & \textit{Age au début de la maladie} + \textit{Durée de la maladie} + \textit{Sexe du patient} \\ & + \textit{Forme Clinique} + (0 + \textit{Durée de la maladie} \mid \textit{Patient}) \\ & + (1 \mid \textit{Patient}) + \textit{Durée de la maladie} : \textit{Forme Clinique} \end{aligned}$$

Afin de tester la significativité de l'interaction entre la forme clinique et la durée de la maladie, nous créons un second modèle "réduit" dans lequel cette interaction n'est pas considérée :

$$\begin{aligned} \lambda \sim & \textit{Age au début de la maladie} + \textit{Durée de la maladie} + \textit{Sexe du patient} \\ & + \textit{Forme Clinique} + (0 + \textit{Durée de la maladie} \mid \textit{Patient}) \\ & + (1 \mid \textit{Patient}) \end{aligned}$$

Ce modèle réduit est ensuite comparé au modèle complet à l'aide d'un test de vraisemblance (likelihood ratio test). Si pour une métrique, le modèle complet (comportant une interaction entre durée de la maladie et forme clinique) est plus adapté aux données, celui ci sera retenu et les différences entre les évolutions de la métrique en fonction de la forme seront étudiées. Dans le cas contraire, le modèle réduit sera retenu.

Deux autres modèles seront également estimés, un pour l'EDSS et un pour le MSFC. Par ces modèles, nous chercherons à identifier un lien entre ces scores cliniques et les différentes métriques dans les faisceaux de substance blanche ( $\lambda_i$ ). La durée de la maladie, l'âge du patient au début de la maladie et le sexe du patient seront également incorporés à ces modèles et leur expression générale sera de la forme suivante :

$$\begin{aligned} \textit{EDSS/MSFC} \sim & \textit{Age au début de la maladie} + \textit{Durée de la maladie} + \textit{Sexe du} \\ & \textit{patient} + \textit{Forme Clinique} + (0 + \textit{Durée de la maladie} \mid \textit{Patient}) \\ & + (1 \mid \textit{Patient}) + \sum_i \lambda_i \end{aligned}$$

Une analyse de variance sera ensuite employée pour estimer la pertinence des différents prédicteurs du modèle.



### 3 Etude Transversale

#### 3.1 Résultats

Les valeurs de FA, AD, RD et MD dans les différentes régions du corps calleux et les faisceaux de SB ont été mesurées rapportées dans la table 2.2.

La figure 2.4 représente des valeurs de diffusivité dans le corps calleux dans les différentes formes de la maladie. On observe que la FA est diminuée et les valeurs de diffusivités sont augmentées chez les patients SEP comparés aux sujets contrôles.

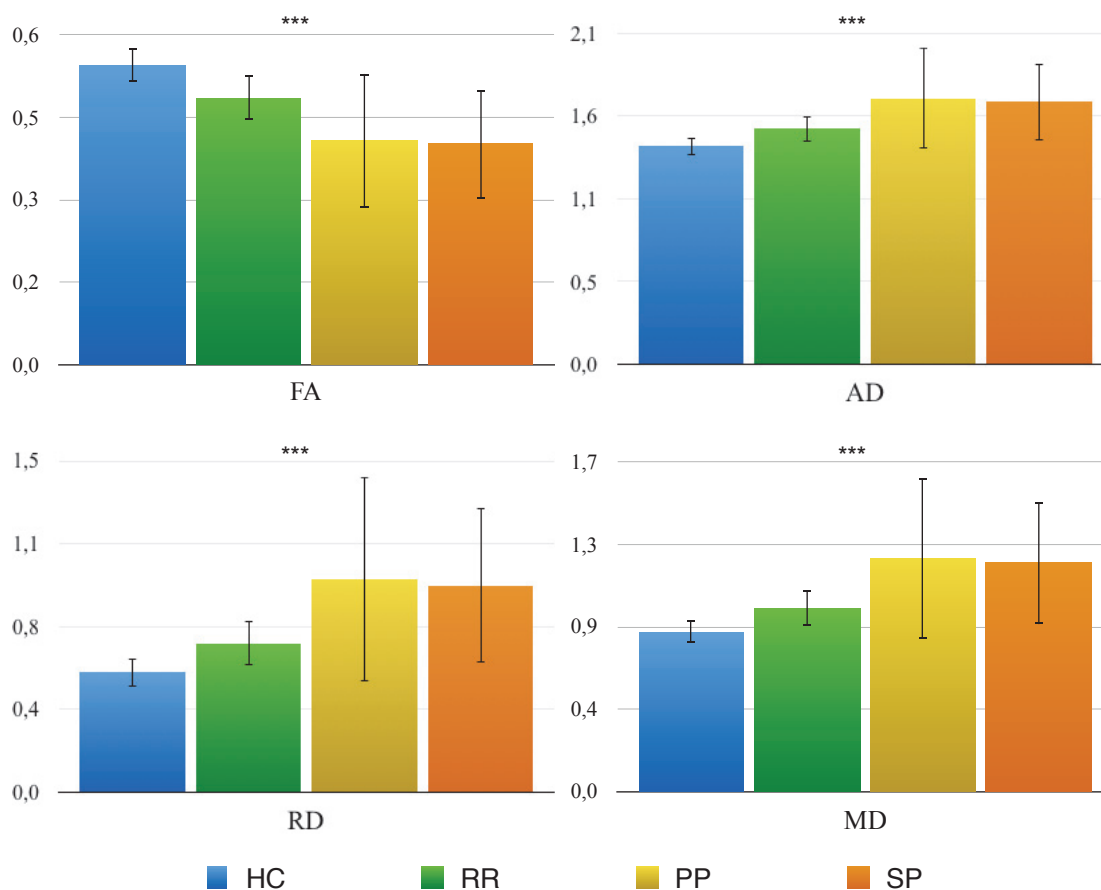


FIGURE 2.4 – Valeurs moyennes des métriques de diffusion (FA, AD, RD et MD) dans la région totale du corps calleux (CC Total) chez les sujets contrôles (HC) et les patients (RR, SP et PP). Les barres d'erreur représentent les écarts-types.

La figure 2.5 représente les valeurs de FA dans les différents faisceaux de substance blanche. On observe que cette métrique est diminuée chez les patients SEP comparés aux sujets contrôles dans tous les faisceaux de SB.

	D/G	FA					MD				
		HC	CIS	RR	PP	SP	HC	CIS	RR	PP	SP
CC1	-	0,499	0,458	0,452*	0,391*	0,375*	0,887	0,981	1,014*	1,176*	1,192*
CC2	-	0,520	0,459	0,450*	0,374*	0,364*	0,822	0,938	0,952	1,232*	1,189*
CC3	-	0,549	0,502	0,495	0,413*	0,413*	0,778	0,872	0,865	1,178*	1,147*
CC4	-	0,533	0,467	0,461*	0,371*	0,383*	0,824	0,939	0,938	1,262*	1,203*
CC5	-	0,592	0,534	0,532	0,446*	0,443*	0,793	0,920	0,928	1,193*	1,165*
CC Total	-	0,545	0,491	0,486*	0,407*	0,402*	0,824	0,935	0,948	1,204*	1,179*
Fmajor	-	0,658	0,576	0,576*	0,479*	0,474*	0,769	0,933	0,904	1,175*	1,168*
Fminor	-	0,517	0,485	0,484	0,435*	0,416*	0,781	0,831	0,853*	0,899*	0,943*
Fornix	-	0,251	0,195	0,163*	0,116*	0,110*	1,427	1,732	2,132*	2,283*	2,344*
Cing	Gauche	0,496	0,458	0,429*	0,412*	0,378*	0,813	0,849	0,871	0,943*	0,934*
	Droite	0,438	0,436	0,405	0,363*	0,349*	0,780	0,801	0,834	0,946*	0,909*
Cing2	Gauche	0,300	0,272	0,291	0,249*	0,251*	0,846	0,874	0,891	0,948*	0,951*
	Droite	0,351	0,324	0,318	0,282*	0,258*	0,789	0,852	0,878*	0,893*	0,983*
CST	Gauche	0,566	0,536	0,540*	0,527*	0,515*	0,757	0,755	0,783	0,797	0,824*
	Droite	0,553	0,532	0,545	0,530*	0,514*	0,740	0,733	0,745	0,768	0,792*
IFO	Gauche	0,434	0,426	0,416	0,372*	0,366*	0,815	0,838	0,871	0,946*	0,936*
	Droite	0,486	0,473	0,459	0,436*	0,404*	0,764	0,790	0,814*	0,841*	0,877*
ILF	Gauche	0,379	0,356	0,361	0,321*	0,324*	0,797	0,838	0,859	0,937*	0,926*
	Droite	0,390	0,371	0,375	0,340*	0,323*	0,771	0,811	0,840*	0,865*	0,913*
SLF	Gauche	0,376	0,376	0,391	0,360	0,358	0,740	0,758	0,776	0,814*	0,833*
	Droite	0,432	0,411	0,407	0,391*	0,377*	0,715	0,741	0,752	0,768*	0,801*
Unc	Gauche	0,443	0,437	0,419	0,386*	0,386*	0,811	0,819	0,863	0,921*	0,900*
	Droite	0,462	0,447	0,446	0,422	0,394*	0,786	0,801	0,837	0,859*	0,886*

TABLE 2.2 – Valeurs moyennes de fraction d'anisotropie et de diffusivité moyenne dans les différentes régions du corps calleux et dans les faisceaux de substance blanche. les différences entre les groupes de patients comparés aux sujets contrôlés sont représentés par une \*.

	D/G	AD						RD					
		HC	CIS	RR	PP	SP	HC	CIS	RR	PP	SP		
CC1	-	1,404	1,478	1,523*	1,631*	1,641*	0,629	0,733	0,759	0,948*	0,968*		
CC2	-	1,355	1,433	1,456	1,667*	1,617*	0,556	0,690	0,700	1,015*	0,976*		
CC3	-	1,324	1,401	1,391	1,642*	1,612*	0,504	0,608	0,602	0,946*	0,914*		
CC4	-	1,386	1,464	1,461	1,708*	1,667*	0,543	0,676	0,677	1,039*	0,970*		
CC5	-	1,399	1,509	1,532	1,738*	1,718*	0,490	0,625	0,626	0,920*	0,889*		
CC Body	-	1,355	1,433	1,437	1,673*	1,631*	0,536	0,659	0,663	1,003*	0,955*		
CC Total	-	1,384	1,471	1,493	1,686*	1,664*	0,544	0,667	0,675	0,963*	0,937*		
Fmajor	-	1,457	1,585	1,567	1,770*	1,776*	0,424	0,607	0,573	0,878*	0,865*		
Fminor	-	1,281	1,320	1,356*	1,349*	1,389*	0,531	0,587	0,602	0,674*	0,720*		
Fornix	-	1,823	2,074	2,485*	2,542*	2,590*	1,229	1,561	1,956	2,154*	2,220*		
Cing	Gauche	1,301	1,314	1,315	1,380	1,333	0,568	0,617	0,649	0,724*	0,735*		
	Droite	1,181	1,208	1,229	1,315*	1,258	0,579	0,598	0,637	0,762*	0,735*		
Cing2	Gauche	1,124	1,132	1,176	1,198*	1,205*	0,706	0,746	0,748	0,823*	0,824*		
	Droite	1,100	1,158	1,181*	1,159	1,238*	0,634	0,699	0,727*	0,759*	0,855*		
CST	Gauche	1,296	1,258	1,303	1,303	1,328	0,487	0,503	0,522	0,544	0,572*		
	Droite	1,249	1,219	1,248	1,264	1,278	0,486	0,491	0,494	0,521	0,548*		
IFO	Gauche	1,232	1,258	1,292*	1,334*	1,314*	0,606	0,628	0,661	0,752*	0,747*		
	Droite	1,214	1,239	1,257	1,265*	1,277*	0,539	0,565	0,592*	0,628*	0,677*		
ILF	Gauche	1,135	1,168	1,207*	1,262*	1,249*	0,627	0,673	0,686	0,774*	0,764*		
	Droite	1,102	1,141	1,190*	1,183*	1,229*	0,605	0,646	0,664*	0,707*	0,755*		
SLF	Gauche	1,048	1,074	1,117*	1,127*	1,152*	0,586	0,600	0,606	0,658*	0,673*		
	Droite	1,071	1,087	1,099	1,102	1,129*	0,537	0,568	0,579	0,602*	0,637*		
Unc	Gauche	1,237	1,243	1,289	1,327*	1,295	0,597	0,607	0,651	0,718*	0,702*		
	Droite	1,224	1,228	1,282*	1,281*	1,282*	0,566	0,587	0,614	0,648*	0,688*		

TABLE 2.3 – Valeurs moyennes de diffusivité axiale et radiale dans les différentes régions du corps calleux et dans les faisceaux de substance blanche. les différences entre les groupes de patients comparés aux sujets contrôles sont représentés par une \*.

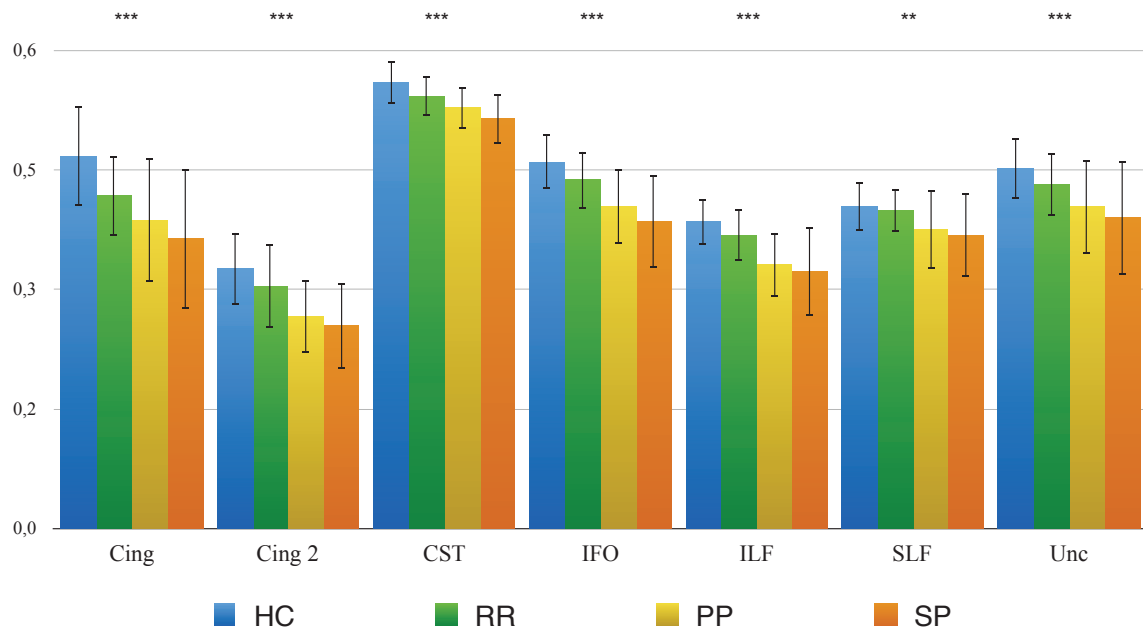


FIGURE 2.5 – Valeurs moyennes de FA dans les différents faisceaux de substance blanche chez les sujets contrôles (HC) et les patients (RR, SP et PP). Les barres d'erreur représentent les écarts-types.

On observe une diminution de FA et une augmentation des diffusivités axiale, radiale et moyenne chez les patients RR comparés aux sujets contrôles. Plus précisément, la FA est diminuée dans les régions CC1, CC2, CC4, CC Total ( $p < 0,05$ ), ainsi que dans les faisceaux du Forceps majeur, L-Cing, L-CST ( $p < 0,05$ ) et dans le Fornix ( $p < 0,01$ ). La diffusivité axiale est augmentée dans la région CC1 ( $p < 0,05$ ), ainsi que dans les faisceaux R-Cing2, L-IFO, L-ILF, L-SLF, R-Unc ( $p < 0,05$ ), dans le Forceps Mineur et R-ILF ( $p < 0,01$ ) et dans le Fornix ( $p < 0,001$ ). La diffusivité radiale est augmentée dans R-Cing2 et R-ILF ( $p < 0,05$ ). Enfin, la diffusivité moyenne augmentée dans la région CC1 ( $p < 0,05$ ), ainsi que les faisceaux du Forceps Mineur, R-Cing2 et R-IFO ( $p < 0,05$ ), dans R-ILF ( $p < 0,01$ ) et dans le Fornix ( $p < 0,001$ ).

Les valeurs des différences entre les métriques de diffusion mesurées chez les patients RR et les sujets contrôles et ainsi que les niveaux de significativité sont rapportées dans la table 1 en annexes.

On observe une diminution de FA et une augmentation des diffusivités axiale, radiale et moyenne chez les patients PP comparés aux sujets contrôles. Plus précisément, la FA est diminuée dans dans les faisceaux L-Cing2, R-CST, R-IFO

( $p < 0,05$ ), dans R-Cing, L-Cing, R-Cing2, L-CST, R-ILF, R-SLF, R-Unc ( $p < 0,01$ ), ainsi que dans les faisceaux Forceps Majeur, Forceps Mineur, Fornix, L-IFO et L-ILF ( $p < 0,001$ ) et dans les régions CC1, CC2, CC3, CC4, CC5, CC Total ( $p < 0,001$ ). La diffusivité axiale est augmentée dans les faisceaux du Forceps Mineur, R-Cing, L-Cing2, R-IFO, R-ILF, L-SLF, R-Unc ( $p < 0,05$ ), dans L-Unc ( $p < 0,01$ ), dans le Forceps Majeur, Fornix, L-IFO et L-ILF ( $p < 0,001$ ) et dans les régions CC1, CC2, CC3, CC4, CC5, CC Total ( $p < 0,001$ ). La diffusivité radiale est augmentée dans les faisceaux L-CST et R-Unc ( $p < 0,05$ ), dans L-Cing, L-Cing2, R-Cing2 et R-SLF ( $p < 0,01$ ) et dans F.Major, F.Minor, Fornix, R-Cing, L-IFO, R-IFO, L-ILF, R-ILF et L-Unc ( $p < 0,001$ ), ainsi que dans les régions CC1, CC2, CC3, CC4, CC5, CC Total ( $p < 0,001$ ). Enfin, la diffusivité moyenne augmentée dans les faisceaux L-Cing, R-Cing2, L-SLF et R-Unc ( $p < 0,05$ ), dans R-Cing, L-Cing2 et R-SLF ( $p < 0,01$ ) et dans le Forceps Majeur, Forceps Mineur, Fornix, L-IFO, R-IFO, L-ILF, R-ILF et L-Unc ( $p < 0,001$ ) ainsi que dans les régions CC1, CC2, CC3, CC4, CC5, CC Total ( $p < 0,001$ ).

Les valeurs des différences entre les métriques de diffusion mesurées chez les patients PP et les sujets contrôles ainsi que les niveaux de significativité sont rapportées dans la table 2 en annexes.

On observe une diminution de FA et une augmentation des diffusivités axiale, radiale et moyenne chez les patients PP comparés aux patients RR.

Plus précisément, la FA est diminuée dans les faisceaux du Forceps Majeur, L-IFO et L-ILF ( $p < 0,05$ ) et F.Minor ( $p < 0,01$ ) ainsi que dans les régions CC2, CC3, CC4 ( $p < 0,05$ ) et dans CC1, CC5, CC Total ( $p < 0,01$ ). La diffusivité axiale est augmentée dans le faisceau du Forceps Majeur ( $p < 0,01$ ) ainsi que dans les régions CC2 et CC3 ( $p < 0,05$ ) et dans CC4, CC5, CC Total ( $p < 0,01$ ). La diffusivité radiale est augmentée dans les faisceaux R-Cing et L-ILF ( $p < 0,05$ ) et dans le Forceps Majeur et L-IFO ( $p < 0,01$ ) ainsi que dans les régions CC2, CC3 ( $p < 0,05$ ) et CC1, CC4, CC5, CC Total ( $p < 0,01$ ). Enfin, la diffusivité moyenne est augmentée dans les faisceaux L-IFO et L-ILF ( $p < 0,05$ ) et le Forceps Majeur ( $p < 0,01$ ), ainsi que dans les régions CC1, CC2, CC3 ( $p < 0,05$ ) et dans CC4, CC5, CC Total ( $p < 0,01$ ).

Les valeurs des différences entre les métriques de diffusion mesurées chez les patients RR et les patients PP ainsi que les niveaux de significativité sont rapportées dans la table 3 en annexes.

On observe une diminution de FA et une augmentation des diffusivités axiale, radiale et moyenne chez les patients SP comparés aux patients RR.

Plus précisément, la FA est diminuée dans les faisceaux R-Cing, L-Cing2, R-Cing2, L-CST, L-ILF, R-SLF et R-Unc ( $p < 0,05$ ), dans le Forceps Majeur et L-IFO ( $p < 0,01$ ) et dans le Forceps Mineur, R-CST et R-ILF ( $p < 0,001$ ), ainsi que dans les régions CC3, CC4 ( $p < 0,05$ ), dans CC2, CC5 ( $p < 0,01$ ) et dans CC1, CC Total ( $p < 0,001$ ). La diffusivité axiale est augmentée dans le Forceps Majeur ( $p < 0,01$ ), ainsi que dans les régions CC1, CC2, CC3 et CC4 ( $p < 0,05$ ) et dans CC5, CC Total et ( $p < 0,01$ ). La diffusivité radiale est augmentée dans les faisceaux L-Cing2, L-CST, L-ILF et R-Unc ( $p < 0,05$ ), dans le Forceps Majeur, R-Cing2, L-IFO et R-SLF ( $p < 0,01$ ) et dans le Forceps Mineur, R-CST, R-IFO et R-ILF ( $p < 0,001$ ), ainsi que dans les régions CC2, CC3, CC4 ( $p < 0,05$ ), dans CC5, CC Total ( $p < 0,01$ ) et dans CC1 ( $p < 0,001$ ).

Enfin, la diffusivité moyenne est augmentée dans CC2, CC3, CC4, L-IFO et R-ILF ( $p < 0,05$ ), et dans CC1, CC5, CC Total, F.Major, F.Minor, R-Cing2, R-CST, R-IFO, R-ILF et R-SLF ( $p < 0,01$ ).

Les valeurs des différences entre les métriques de diffusion mesurées chez les patients RR et les patients SP ainsi que les niveaux de significativité sont rapportées dans la table 4 en annexes.

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les patients CIS et les sujets contrôles ou les patients RR ni entre les deux formes progressives de la maladie.

## 3.2 Discussion

Cette première approche transversale a permis de mettre en évidence des différences significatives entre les valeurs des métriques de diffusion dans les principaux faisceaux de substance blanche chez des patients présentant les différentes formes cliniques de la maladie.

Chez les patients RR, comparés aux sujets contrôles, on observe une diminution de la FA, principalement dans les faisceaux commissuraux et en particulier dans le corps calleux et le Fornix. On observe également une augmentation des diffusivités axiale et moyenne dans les faisceaux inférieurs comme les faisceaux longitudinal inférieur et fronto-occipital inférieur, mais également dans le Fornix. En l'absence d'augmentation de diffusivité radiale, ces résultats peuvent refléter la présence de phénomènes inflammatoires localisés dans les faisceaux, sans démyélinisation, ni perte axonale. Chez les patients PP, comparés aux sujets contrôles, l'observation d'une diminution de la FA et une augmentation des diffusivités axiale, radiale et moyenne, dans tous les faisceaux de SB montre une atteinte généralisée de la SB, avec à la fois une in-

inflammation diffuse, comme le montrent les augmentations de AD et de MD, et une démyélinisation (RD augmentée), probablement le reflet de phénomènes tels que la dégénérescence Wallerienne. Si ces différences ont été observées dans tous les faisceaux, il est cependant intéressant de noter qu'elles sont en moyenne deux fois plus importantes dans les faisceaux commissuraux comme le corps calleux. De plus, en comparant les patients RR aux patients PP, on observe une atteinte plus sévère du corps calleux chez les patients PP, alors que la durée de la maladie est similaire dans ces deux groupes.

Enfin, nous avons comparé les patients RR aux patients SP, qui sont deux formes consécutives de SEP. On observe un renforcement des altérations chez les patients SP par rapport aux patients RR. En effet, l'augmentation de la diffusivité axiale dans le corps calleux montre la présence de phénomènes dégénératifs. De plus, l'augmentation de la diffusivité radiale dans la majorité des faisceaux, chez les patients SP par rapport aux patients RR, met en évidence une démyélinisation accrue et généralisée à l'ensemble des faisceaux de substance blanche.

Ces résultats montrent une accentuation des effets pathologiques dans les formes progressives de la SEP que ce soit au niveau des faisceaux de SB ou plus particulièrement dans le corps calleux. Cependant, nous n'avons pu montrer de différence significative entre les deux formes progressives de la maladie (SP et PP), mettant en évidence la sévérité de la forme PP. Dans la partie suivante, nous allons nous intéresser aux évolutions longitudinales de ces métriques de diffusion afin de mieux caractériser l'histoire naturelle de la maladie.

## 4 Etude Longitudinale

### 4.1 Métriques de Diffusion dans le Corps Calleux

#### 4.1.1 Résultats

##### Fraction d'Anisotropie

Les résultats de la comparaison entre le modèle complet (avec interaction entre âge de la maladie et la forme de la maladie) et le modèle réduit (sans l'interaction) sont reportés dans la table 2.4. Le modèle complet n'est pas mieux adapté que le modèle réduit pour aucune des régions du corps calleux. Il n'est donc pas possible de mettre en évidence de différence entre les évolutions de la FA dans ces régions entre les différentes formes au cours de la progression de la maladie.

Région	Modèle	AIC	BIC	p-value
CC1	Réduit	-2672,0	-2628,4	-
	Complet	-2672,2	-2615,4	0,104
CC2	Réduit	-2166,2	-2122,6	-
	Complet	-2163,6	-2106,9	0,328
CC3	Réduit	-1949,0	-1905,4	-
	Complet	-1946,6	-1889,9	0,305
CC4	Réduit	-2311,7	-2268,0	-
	Complet	-2311,0	-2254,3	0,146
CC5	Réduit	-2731,7	-2688,0	-
	Complet	-2730,8	-2674,1	0,163
CC Total	Réduit	-2653,9	-2610,3	-
	Complet	-2652,5	-2595,8	0,206

TABLE 2.4 – Comparaison des modèles complets et réduits estimés pour la FA dans chaque région du corps calleux. AIC est le critère d’information d’Akaike, (ou Akaike Information Criterion) et BIC le critère d’information bayésien (ou Bayesian Information Criterion) qui sont tous deux des critères mesurant la qualité du modèle vis-à-vis des données.

La durée de la maladie présente une corrélation négative avec les valeurs de FA dans toutes les régions du corps calleux. Le détail des pentes et niveaux de significativité sont reportés dans la table 2.5. L’évolution de la fraction d’anisotropie dans le corps calleux avec la durée de la maladie est représentée dans la figure 2.6. Aucun effet du genre du patient, ni de son âge au début de la maladie sur la FA dans les différentes régions du corps calleux n’a pu être mis en évidence.

Sur l’ensemble des données longitudinales, on observe des différences significatives entre les formes cliniques pour la FA dans CC4 et CC5, ainsi qu’en moyenne dans tout le corps calleux. En effet, la FA est plus élevée chez les CIS comparés aux PP dans CC4, CC5 et CC Total ( $p < 0,01$ ). Elle est également supérieure chez les RR comparés aux PP dans CC4, CC5 ( $p < 0,01$ ) et CC Total ( $p < 0,05$ ). La FA est également supérieure chez les SP comparés aux PP dans CC4 et CC5 ( $p < 0,05$ ). Enfin, elle est supérieure chez les CIS comparés aux RR et aux SP dans CC5 ( $p < 0,05$ ). Ces différences sont représentées sous forme de boxplots dans la figure 2.7.



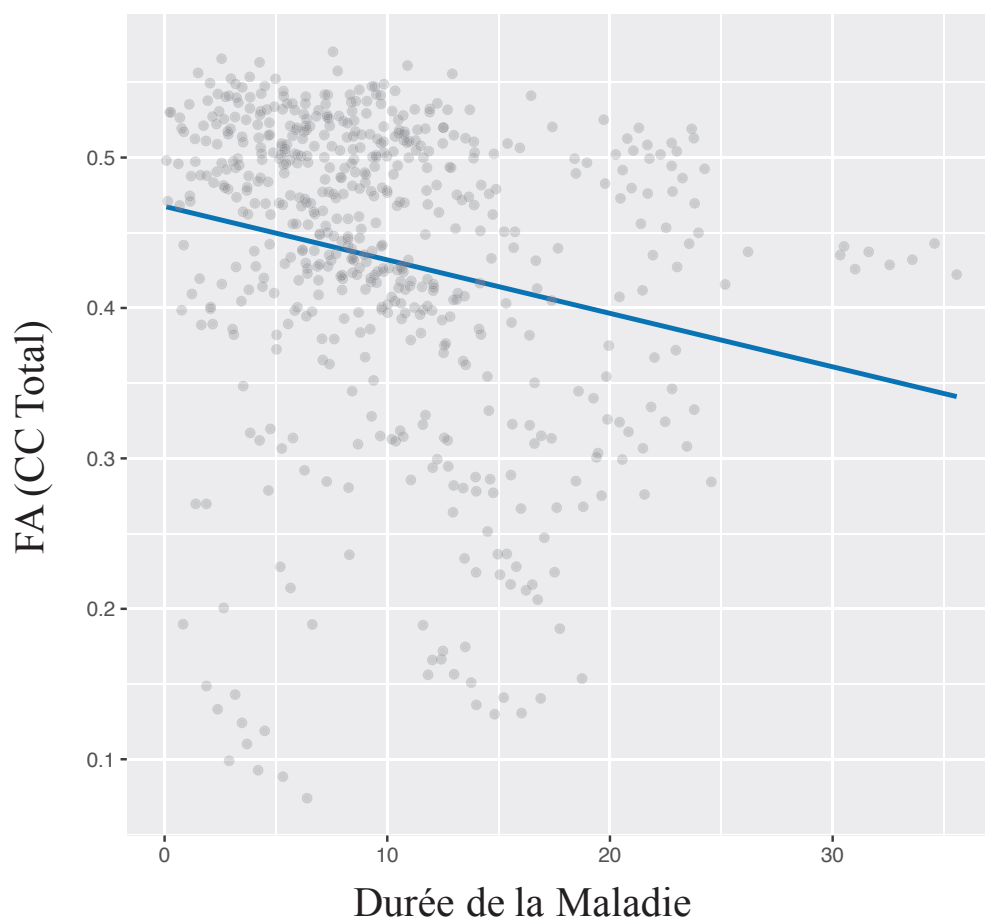


FIGURE 2.6 – Evolution de la fraction d’anisotropie (FA) dans le corps calleux avec la durée de la maladie.

	Durée de la maladie	p-value
CC1	$-4,680.10^{-3}$	***
CC2	$-5,302.10^{-3}$	***
CC3	$-4,084.10^{-3}$	**
CC4	$-5,768.10^{-3}$	***
CC5	$-6,247.10^{-3}$	***
CC Total	$-5,487.10^{-3}$	***

TABLE 2.5 – Pentés de régression entre la FA dans les différentes régions du corps calleux et la durée de la maladie. (- Non significatif; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

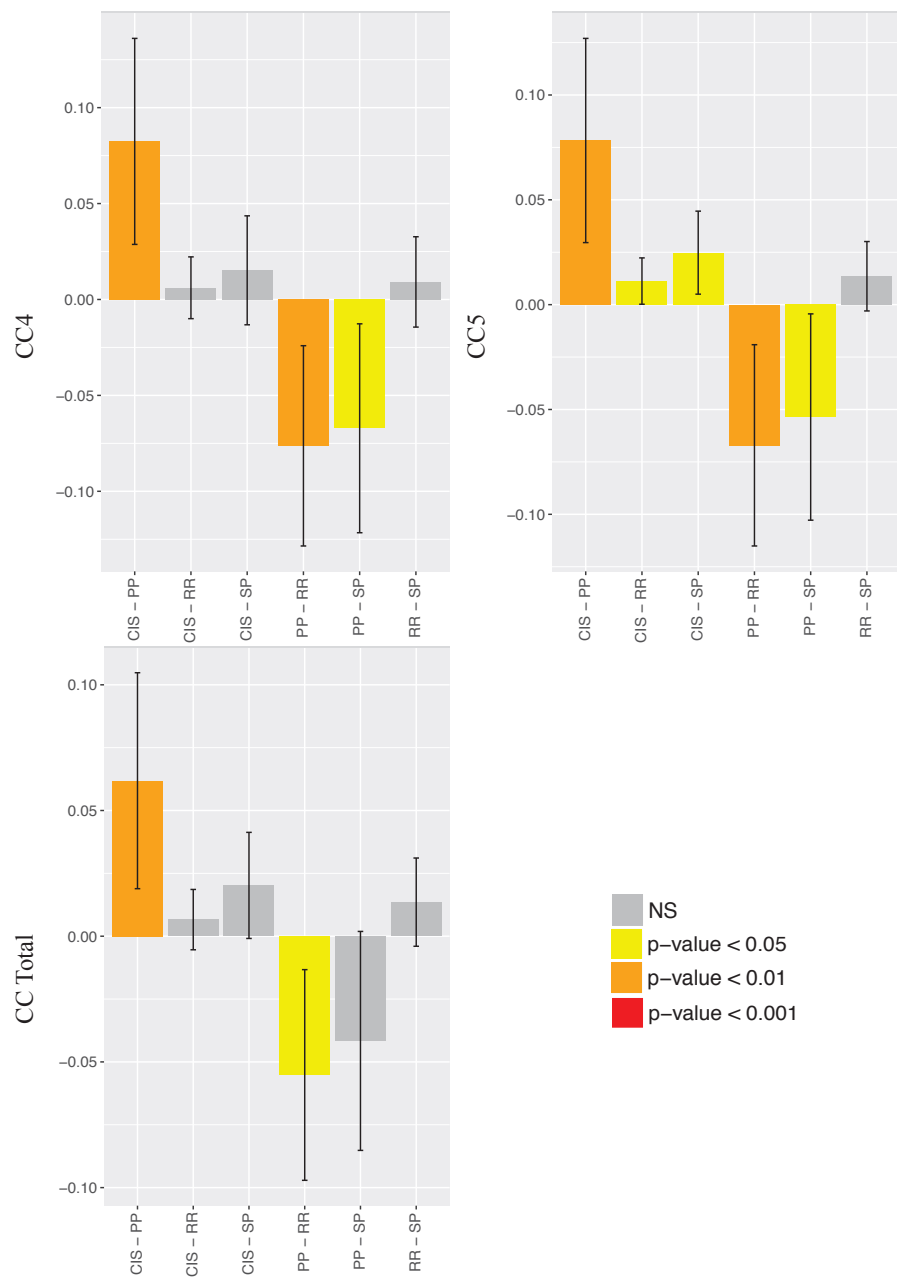


FIGURE 2.7 – Boxplot des différences significatives observées au niveau de la FA dans les différentes régions du Corps calleux entre les différentes formes de la maladie.

### Diffusivité Axiale

Les résultats de la comparaison entre le modèle complet (avec interaction entre âge de la maladie et la forme de la maladie) et le modèle réduit (sans l'interaction) sont reportés dans la table 2.5. Le modèle complet est mieux adapté que le modèle réduit pour CC1. Ceci indique qu'il pourrait exister une différence entre les évolutions de la diffusivité axiale dans CC1 dans les différentes formes au cours de la

progression de la maladie.

Région	Modèle	AIC	BIC	p-value
CC1	Réduit	-1508,7	-1465,1	-
	Complet	-1513,0	-1456,3	0,0163 *
CC2	Réduit	-1043,2	-999,59	-
	Complet	-1044,1	-987,41	0,0749
CC3	Réduit	-788,82	-745,19	-
	Complet	-787,72	-731,00	0,179
CC4	Réduit	-956,2	-912,57	-
	Complet	-955,3	-898,58	0,164
CC5	Réduit	-1415,7	-1372,0	-
	Complet	-1412,2	-1355,4	0,480
CC Total	Réduit	-1396,9	-1353,3	-
	Complet	-1396,3	-1339,5	0,149

TABLE 2.6 – Comparaison des modèles complets et réduits estimés pour la FA dans chaque région du corps calleux. AIC est le critère d'information d'Akaike, (ou Akaike Information Criterion) et BIC le critère d'information bayésien (ou Bayesian Information Criterion) qui sont tous deux des critères mesurant la qualité du modèle vis-à-vis des données.

Les évolutions de la diffusivité axiale dans CC1 avec la durée de la maladie sont représentées pour chaque groupe sur la figure 2.8. Le seul groupe pour lequel cette corrélation entre AD et la durée de la maladie est significative est le groupe des patients PP (pente =  $1,943 \cdot 10^{-2}$ ,  $p < 0,05$ ).

La durée de la maladie présente une corrélation négative avec les valeurs de AD dans toutes les régions du corps calleux excepté CC1. Les détails des pentes et niveaux de significativité sont reportés dans la table 2.7. L'évolution de la diffusivité axiale dans le corps calleux avec la durée de la maladie est représentée dans la figure 2.9.

Aucun effet du genre du patient, ni de son âge au début de la maladie sur la diffusivité axiale dans les différentes régions du corps calleux n'a pu être mis en évidence.

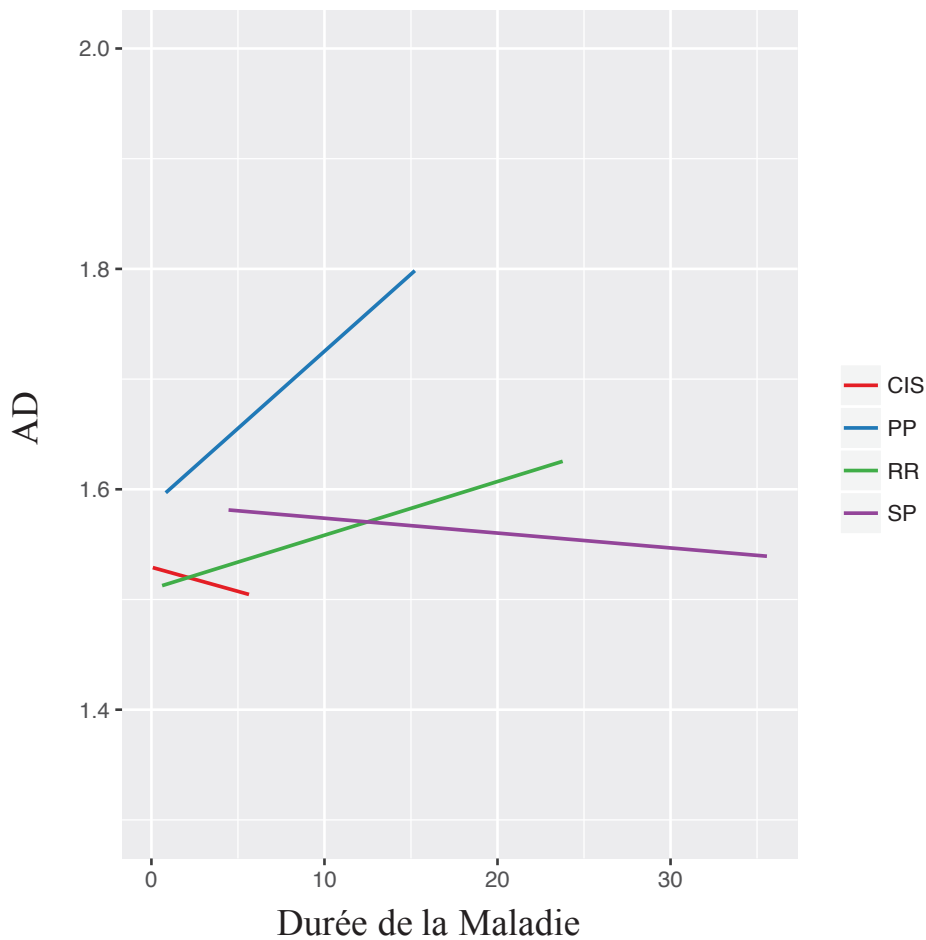


FIGURE 2.8 – Evolution de la diffusivité axiale avec la durée de la maladie dans CC1 pour chaque forme clinique.

	Durée de la maladie	p-value
CC1	-	-
CC2	$8,415.10^{-3}$	**
CC3	$8,078.10^{-3}$	*
CC4	$1,207.10^{-2}$	***
CC5	$1,110.10^{-2}$	***
CC Total	$8,918.10^{-3}$	***

TABLE 2.7 – Pentés de régression entre la diffusivité axiale dans les différentes régions du corps calleux et la durée de la maladie. (- Non significatif; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

Sur l'ensemble des données longitudinales, on observe des différences significatives entre les formes cliniques pour la diffusivité axiale dans les régions CC2, CC4,

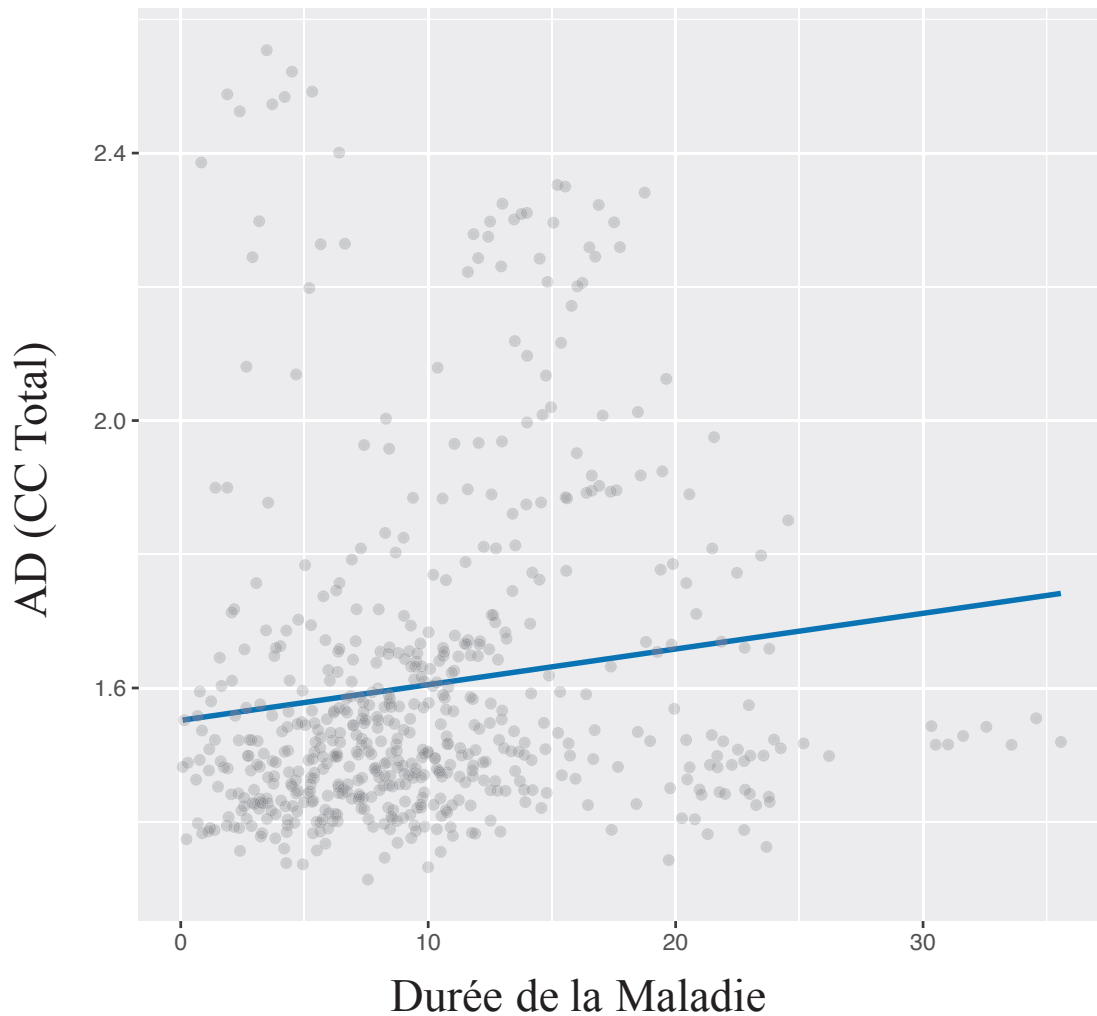


FIGURE 2.9 – Evolution de la diffusivité axiale (AD) dans le corps calleux avec la durée de la maladie.

CC5 et CC Total. Suite au test post-hoc, il s'avère que dans CC2, il n'y a pas de différences significative entre les groupes, mais uniquement une tendance des valeurs de diffusivité axiale chez les PP à être supérieures à celles des autres groupes. Lorsque l'on compare les patients CIS aux PP, on observe une plus faible valeur de AD dans CC4, CC5 et CC Total ( $p < 0,01$ ). Egalement, lorsqu'on compare les patients RR aux PP, la diffusivité axiale est significativement plus élevée chez les PP que chez les RR dans CC4, CC5, et CC Total ( $p < 0,01$ ). Enfin, si l'on compare les PP aux SP, AD est supérieure chez les PP dans CC5 et CC Total ( $p < 0,05$ ). Ces résultats sont représentés sous forme de boxplots figure 2.10.

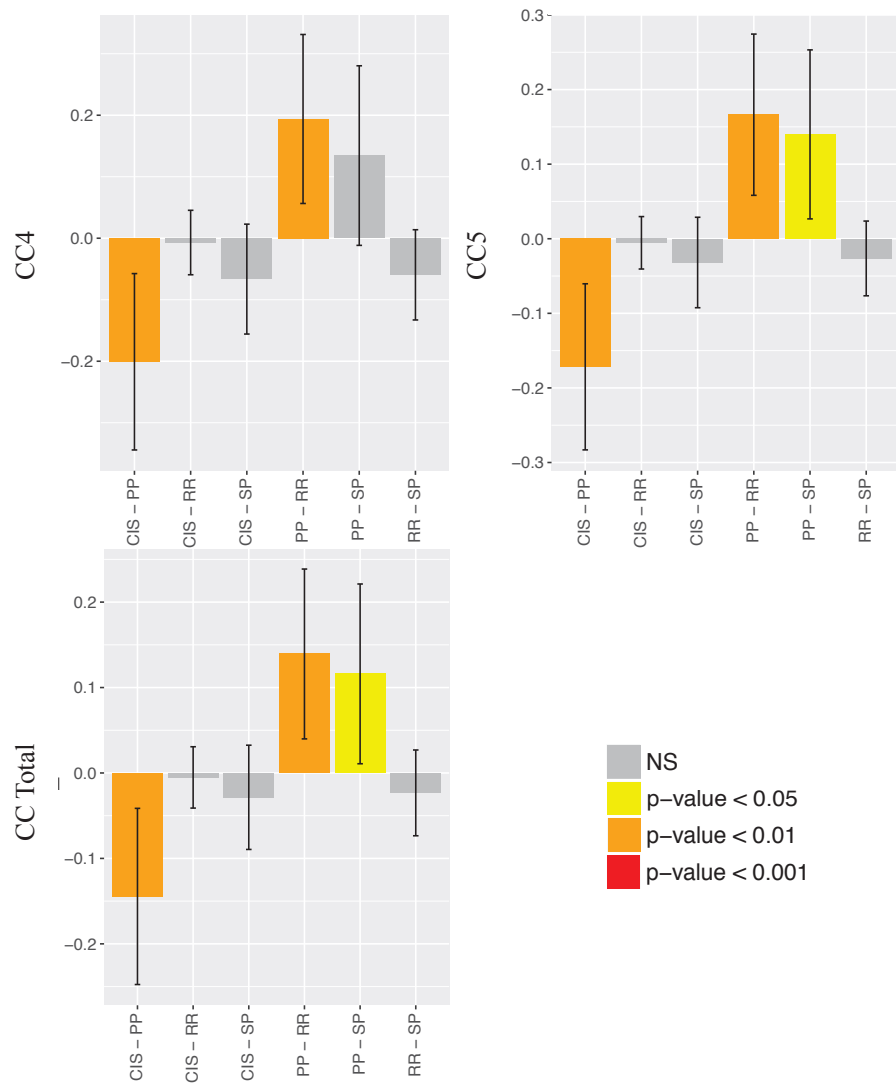


FIGURE 2.10 – Boxplot des différences significatives observées au niveau de la FA dans les différentes régions du Corps calleux entre les différentes formes de la maladie.

### Diffusivité Radiale

Les résultats de la comparaison entre le modèle complet (avec interaction entre durée de la maladie et la forme de la maladie) et le modèle réduit (sans l'interaction) sont reportés dans la table 2.5. Le modèle complet est mieux adapté que le modèle réduit pour CC1. Ceci indique qu'il pourrait exister une différence entre les évolutions de la diffusivité radiale dans CC1 dans les différentes formes au cours de la progression de la maladie.

Région	Modèle	AIC	BIC	p-value
CC1	Réduit	-1398,4	-1354,8	-
	Complet	-1402,6	-1345,9	0,017 *
CC2	Réduit	-738,87	-695,24	-
	Complet	-739,88	-683,16	0,072
CC3	Réduit	-525,53	-481,90	-
	Complet	-525,24	-468,52	0,127
CC4	Réduit	-724,62	-680,99	-
	Complet	-725,35	-668,63	0,081
CC5	Réduit	-1275,4	-1231,8	-
	Complet	-1274,5	-1217,7	0,171
CC Total	Réduit	-1186,5	-1142,9	-
	Complet	-1187,2	-1130,5	0,082

TABLE 2.8 – Comparaison des modèles complets et réduits estimés pour la FA dans chaque région du corps calleux. AIC est le critère d'information d'Akaike, (ou Akaike Information Criterion) et BIC le critère d'information bayésien (ou Bayesian Information Criterion) qui sont tous deux des critères mesurant la qualité du modèle vis-à-vis des données.

Les évolutions de la diffusivité axiale dans CC1 au cours de l'avancée de la maladie sont représentées pour chaque groupe sur la figure 2.12. Le seul groupe pour lequel cette corrélation entre RD et la durée de la maladie est le groupe des patients PP (pente =  $1,943 \cdot 10^{-2}$ ,  $p < 0,05$ ).

Dans toutes les régions du corps calleux, y compris en moyenne, les valeurs de diffusivité radiale sont positivement corrélées avec la durée de la maladie. Les pentes et niveaux de significativité sont reportés table 2.9. L'évolution de la RD dans le corps calleux avec la durée de la maladie est représentée dans la figure 2.11. Aucun effet de l'âge du patient au début de la maladie ni du genre sur les valeurs de diffusivité radiale n'est observé.

Sur l'ensemble des données longitudinales, on observe des différences significatives entre les formes cliniques pour la diffusivité radiale dans les régions CC4, CC5 et CC Total. En Effet, on observe une RD supérieure dans le groupe des PP dans CC4, CC5 et CC Total, comparés aux CIS ( $p < 0,01$ ), aux RR ( $p < 0,01$ ) et aux SP ( $p < 0,05$ ).

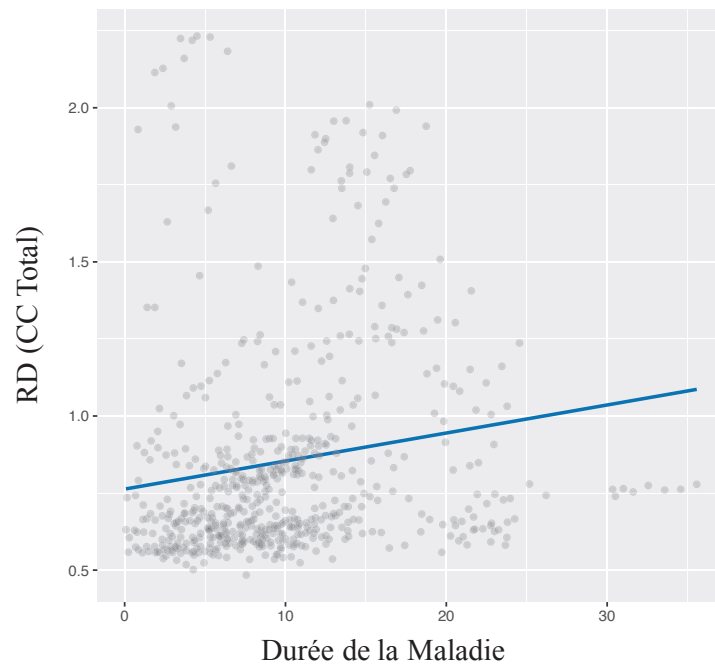


FIGURE 2.11 – Evolution de la diffusivité radiale (RD) dans le corps calleux avec la durée de la maladie.

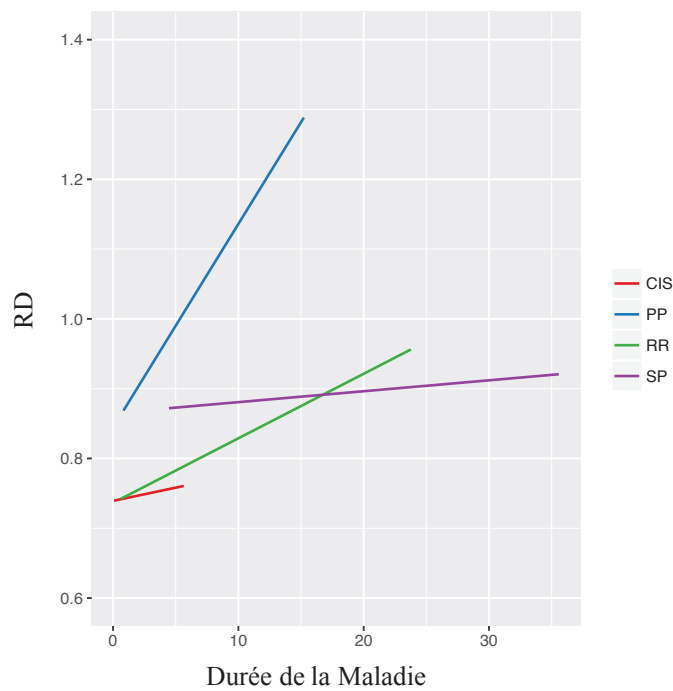


FIGURE 2.12 – Evolution de la diffusivité radiale avec la durée de la maladie dans CC1 pour chaque forme clinique.



	Durée de la maladie	p-value
CC1	$5,959.10^{-3}$	**
CC2	$1,728.10^{-2}$	***
CC3	$1,511.10^{-2}$	**
CC4	$2,146.10^{-2}$	***
CC5	$2,006.10^{-2}$	***
CC Total	$1,758.10^{-2}$	***

TABLE 2.9 – Pentés de régression entre la diffusivité radiale dans les différentes régions du corps calleux et la durée de la maladie. (- Non significatif; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

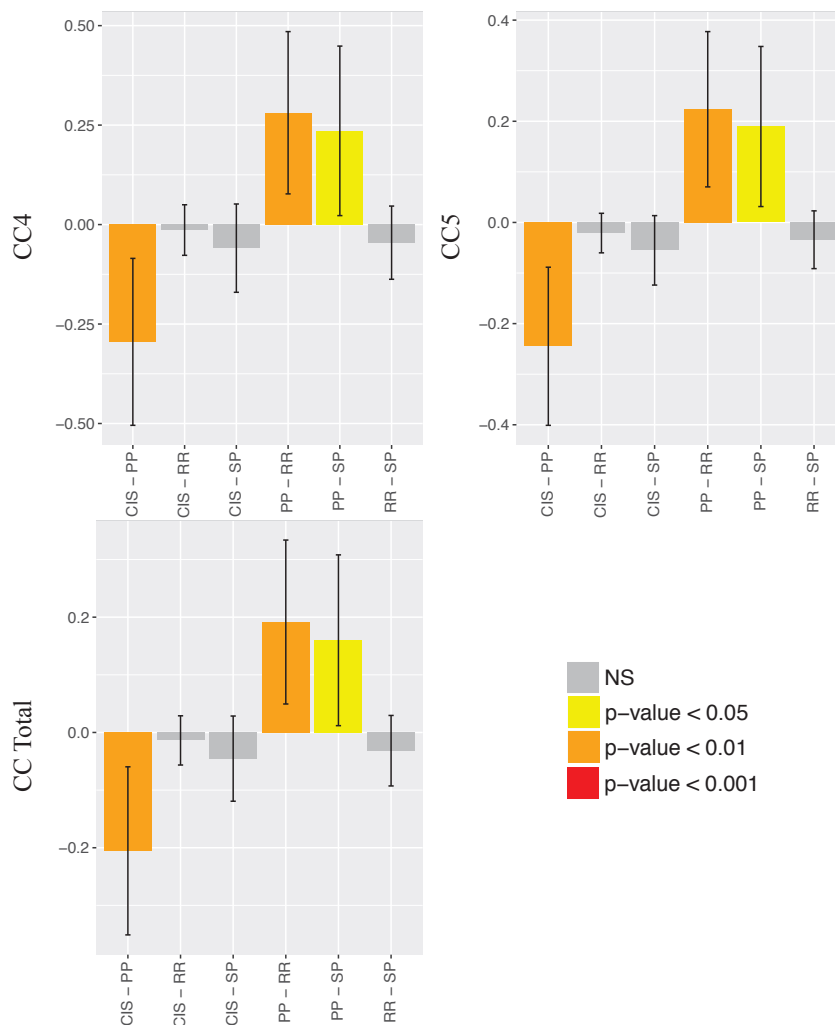


FIGURE 2.13 – Boxplot des différences significatives observées au niveau de la RD dans les différentes régions du Corps calleux entre les différentes formes de la maladie.

## Diffusivité Moyenne

Les résultats de la comparaison entre le modèle complet (avec interaction entre âge de la maladie et la forme de la maladie) et le modèle réduit (sans l'interaction) sont reportés dans la table 2.10. Le modèle complet est mieux adapté que le modèle réduit pour CC1. Ceci indique qu'il pourrait exister une différence entre les évolutions de la diffusivité radiale dans CC1 dans les différentes formes au cours de la progression de la maladie.

Région	Modèle	AIC	BIC	p-value
CC1	Réduit	-1470,2	-1426,6	-
	Complet	-1475,4	-1418,7	0,011 *
CC2	Réduit	-853,71	-810,08	-
	Complet	-854,84	-798,12	0,068
CC3	Réduit	-624,28	-580,65	-
	Complet	-623,85	-567,13	0,134
CC4	Réduit	-813,33	-769,70	-
	Complet	-813,67	-756,95	0,096
CC5	Réduit	-1351,1	-1307,5	-
	Complet	-1349,0	-1292,3	0,268
CC Total	Réduit	-1275,0	-1231,4	-
	Complet	-1275,3	-1218,6	0,096

TABLE 2.10 – Comparaison des modèles complets et réduits estimés pour la MD dans chaque région du corps calleux. AIC est le critère d'information d'Akaike, (ou Akaike Information Criterion) et BIC le critère d'information bayésien (ou Bayesian Information Criterion) qui sont tous deux des critères mesurant la qualité du modèle vis-à-vis des données.

L'évolution de la diffusivité radiale dans CC1 en fonction de la durée de la maladie est représentée pour chaque forme clinique figure 2.15. Le seul groupe pour lequel cette corrélation entre MD et la durée de la maladie est le groupe des patients PP (pente =  $2,319 \cdot 10^{-2}$ ,  $p < 0,05$ ).

Une corrélation positive entre la durée de la maladie et la valeurs moyenne de MD a été observée dans toutes les régions du corps calleux. Les pentes et niveaux de confiance sont reportés dans la table 2.11. L'évolution de la diffusivité moyenne dans le corps calleux avec la durée de la maladie est représentée dans la figure 2.14.

Aucun effet du genre ni de l'âge du patient au début de la maladie sur les valeurs de MD dans les différentes régions du corps calleux n'a été identifié.

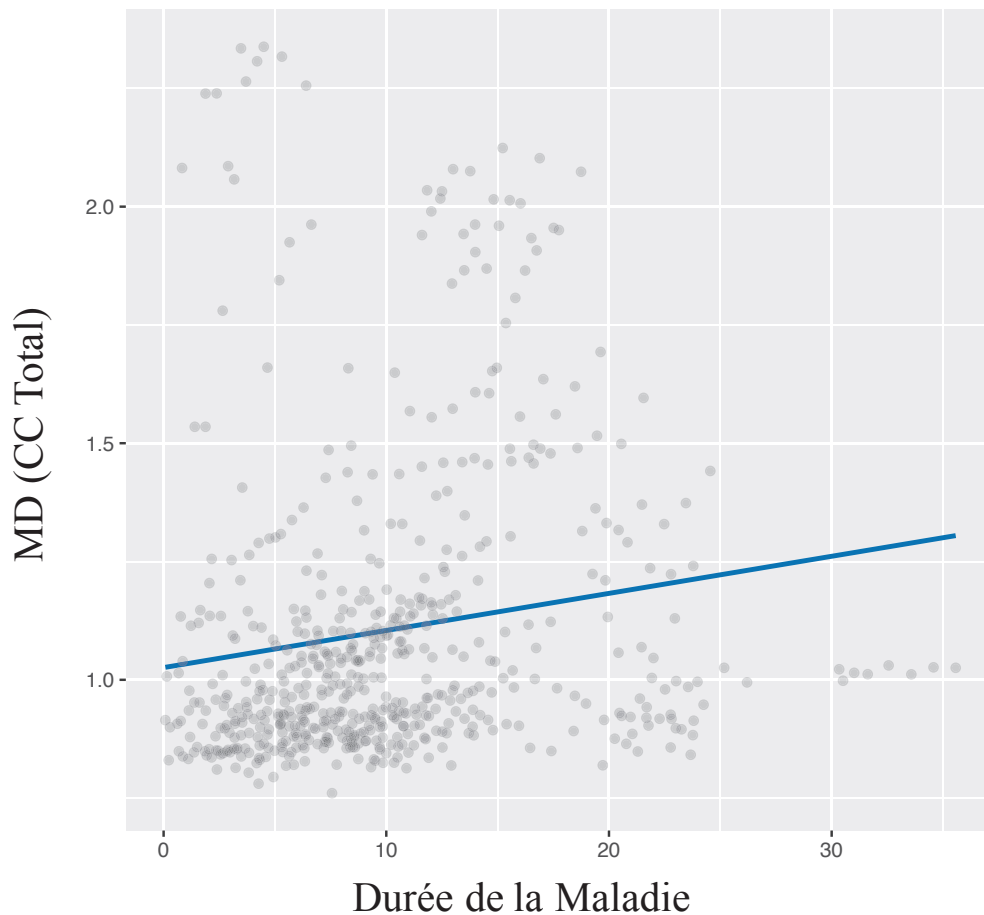


FIGURE 2.14 – Evolution de la diffusivité moyenne (MD) dans le corps calleux avec la durée de la maladie.

Sur l'ensemble des données longitudinales, on observe des différences significatives entre les formes cliniques pour la diffusivité moyenne dans les régions CC4, CC5 et CC Total entre les différentes formes cliniques. Ces différences, représentées figure 2.16, sont une MD supérieure chez les PP comparés aux CIS ( $p < 0,01$ ), aux RR ( $p < 0,01$ ) et aux SP ( $p < 0,05$ ) dans CC4, CC5 et CC Total.

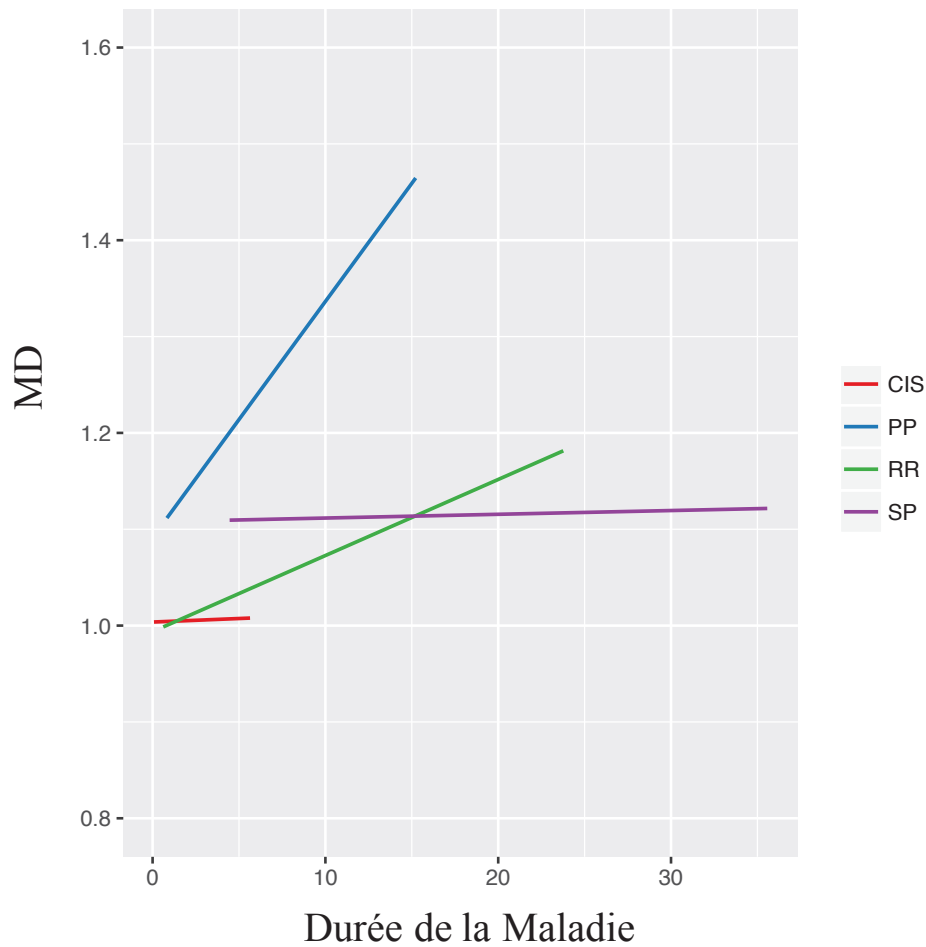


FIGURE 2.15 – Evolution de la diffusivité moyenne avec la durée de la maladie dans CC1 pour chaque forme clinique.

	Durée de la maladie	p-value
CC1	$2,050 \cdot 10^{-3}$	**
CC2	$1,435 \cdot 10^{-2}$	***
CC3	$1,280 \cdot 10^{-2}$	**
CC4	$1,836 \cdot 10^{-2}$	***
CC5	$1,707 \cdot 10^{-2}$	***
CC Total	$1,472 \cdot 10^{-2}$	***

TABLE 2.11 – Pentés de régression entre la diffusivité moyenne dans les différentes régions du corps calleux et la durée de la maladie. (- Non significatif; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

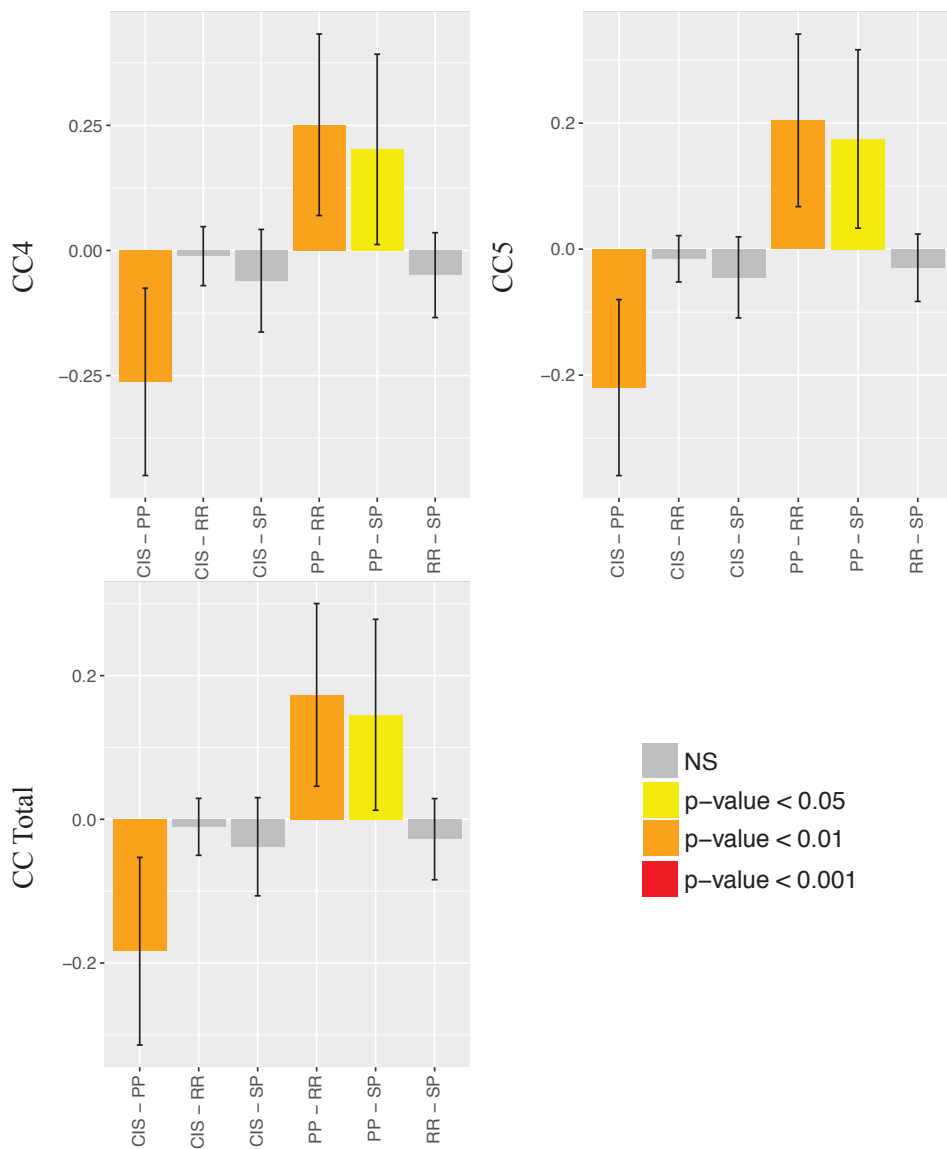


FIGURE 2.16 – Boxplot des différences significatives observées au niveau de la MD dans les différentes régions du Corps calleux entre les différentes formes de la maladie.

### Lien entre les scores cliniques et les valeurs de diffusivité dans le corps calleux

Aucun lien significatif n'a pu être mis en évidence entre les valeurs de diffusivité dans le corps calleux et les scores cliniques (EDSS et MSFC).

#### 4.1.2 Discussion

Dans cette partie, nous nous sommes intéressé à l'évolution temporelle des métriques de diffusion dans les différentes parties du corps calleux, chez des patients atteints des quatre formes cliniques de SEP. Comme nous l'avons vu précédemment,

ce faisceau commissural présente des altérations importantes de la diffusivité causées par des processus inflammatoires et de démyélinisation.

Le résultat principal de cette étude est l'observation d'une diminution des valeurs de FA et une augmentation des valeurs de diffusivité avec la durée de la maladie dans toutes les formes de la maladie. Si les cinq régions du corps calleux semblent touchées par ces modifications, on observe néanmoins qu'elles sont de plus grande amplitude dans les régions postérieures du faisceau commissural (CC4 et CC5). Ce résultat laisse penser que cette région est plus précocement atteinte par les altérations pathologiques. Cependant, on note également que les modifications de diffusion évoluent plus rapidement dans la portion antérieure du corps calleux (CC1) chez les patients PP par rapport aux autres patients. Ce résultat montre que l'ensemble du corps calleux est atteint de manière sévère chez les patients PP.

Cette étude longitudinale a également permis de confirmer les résultats observés dans l'étude transversale. En effet, on observe des différences significatives de valeurs de diffusivité entre les deux formes débutantes de la maladie, les patients RR chez qui on observe surtout des processus inflammatoires et les patients PP chez qui la composante neuro-dégénérative est généralement prédominante. De plus, cette étude longitudinale montre une progression plus rapide des altérations du corps calleux dans la forme PP, par rapport aux autres patients.

## 4.2 Métriques de Diffusion dans les Faisceaux de Substance Blanche

### Fraction d'Anisotropie

En comparant le modèle complet au modèle réduit, on constate qu'il existe une interaction entre âge de la maladie et forme clinique pour la FA dans le Forceps mineur et la portion hippocampale du cingulum droit. Cependant, aucune corrélation significative n'a été observée entre la durée de la maladie et la FA dans ces faisceaux pour chaque forme clinique prise individuellement. En revanche, on observe une corrélation négative significative entre la durée de la maladie et la FA dans tous les faisceaux excepté dans le faisceau longitudinal supérieur gauche. Les pentes des modèles linéaires reliant la FA à la durée de la maladie, ainsi que le niveau de significativité sont reportés dans la table 2.12. Un exemple d'évolution de la fraction d'anisotropie avec la durée de la maladie est représenté pour le faisceau longitudinal supérieur dans la figure 2.17.

Sur l'ensemble des données longitudinales, on observe une différence significative dans les valeurs de FA dans la portion hippocampale du faisceau cingulaire droit entre les hommes et les femmes. En effet, les hommes présentent une valeur en moyenne de FA inférieure à celle observée chez les femmes (0,26 *vs.* 0,30 ;  $p < 0,05$ ). Par ailleurs, des différences significatives ont été observées entre les valeurs moyennes de FA entre les différents groupes de patients. En effet, lorsque l'on compare des CIS aux PP, on observe une FA plus élevée chez les CIS dans le forceps majeur ( $p < 0,01$ ), les faisceaux fronto-occipitaux droit et gauche ( $p < 0,05$ ) et les faisceaux longitudinaux inférieurs droit et gauche ( $p < 0,05$ ). Lorsque l'on compare les CIS aux SP, on observe une FA supérieure chez les CIS dans le forceps majeur ( $p < 0,05$ ), les faisceaux fronto-occipitaux droit ( $p < 0,05$ ) et gauche ( $p < 0,01$ ) et les faisceaux longitudinaux inférieurs droit et gauche ( $p < 0,05$ ). Lorsque l'on compare les PP aux RR, on observe une FA supérieure chez les RR dans le forceps majeur ( $p < 0,01$ ) et mineur ( $p < 0,05$ ), le faisceau fronto-occipital gauche ( $p < 0,05$ ) et les faisceaux longitudinaux inférieurs droit et gauche ( $p < 0,01$ ). Enfin, lorsque l'on compare les SP aux RR, on observe une FA supérieure chez les RR dans le forceps mineur ( $p < 0,01$ ), les faisceaux fronto-occipitaux droit ( $p < 0,05$ ) et gauche ( $p < 0,01$ ) et les faisceaux longitudinaux inférieurs droit et gauche ( $p < 0,01$ ).

Région	D/G	Interaction	Pente	p-value
Forceps Majeur	-	-	$-7,133.10^{-3}$	***
Forceps Mineur	-	*	$-3,400.10^{-3}$	***
Fornix	-	-	$-2,723.10^{-3}$	***
Cingulum (cingulum)	Gauche	-	$-3,853.10^{-3}$	***
	Droite	-	$-3,446.10^{-3}$	***
Cingulum (hippocampale)	Gauche	-	$-1,652.10^{-3}$	*
	Droite	*	$-2,576.10^{-3}$	**
Cortico-Spinal	Gauche	-	$-2,673.10^{-3}$	***
	Droite	-	$-1,726.10^{-3}$	***
Inférieur Fronto-Occipital	Gauche	-	$-3,075.10^{-3}$	***
	Droite	-	$-2,691.10^{-3}$	***
Longitudinal Inférieur	Gauche	-	-	-
	Droite	-	$-1,265.10^{-3}$	*
Longitudinal Supérieur	Gauche	-	$-1,556.10^{-3}$	**
	Droite	-	$-1,380.10^{-3}$	**
Unciné	Gauche	-	$-3,039.10^{-3}$	***
	Droite	-	$-2,509.10^{-3}$	**

TABLE 2.12 – Pentés de régression entre la fraction d’anisotropie dans les différents faisceaux de substance blanche et la durée de la maladie. La présence d’une interaction entre ces prédicteurs est également reportée ici par son niveau de significativité. (- Non significatif ; \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

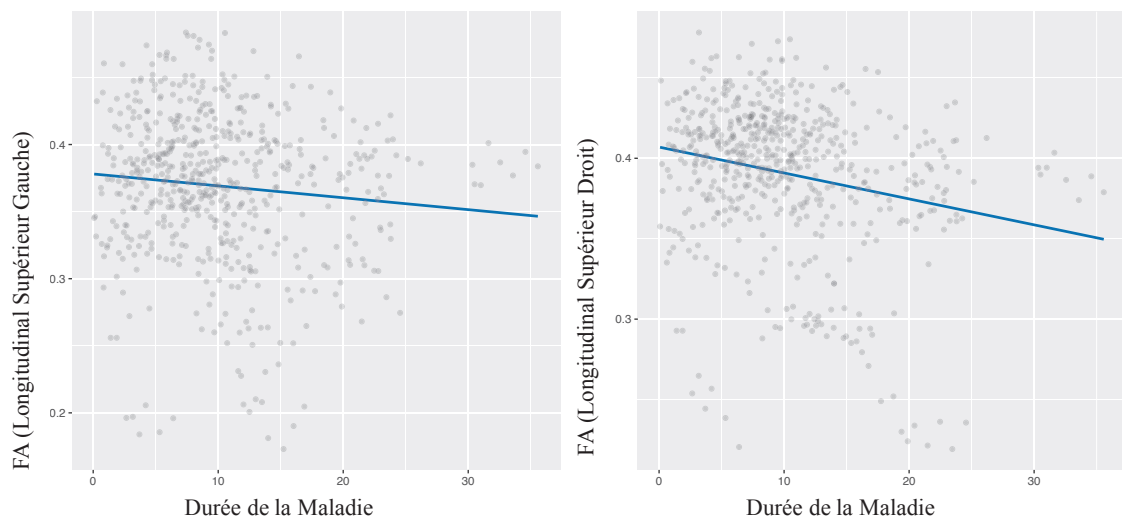


FIGURE 2.17 – Evolution de la fraction d’anisotropie dans les faisceaux longitudinal supérieur droit et gauche avec la durée de la maladie.



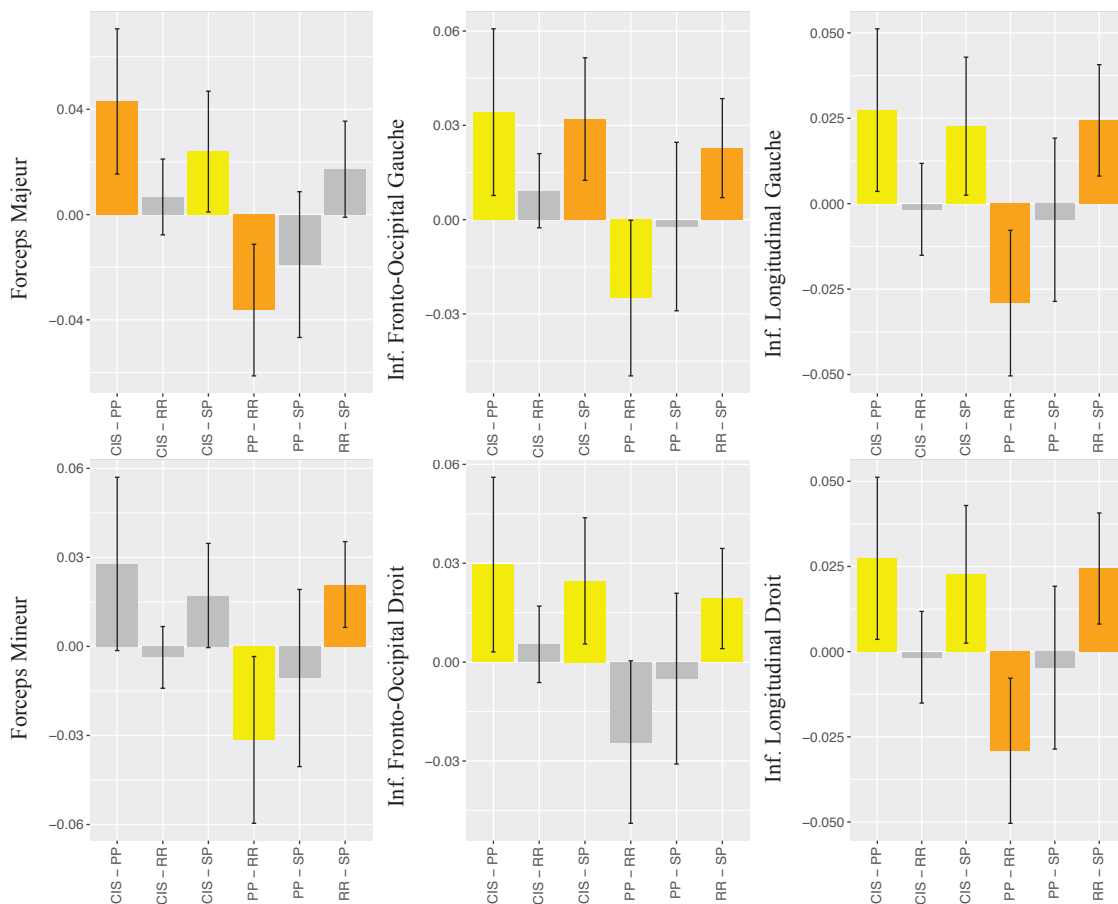


FIGURE 2.18 – Boxplot des différences significatives observées au niveau de la FA dans les différents faisceaux de substance blanche entre les différentes formes cliniques. (Barre jaune :  $p < 0,05$  ; barre orange :  $p < 0,01$ )

### Diffusivité Axiale

Une interaction entre la durée de la maladie et la forme clinique est observée pour les valeurs de diffusivité axiale dans le forceps mineur, les portions cingulaire et hippocampale du cingulum droit et les faisceaux longitudinaux inférieur et supérieur droits. A l'issue du test post-hoc, on n'observe des pentes significatives que dans le faisceau longitudinal inférieur gauche pour les RR, PP et SP et dans le longitudinal supérieur droit pour les PP. Ces pentes sont représentées dans la figure 2.19.

Des corrélations ont été observées entre la durée de la maladie et les valeurs de AD dans le forceps majeur, la portion hippocampale du cingulum gauche, les faisceaux cortico-spinaux droits et gauche et le faisceau unciné droit. Les pentes de ces corrélations sont reportées dans la table 2.13.

Des corrélations significatives ( $p < 0,01$ ) ont été observées entre les valeurs de AD

et l'âge du patient au début de la maladie dans la partie hippocampale du cingulum gauche (pente =  $-3,31.10^{-3}$ ), le cortico-spinal gauche (pente =  $-3,04.10^{-3}$ ) et droit (pente =  $-2,28.10^{-3}$ ) et le faisceau fronto-occipital inférieur droit (pente =  $-2,45.10^{-3}$ ).

Région	D/G	Interaction	Pente	p-value
Forceps Majeur	-	-	$8,155.10^{-3}$	***
Forceps Mineur	-	*	-	-
Fornix	-	-	-	-
Cingulum (cingulum)	Gauche	-	-	-
	Droite	*	-	-
Cingulum (hippocampale)	Gauche	-	$-4,192.10^{-3}$	**
	Droite	*	-	-
Cortico-Spinal	Gauche	-	$-3,866.10^{-3}$	***
	Droite	-	$-2,457.10^{-3}$	**
Inférieur Fronto-Occipital	Gauche	-	-	-
	Droite	-	-	-
Longitudinal Inférieur	Gauche	*	-	-
	Droite	-	-	-
Longitudinal Supérieur	Gauche	-	-	-
	Droite	*	-	-
Unciné	Gauche	-	-	-
	Droite	-	$-2,621.10^{-3}$	**

TABLE 2.13 – Pentes de régression entre la diffusivité axiale dans les différents faisceaux de substance blanche et la durée de la maladie. La présence d'une interaction entre ces prédicteurs est également reportée ici par son niveau de significativité. (- Non significatif; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

Sur l'ensemble des données longitudinales, on observe des différences significatives de AD entre les formes cliniques dans le faisceau cortico-spinal gauche, longitudinal inférieur gauche, unciné gauche et la portion hippocampale du cingulum droit. A l'issue du test post-hoc, seules les différences dans le faisceau cortico-spinal gauche et le cingulum persistent. Ainsi, lorsqu'on compare les CIS aux SP, on observe une AD supérieure chez les SP dans le cortico-spinal gauche ( $p < 0,01$ ) et le cingulum gauche ( $p < 0,01$ ). Lorsqu'on compare les PP aux SP, on observe une AD supérieure chez les SP dans le cingulum gauche ( $p < 0,01$ ). Enfin, lorsqu'on compare les RR aux SP, on observe une AD supérieure chez les SP dans le cortico-spinal gauche ( $p < 0,05$ ) et la portion hippocampale du cingulum gauche ( $p < 0,01$ ). Ces différences sont reportées figure 2.20.

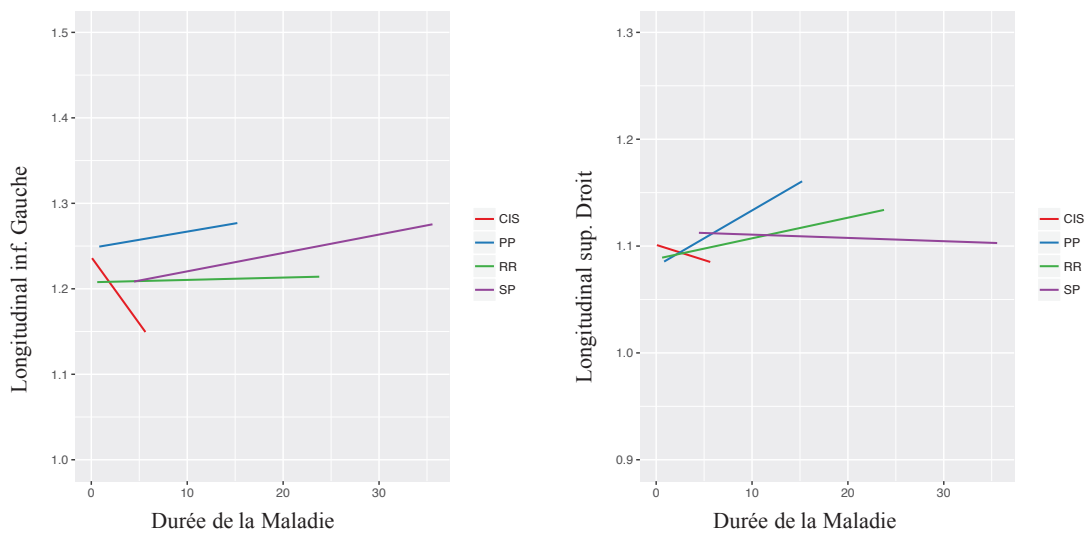


FIGURE 2.19 – Evolution de la diffusivité axiale avec la durée de la maladie pour chaque forme clinique.

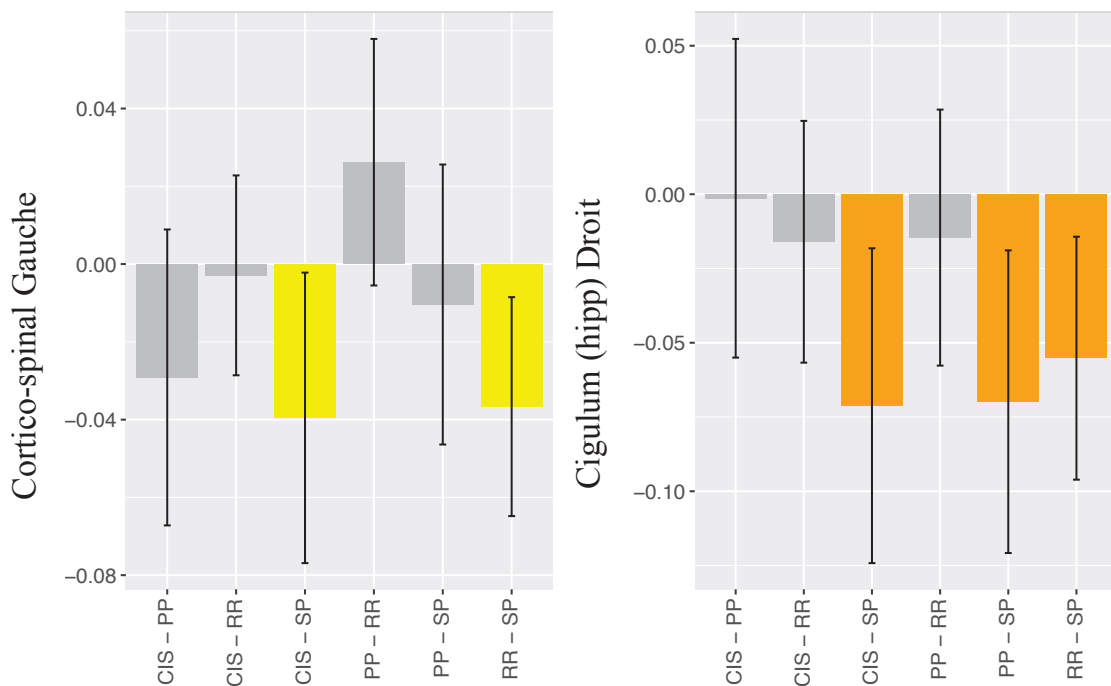


FIGURE 2.20 – Boxplot des différences significatives observées au niveau de la AD dans les différents faisceaux de substance blanche entre les différentes formes cliniques. (Barre jaune :  $p < 0,05$  ; barre orange :  $p < 0,01$ )

## Diffusivité Radiale

Une interaction entre la forme de la maladie et la durée de la maladie a été observée pour les valeurs de RD dans le forceps mineur, la portion cingulaire du cingulum droit, les faisceaux longitudinal inférieur droit et unciné gauche. Cependant, à l'issue de l'analyse post-hoc les interactions dans le cingulum droit et le faisceaux longitudinal inférieur droit ne donnent pas lieu à des différences significatives de la pente reliant la durée de la maladie à la RD dans les différents groupes de patients. De plus, seules les pentes chez les PP sont significatives dans le forceps mineur et le faisceau unciné gauche. Ces pentes sont représentées dans la figure 2.22.

Des corrélations ont été observées entre la durée de la maladie et les valeurs de RD dans tous les faisceaux, excepté la portion hippocampale du cingulum, les faisceaux cortico-spinaux et les faisceaux inférieurs longitudinaux. Les pentes de ces corrélations sont reportées dans la table 2.13. Un exemple d'évolution de la diffusivité radiale avec la durée de la maladie est représenté pour le faisceau longitudinal supérieur dans la figure 2.21.

Région	D/G	Interaction	Pente	p-value
Forceps Majeur	-	-	$1,895.10^{-2}$	***
Forceps Mineur	-	***	$5,759.10^{-3}$	*
Fornix	-	-	$1,108.10^{-2}$	*
Cingulum (cingulum)	Gauche	-	$8,048.10^{-3}$	*
	Droite	**	$6,292.10^{-3}$	*
Cingulum (hippocampale)	Gauche	-	-	-
	Droite	-	-	-
Cortico-Spinal	Gauche	-	-	-
	Droite	-	-	-
Inférieur Fronto-Occipital	Gauche	-	$5,124.10^{-3}$	***
	Droite	*	$2,776.10^{-3}$	**
Longitudinal Inférieur	Gauche	-	-	-
	Droite	-	-	-
Longitudinal Supérieur	Gauche	-	$3,001.10^{-3}$	*
	Droite	-	$2,853.10^{-3}$	**
Unciné	Gauche	*	$3,548.10^{-3}$	*
	Droite	-	$2,275.10^{-3}$	*

TABLE 2.14 – Pentes de régression entre la diffusivité radiale dans les différents faisceaux de substance blanche et la durée de la maladie. La présence d'une interaction entre ces prédicteurs est également reportée ici par son niveau de significativité. (- Non significatif ; \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

Sur l'ensemble des données longitudinales, on observe des différences signifi-

tives entre les formes cliniques dans différents faisceaux. Ainsi, si on compare les CIS aux PP, on observe une RD inférieure chez les CIS dans le forceps majeur ( $p < 0,01$ ), le faisceau longitudinal inférieur gauche ( $p < 0,05$ ), fronto-occipital gauche ( $p < 0,01$ ) et les faisceaux cortico-spinaux droit ( $p < 0,01$ ) et gauche ( $p < 0,001$ ). RD est également inférieure chez les CIS comparés aux RR dans le cortico-spinal gauche ( $p < 0,05$ ), et comparés aux SP dans la portion hippocampale du cingulum droit ( $p < 0,001$ ), le faisceau longitudinal inférieur gauche ( $p < 0,05$ ) et les faisceaux cortico-spinaux droit et gauche ( $p < 0,001$ ). Lorsque l'on compare les PP aux RR, on observe une RD inférieure chez les RR dans le forceps majeur ( $p < 0,01$ ), les faisceaux longitudinal inférieur gauche et fronto-occipital gauche ( $p < 0,01$ ) et les faisceaux cortico-spinaux droit ( $p < 0,01$ ) et gauche ( $p < 0,05$ ). Si on compare les PP aux SP, une RD supérieure chez les SP est observée dans le forceps majeur ( $p < 0,01$ ) et inférieure chez les SP dans la partie hippocampale du cingulum droit ( $p < 0,05$ ). Enfin, lorsque l'on compare les RR aux SP, une RD inférieure chez les RR est observée dans la portion hippocampale du cingulum droit ( $p < 0,001$ ), le faisceau longitudinal inférieur gauche ( $p < 0,05$ ) et les faisceaux cortico-spinaux droit ( $p < 0,001$ ) et gauche ( $p < 0,05$ ). Ces différences sont représentées sous forme de boxplot figure 2.23.

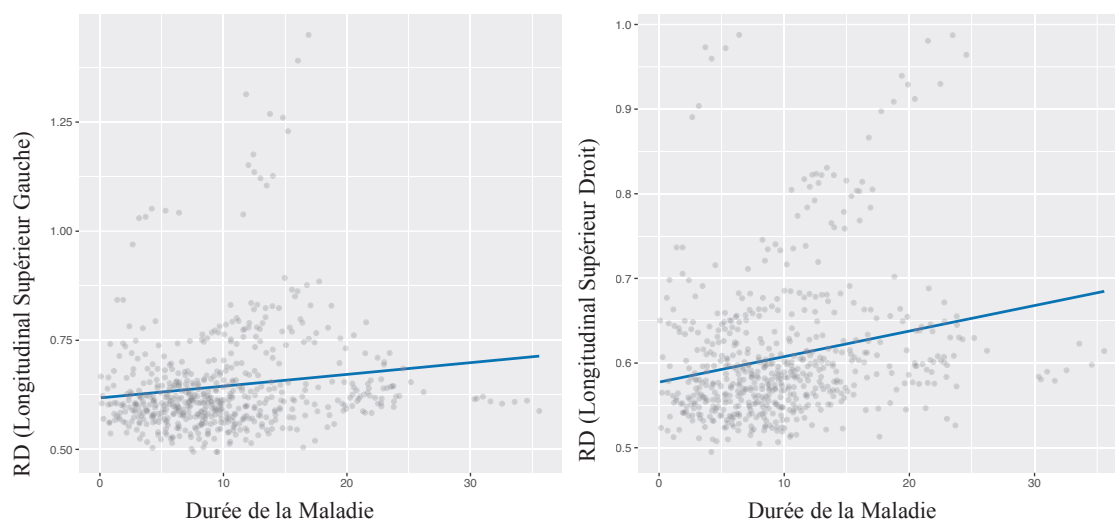


FIGURE 2.21 – Evolution de la diffusivité radiale dans les faisceaux longitudinal supérieur droit et gauche avec la durée de la maladie.

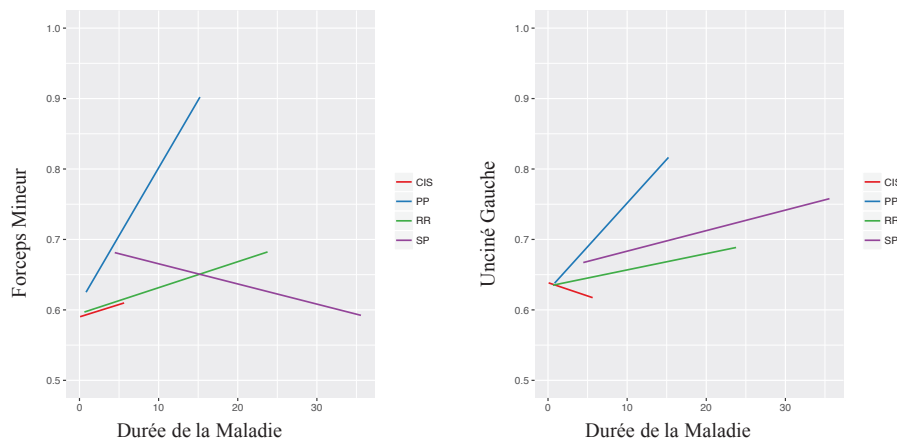


FIGURE 2.22 – Evolution de la diffusivité radiale avec la durée de la maladie pour chaque forme clinique.

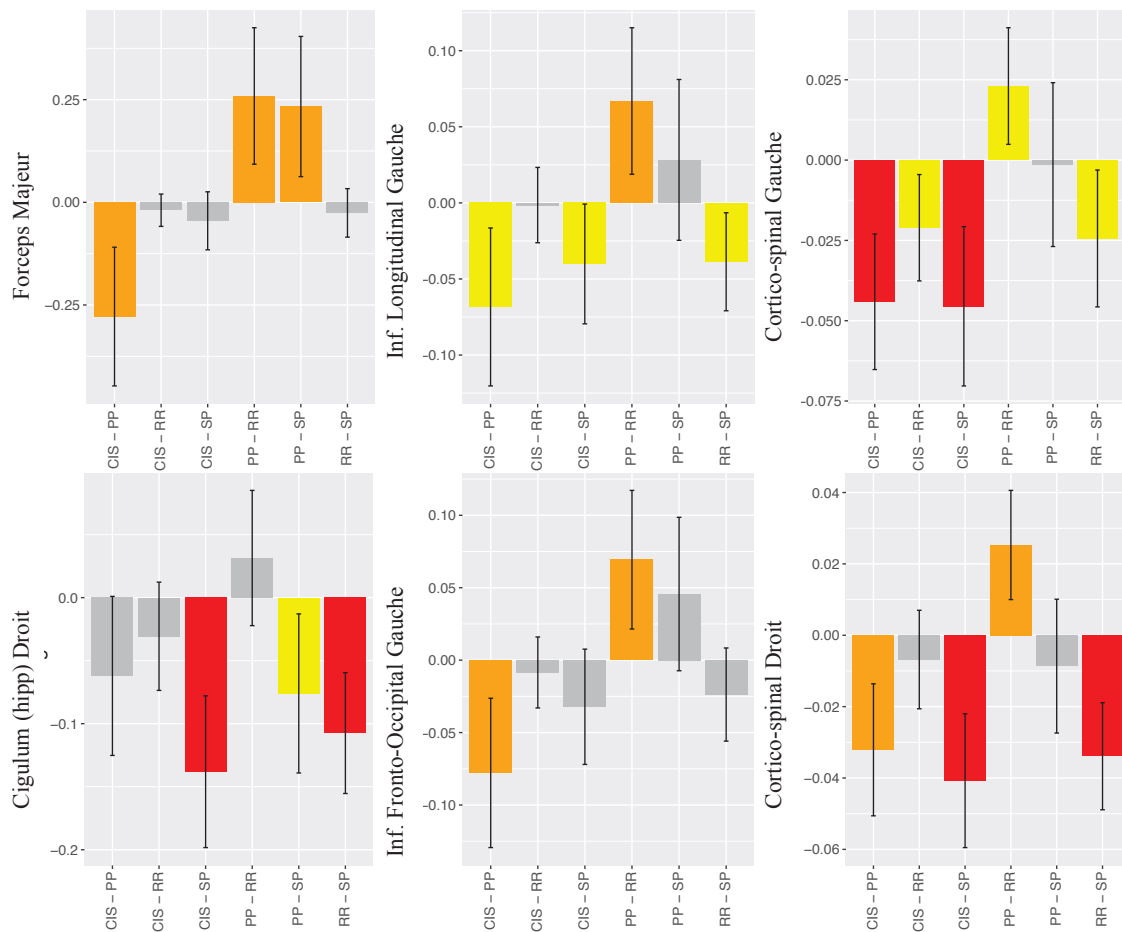


FIGURE 2.23 – Boxplot des différences significatives observées au niveau de la RD dans les différents faisceaux de substance blanche entre les différentes formes cliniques. (Barre jaune :  $p < 0,05$  ; barre orange :  $p < 0,01$  ; barre rouge  $p < 0,001$ )

## Diffusivité Moyenne

Une interaction entre la durée de la maladie et la forme clinique est observée pour le diffusivité moyenne dans le forceps mineur, la portion cingulaire du cingulum droit et le faisceau fronto-occipital inférieur droit. Cependant, seule la pente du modèle linéaire reliant la durée de la maladie à la MD est significative chez les PP dans le forceps mineur. Cette corrélation est représentée figure 2.25. On observe également une corrélation significative en moyenne entre la durée de la maladie et la MD dans le forceps majeur, la portion cingulaire du cingulum droit, le faisceau fronto-occipital inférieur gauche et les faisceaux longitudinaux supérieurs droit et gauche. Les pentes de ces corrélations sont reportées table 2.15. Un exemple d'évolution de la diffusivité moyenne avec la durée de la maladie est représenté pour le faisceau longitudinal supérieur dans la figure 2.24.

Région	D/G	Interaction	Pente	p-value
Forceps Majeur	-	-	$1,533.10^{-2}$	***
Forceps Mineur	-	***	-	-
Fornix	-	-	-	-
Cingulum (cingulum)	Gauche	-	-	-
	Droite	**	$4,437.10^{-3}$	*
Cingulum (hippocampale)	Gauche	-	-	-
	Droite	-	-	-
Cortico-Spinal	Gauche	-	-	-
	Droite	-	-	-
Inférieur Fronto-Occipital	Gauche	-	$3,306.10^{-3}$	**
	Droite	*	-	-
Longitudinal Inférieur	Gauche	-	-	-
	Droite	-	-	-
Longitudinal Supérieur	Gauche	-	$2,195.10^{-3}$	*
	Droite	-	$2,314.10^{-3}$	**
Unciné	Gauche	-	-	-
	Droite	-	-	-

TABLE 2.15 – Pentes de régression entre la diffusivité moyenne dans les différents faisceaux de substance blanche et la durée de la maladie. La présence d'une interaction entre ces prédicteurs est également reportée ici par son niveau de significativité. (- Non significatif; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

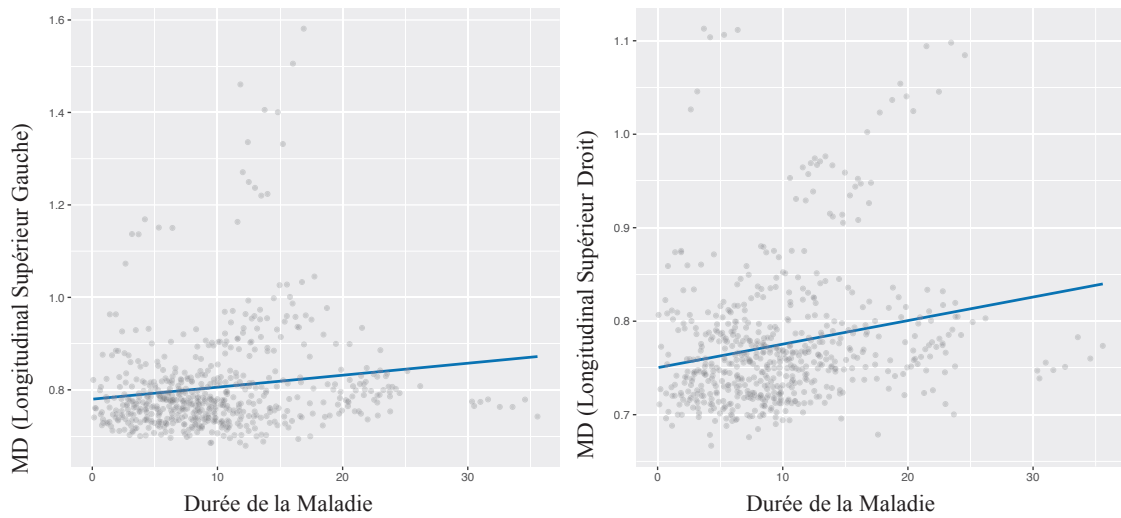


FIGURE 2.24 – Evolution de la diffusivité moyenne dans les faisceaux longitudinal supérieur droit et gauche avec la durée de la maladie.

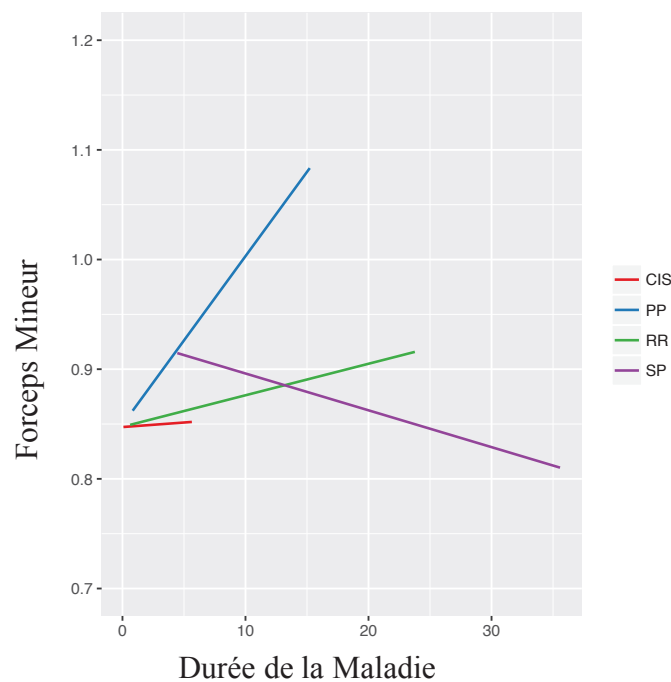


FIGURE 2.25 – Evolution de la diffusivité moyenne avec la durée de la maladie pour chaque forme clinique.

Sur l'ensemble des données longitudinales, on observe des différences significatives entre les formes cliniques dans plusieurs faisceaux de substance blanche pour la MD. Ainsi, si on compare les CIS aux PP, la MD est inférieure chez les CIS dans



le forceps mineur, les faisceaux longitudinal inférieur gauche, fronto-occipital inférieur gauche, cortico-spinal droit et gauche et unciné gauche ( $p < 0,01$ ). Lorsque l'on compare les CIS aux SP, la MD est inférieure chez les CIS dans la portion hippocampale du cingulum droit ( $p < 0,001$ ), les faisceaux cortico-spinaux droit et gauche ( $p < 0,01$ ), et le faisceau unciné gauche ( $p < 0,05$ ). Si on compare les PP aux RR, la MD est supérieure chez les PP dans le forceps majeur, le faisceau longitudinal inférieur gauche et fronto-occipital inférieur gauche ( $p < 0,01$ ) et également dans les faisceaux cortico-spinaux droit et gauche et unciné gauche ( $p < 0,01$ ). En comparant les PP aux SP, on observe que la MD est supérieure chez les PP dans le forceps majeur ( $p < 0,01$ ) et inférieur dans la portion hippocampale du cingulum droit ( $p < 0,05$ ). Enfin, les RR ont une MD inférieure à celle des SP dans la portion hippocampale du cingulum ( $p < 0,001$ ), le faisceau longitudinal inférieur gauche ( $p < 0,05$ ) et les faisceaux cortico-spinaux droit ( $p < 0,001$ ) et gauche ( $p < 0,05$ ). Ces différences sont représentées dans la figure 2.26.

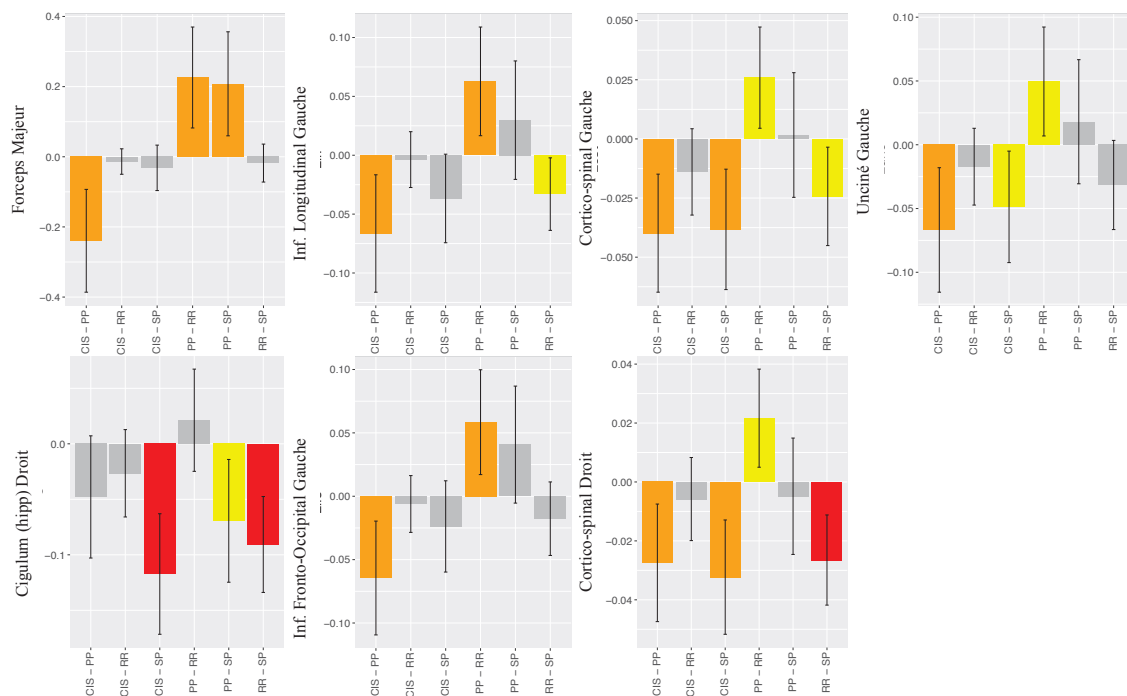


FIGURE 2.26 – Boxplot des différences significatives observées au niveau de la MD dans les différents faisceaux de substance blanche entre les différentes formes cliniques. (Barre jaune :  $p < 0,05$  ; barre orange :  $p < 0,01$  ; barre rouge  $p < 0,001$ )

## Lien entre les scores cliniques et les valeurs de diffusivité dans les faisceaux de substance blanche

Des corrélations entre la durée de la maladie et les deux scores cliniques (EDSS et MSFC) ont été observées pour toutes les métriques de diffusion. En effet, on observe une corrélation positive entre la durée de la maladie et l'EDSS (pente moyenne = 0,10;  $p < 0,001$ ) et le MSFC (pente moyenne = -0,21;  $p < 0,05$ ). De plus, on observe des corrélations entre l'EDSS et les valeurs de diffusivité dans le faisceau fronto-occipital inférieur droit (pour la FA, pente = -5,0;  $p < 0,01$ , pour AD, pente = -2,8;  $p < 0,05$  et pour la RD, pente = 2,8;  $p < 0,05$ ) et le faisceau longitudinal supérieur droit (pour AD, pente = 2,9;  $p < 0,05$ ). On observe également des corrélations entre le MSFC et les valeurs de diffusivité dans le faisceau cortico-spinal gauche (pour la FA, pente = 23,6;  $p < 0,05$ , et pour RD, pente = -13,8;  $p < 0,05$ ), dans la portion hippocampale du cingulum gauche (pour AD, pente = 7,8;  $p < 0,05$ , pour RD, pente = 9,6,  $p < 0,01$  et pour MD, pente = 10,7;  $p < 0,01$ ) et dans la portion cingulaire du cingulum droit (pour AD, pente = 5,0;  $p < 0,05$ , et pour MD, pente = 5,7;  $p < 0,05$ ).

### 4.2.1 Discussion

Dans cette partie, nous nous sommes intéressé à l'évolution temporelle des métriques de diffusion dans les différents faisceaux de substance blanche, chez des patients atteints des quatre formes de SEP.

Le résultat principal de cette étude est une diminution des valeurs de fraction d'anisotropie avec la durée de la maladie, dans quasiment tous les faisceaux. Cette diminution du niveau d'organisation tissulaire montre une atteinte généralisée de la substance blanche. De plus, on observe également une augmentation de la diffusivité radiale dans ces mêmes faisceaux, mettant en évidence une augmentation des phénomènes de démyélinisation.

Parallèlement à ces modifications, l'augmentation des diffusivité axiale et moyenne dans le forceps majeur avec la durée de la maladie, confirme à nouveau que les fibres commissurales sont plus sévèrement atteintes que les autres faisceaux de SB. En revanche, la diminution de diffusivité axiale dans certains faisceaux comme le faisceau cortico-spinal, en l'absence de changement de la diffusivité radiale, montre probablement la présence de phénomènes neurodégénératifs, comme une perte axonale.

Cependant, il n'a pas été possible d'identifier de profil d'évolution particulier de la FA pour une forme spécifique de la maladie, quel que soit le faisceau considéré. Cette observation est probablement due au manque de spécificité de la fraction d'anisotropie. En revanche, on observe une progression plus importante chez les patients PP qui se traduit par une augmentation plus importante de RD et MD dans le forceps mineur, et uniquement de RD dans le faisceau unciné gauche. Ce résultat montre à nouveau une atteinte plus sévère de ces faisceaux dans la forme PP.

De plus, nous avons également pu mettre en évidence des différences dans les valeurs de diffusivité de ces faisceaux entre les différentes formes, et plus particulièrement entre les patients PP et les patients RR. En résumé, on observe une FA plus faible et des diffusivités axiale, radiale et moyenne plus élevées chez les patients PP. Ce résultat confirme que les patients PP présentent une progression plus rapide de la maladie, probablement lié à des phénomènes dégénératifs.

## Limitations Méthodologiques

Cette étude pourrait souffrir de plusieurs limitations méthodologiques. La première de ces limitation est l'absence de sujets contrôles acquis de façon longitudinale, permettant de comparer les valeurs de diffusion dans les différents faisceaux. Cependant, les différences entre patients SEP et sujets contrôles ont déjà été décrites dans la littérature. Nous nous sommes donc ici plus intéressés aux différences qui pouvaient exister entre les formes cliniques de la maladie ainsi qu'à l'évolution des valeurs avec l'évolution de ces dernières.

Une seconde limite méthodologique pourrait provenir de l'effet de volume partiel qui pourrait être introduit par le recalage d'un atlas pour définir les régions d'intérêts. Afin de limiter au maximum ce biais, nous avons défini le seuil à appliquer à l'atlas pour ne mesurer les valeurs de diffusion que dans les voxels ayant la plus forte probabilité d'appartenir au faisceau de substance blanche d'intérêt.

Enfin, la principale limitation de cette étude vient de la médication administrée aux patients. En effet, les patients de cette étude sont tous traités pour la maladie. Bien que ces traitements soient principalement efficace dans la forme rémittente de la maladie, nous avons tout de même pu montrer des différences dans ce groupe, démontrant la sensibilité de la technique. De plus, les modifications observées étaient plus importantes dans le groupe des patients PP, ce qui peut être lié à deux facteurs,

soit les altérations pathologiques sont plus sévères chez ces patients, soit le traitement a une efficacité moindre sur cette forme de la maladie.

## 5 Conclusion

Dans cette étude, nous avons mesuré les différentes métriques de diffusivité dans les différents faisceaux de substance blanche chez les patients présentant les quatre formes de SEP. Ce suivi longitudinal nous a permis de mettre en évidence des différences dans la diffusivité des faisceaux entre les différents phénotypes cliniques. De plus, nous avons pu mettre en évidence des différences entre les évolutions de la diffusivité dans les différentes formes de la maladie. Cependant, ces premiers résultats doivent être confirmés à partir d'une base de patients plus importante telle que la base de l'observatoire français de la SEP (OFSEP) [Cotton *et al.* (2015)]. Enfin, il aurait été intéressant de s'intéresser à des métriques plus spécifiques comme celles dérivées du NODDI ou de l'amplitude des ODF reconstruites par des modèles tels que la déconvolution sphérique.



## Chapitre 3

---

# Analyse de la connectivité structurelle par la théorie des graphes

---

### Sommaire

---

<b>1</b>	<b>Introduction</b> . . . . .	<b>128</b>
<b>2</b>	<b>La Théorie des Graphes</b> . . . . .	<b>128</b>
2.1	La Connectivité Cérébrale . . . . .	129
2.2	Mesures des Propriétés des Graphes . . . . .	130
2.3	Notion d'Architecture du Réseau . . . . .	135
2.4	Optimisation des Paramètres . . . . .	136
<b>3</b>	<b>Etude Transversale</b> . . . . .	<b>144</b>
3.1	Matériel et Méthodes . . . . .	144
3.2	Résultats . . . . .	147
3.3	Discussion . . . . .	164
<b>4</b>	<b>Etude Longitudinale</b> . . . . .	<b>166</b>
4.1	Matériel et Méthodes . . . . .	166
4.2	Résultats . . . . .	170
4.3	Discussion . . . . .	173
<b>5</b>	<b>Conclusion</b> . . . . .	<b>174</b>

---

# 1 Introduction

Constitué de plusieurs milliards de neurones, le cerveau humain est l'un des réseaux microscopiques les plus complexes [Koch and Laurent (1999)]. A l'échelle macroscopique également, les régions de substance grise corticale et sous corticale sont connectées entre elles par des faisceaux de substance blanche, formant un réseau d'une grande complexité. Grâce à l'IRM de diffusion et à la tractographie de fibres, il est désormais possible de modéliser ce réseau structural cérébral [Nucifora *et al.* (2007)]. De plus, l'IRM fonctionnelle de repos permet de mettre en évidence des corrélations temporelles entre les zones d'activation et ainsi d'identifier des connexions fonctionnelles [Lee *et al.* (2013)]. Très rapidement, ces techniques d'imagerie non-invasives, couplées à la théorie des graphes ont été employées afin de caractériser le réseau cérébral [Hagmann *et al.* (2008)]. Cette technique est devenue un outil sensible pour la détection des altérations causées par les pathologies cérébrales grâce à une caractérisation locale et/ou globale des connexions dans la substance blanche [Achard *et al.* (2012)]. Récemment appliquées à la SEP, ces méthodes ont montré une grande sensibilité pour la détection des altérations de la connectivité cérébrale [Li *et al.* (2013), Romascano *et al.* (2015), He *et al.* (2009), Nigro *et al.* (2015), Richiardi *et al.* (2012)]. En effet, une corrélation négative entre la charge lésionnelle de la SB et l'efficacité du réseau cérébral a pu être mise en évidence [He *et al.* (2009)]. Une autre étude a pu mettre en évidence une augmentation de la longueur caractéristique dans l'amygdale et l'hippocampe chez les patients SEP souffrant de dépression sévère [Nigro *et al.* (2015)]. Cependant, ces études ne se sont pour le moment focalisées que sur des patients atteints d'une forme rémittente de SEP. De plus, l'absence d'étude longitudinale laisse un manque dans la caractérisation de l'évolution de la connectivité cérébrale au cours de l'avancée de la maladie.

Dans cette étude, nous proposons d'étudier les modifications de la connectivité structurelle cérébrale dans toutes les formes de SEP grâce à l'étude des métriques de graphes globales et locales au travers d'un suivi longitudinal de sept ans.

## 2 La Théorie des Graphes

La théorie des graphes est une théorie mathématique permettant l'étude des données organisées sous forme de réseaux. La première introduction de la théorie des graphes a été proposée par Euler en 1735 pour répondre au problème des sept ponts de Königsberg. Ce travail a également permis d'introduire la notion de graphe

Eulérien. Un graphe Eulérien est un graphe dans lequel il existe un chemin fermé (ou cycle) passant par toutes les arrêtes une seule fois. Cette propriété a donné naissance au théorème d'Euler, qui n'a pu être démontré que 130 ans plus tard par Carl Hierholzer.

Très rapidement, ces méthodes ont été appliquées à de nombreux domaines allant des systèmes biologiques aux réseaux informatiques. Leur application à l'étude des comportements sociaux a par ailleurs permis de définir une classe de réseaux partageant des propriétés communes : les réseaux dits "small-world" ou petit monde. Dans de tels réseaux, on observe des distances courtes entre des noeuds qui semblaient pourtant éloignés. Il a plus tard été montré que ce type d'organisation était également observé dans le réseau cérébral [Eguiluz *et al.* (2005)], ouvrant ainsi la voie à l'étude de la connectivité cérébrale par la théorie des graphes.

## 2.1 La Connectivité Cérébrale

Un graphe est un ensemble de noeuds reliés entre eux par des connexions. Dans le cas de la connectivité cérébrale, les noeuds du graphe sont définis par une segmentation des régions de la substance grise corticale et sous corticale. La définition de ces régions peut varier. En effet, si la segmentation de tout le cortex, via une méthode de parcellisation ou le recalage d'un atlas, est la technique la plus utilisée, il est parfois plus intéressant de construire le réseau correspondant à une fonction définie (grâce notamment à l'IRM fonctionnelle d'activation ou de repos pour le réseau par défaut ou default mode network (DMN)) ou encore de définir des régions corticales de tailles égales mais sans *a priori* anatomique ou fonctionnel.

Trois techniques sont communément employées afin d'estimer les connexions existant entre les noeuds, permettant l'étude de trois types de connectivité différentes : la connectivité anatomique, la connectivité fonctionnelle et la connectivité structurelle.

Pour étudier la connectivité fonctionnelle, les connexions sont estimées à partir des corrélations temporelles qui existent entre le signal BOLD des régions de substance grise définissant les noeuds [Eguiluz *et al.* (2005)].

Dans le cas de la connectivité anatomique, les connexions sont obtenues à partir des corrélations entre les épaisseurs corticales des noeuds de SG, reflétant la taille, l'arrangement et la densité des cellules dans ces régions [He *et al.* (2007)].

Dans l'étude de la connectivité structurelle cérébrale, les connexions représentent le nombre de fibres de SB qui les relient, estimées grâce à la technique de tractographie.



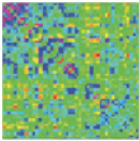
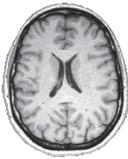
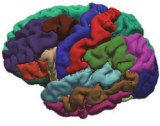
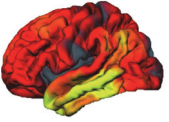

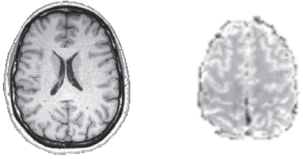
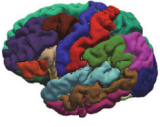
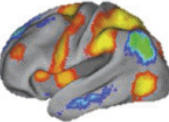
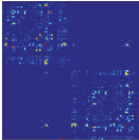
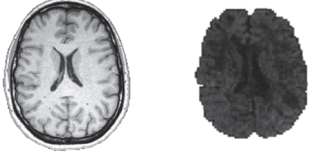
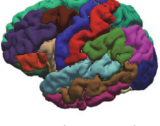
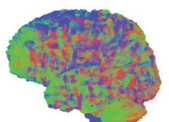
Connectivité	Acquisition	Noeuds	Connexions
 Anatomique	 T1	 Segmentation corticale	 Epaisseur corticale
 Fonctionnelle	 T1      IRMf	 Segmentation corticale	 Corrélations temporelles
 Structurelle	 T1      Diffusion	 Segmentation corticale	 Tractographie

FIGURE 3.1 – Les trois types de connectivité cérébrale, avec sur la première ligne, la connectivité anatomique, où les connections sont estimées à partir des corrélations entre les épaisseurs corticales, sur la seconde ligne, la connectivité fonctionnelle, où les connections sont dérivées des corrélations temporelles du signal BOLD, et enfin sur la dernière ligne, la connectivité structurelle, ou les connections sont estimées à partir des fibres générées par la tractographie.

Ces trois types de connectivité cérébrale apportent des informations différentes, reflétant des aspects complémentaires de l'organisation du réseau cérébral. Il pourrait également être intéressant d'étudier le lien qui existe entre ces différentes connectivités [Skudlarski *et al.* (2008)]. Cependant dans le cadre de ce travail, nous nous intéresserons aux modifications pathologiques de la substance blanche (substance blanche d'apparence normale et lésion) qui sont engendrées par la maladie. Nous focaliserons donc nos analyses sur la connectivité structurelle cérébrale, obtenue grâce à l'IRM de diffusion. Pour ce faire, nous estimerons des métriques, reflétant les propriétés organisationnelles des réseaux cérébraux.

## 2.2 Mesures des Propriétés des Graphes

Afin de caractériser les propriétés et l'organisation topologique d'un graphe, il est possible de calculer des métriques. Ces métriques reflètent les différentes caractéristiques que l'on peut associer à un graphe : la **ségrégation**, c'est à dire le "découpage"

de ce graphe sous forme de modules communiquant, **l'intégration**, mesurant la "vitesse de propagation" de l'information dans le réseau et la **centralité**, mesure de l'importance des noeuds dans le réseau. Ces mesures peuvent se faire à deux échelles, soit à l'échelle du noeud, caractérisant les propriétés de chaque noeud, on parlera de **métrique locale**, soit à l'échelle du réseau, permettant de caractériser le graphe dans son ensemble, on parlera alors de **métrique globale**.

Pour pouvoir calculer les différentes métriques, il est nécessaire au préalable d'établir certaines définitions mathématiques. Soit  $a_{i,j}$  où  $1 \leq i, j \leq q$ , un élément de  $A \in \mathbb{N}^{q \times q}$ , la matrice de connectivité, alors  $a_{i,j} = \Psi(i,j)$ , ou  $\Psi : \mathbb{N}^2 \rightarrow \mathbb{N}$  le poids de la connexion entre les noeuds  $i$  et  $j$ . La matrice de connectivité représente la matrice d'adjascence du graphe pondéré non-orienté  $G = (V, E, \omega)$ , où  $V$  ( $|V| = q$ ) représente les noeuds et  $E$  ( $|E| = l$ ) représente les connexions définies tel que :

$$E = \{\{i,j\} \mid \Psi(i,j) \geq 0 \forall 1 \leq i, j \leq q\} \quad (3.1)$$

et  $\omega : E \rightarrow \Psi(E)$  est la fonction qui assigne à chaque connexion  $e \in E$  son poids. Les différentes métriques sont toutes dérivées de propriétés fondamentales des graphes et de leur noeuds. La plus élémentaire de ces propriétés est le **degré** ( $k_i$ ) du noeud  $i$ , qui représente le nombre de connexions dans lesquelles  $i$  sera impliqué. Tout aussi élémentaire que la précédente, la **densité** ( $D$ ) est définie comme le rapport entre le nombre de connexions existant dans le graphe sur le nombre de connexions possibles :

$$D = \frac{l}{\frac{q^2-q}{2}} = \frac{2l}{q^2 - q}. \quad (3.2)$$

Une autre propriété élémentaire est le nombre de **triangles** (graphe composé exactement de trois noeuds et trois connexions), noté  $t_i$ , qui entourent le noeud  $i$ . Formellement,  $t_i$  s'exprime de la manière suivante :

$$t_i = \frac{1}{2} \sum_{j,h \in \mathbb{N}} a_{ij} a_{ih} a_{jh}. \quad (3.3)$$

Enfin, la dernière propriété élémentaire qu'il est nécessaire d'introduire ici est la notion de **distance** entre deux noeuds  $i$  et  $j$ . Dans un graphe binaire (où les poids des connexions existantes sont tels que  $a_{ij} = 1$ , sinon  $a_{ij} = 0$ ), la distance entre le noeud  $i$  et le noeud  $j$  correspond à la somme des poids des connexions entre ces deux noeuds. Plus simplement, cette distance est le nombre de "pas" entre les deux noeuds.

### 2.2.1 Mesures de Ségrégation

Deux principales métriques permettent d'estimer le niveau de ségrégation au sein d'un graphe. Il s'agit du "**coefficient de clustering**" ( $C$ ) et de la **modularité** ( $Q$ ). Les mesures de ségrégation offrent une information sur le niveau d'organisation en modules du graphe par l'étude de l'organisation du voisinage d'un noeud. Le coefficient de clustering [Watts and Strogatz (1998)] mesure la densité de connexions entre les noeuds du voisinage d'un noeud. Si ces connexions sont très denses, alors ce noeud et son voisinage formera ce qu'on appelle un **cluster** ou **module**. La définition du coefficient de clustering d'un noeud repose sur les notions de triangle (équation (3.3)) et de degré, définis précédemment et s'obtient de la manière suivante :

$$C_i = \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)}. \quad (3.4)$$

La moyenne des coefficients de clustering de tous les  $q$  noeuds d'un graphe peut également être calculée et représente le coefficient de clustering global ( $C$ ) du graphe.

$$C = \frac{1}{q} \sum_{i \in \mathbb{N}} C_i = \frac{1}{q} \sum_{i \in \mathbb{N}} \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)}. \quad (3.5)$$

Cependant, un des inconvénients de la moyenne, est qu'elle est fortement influencée par les valeurs extrêmes. Ainsi, si dans le graphe, certains noeuds ont un degré faible, cette mesure pourrait être biaisée. De plus, il est possible que certains noeuds aient un degré  $k_i$  nul ce qui est incompatible avec la définition (3.5). Il est donc plus prudent de calculer plutôt la **transitivité** ( $T$ ) qui est une variante normalisée du coefficient de clustering global [Newman (2003)] et qui s'exprime de la manière suivante :

$$T = \frac{\sum_{i \in V'} 2t_i}{\sum_{i \in V'} k_i(k_i - 1)}. \quad (3.6)$$

Ainsi, par définition, les graphes comprenant des noeuds à fort coefficient de **clustering**, et donc les graphes à forte transitivité, seront majoritairement composés de modules peu connectés entre eux et au sein desquels les noeuds sont fortement connectés. L'écart entre ces deux densités de connexions (intra- et extra- module) pourra être mesuré grâce à la modularité [Newman (2006)] qui s'exprime de la manière suivante :

$$Q = \sum_{u \in M} \left[ e_{uu} - \left( \sum_{v \in M} e_{uv} \right)^2 \right] \quad (3.7)$$

où  $M$  représente le nombre de modules ne se superposant pas dans le réseau, et

$e_{uv}$  la proportion de liens qui connectent les noeuds  $u$  et  $v$  dans le module.

Une autre mesure de la ségrégation dans le réseau est l'assortativité qui représente le coefficient de corrélation (coefficient de Pearson) entre les degrés  $k_i$  des noeuds :

$$r = \frac{l^{-1} \sum_{(i,j) \in E} k_i k_j - [l^{-1} \sum_{(i,j) \in E} \frac{1}{2}(k_i + k_j)]^2}{l^{-1} \sum_{(i,j) \in E} \frac{1}{2}(k_i^2 + k_j^2) - [l^{-1} \sum_{(i,j) \in E} \frac{1}{2}(k_i + k_j)]^2}. \quad (3.8)$$

Les réseaux ayant une assortativité positive seront des réseaux où les noeuds ayant un fort degré se connecteront préférentiellement avec des noeuds de degré similaire et réciproquement.

Ces mesures de la ségrégation sont d'excellents indicateurs de l'organisation modulaire du réseau et de l'organisation des connexions dans le réseau. Elle trouvent donc tout leur intérêt dans l'étude du réseau cérébral au sein duquel des modules voués à des fonctions particulières ont été observés.

### 2.2.2 Mesures d'Intégration

Si les mesures de la **ségrégation** au sein du réseau reposent essentiellement sur la notion de **triangle**, la mesure de l'**intégration** est totalement fondée sur la notion de **distance**. En effet, la métrique la plus employée dans ce domaine, la longueur de chemin caractéristique (characteristic path length) est simplement la moyenne de la matrice des distances dans le graphe. Introduite par Watts et Strogats en 1998, elle s'obtient grâce à la définition suivante :

$$CPL = \frac{1}{q} \sum_{i \in V'} L_i = \frac{1}{q} \sum_{i \in V'} \frac{\sum_{j \in V', j \neq i} d_{ij}}{q-1}, \quad (3.9)$$

où  $L_i$  est la longueur moyenne des plus courts chemins entre le noeud  $i$  et tous les autres noeuds du graphe et  $d_{ij}$  la plus courte distance entre les noeuds  $i$  et  $j$  [Dijkstra (1959)].

Si dans le réseau, des noeuds sont isolés, voir non connectés,  $d_{ij}$  sera très grand ou infini, augmentant drastiquement la valeur de la longueur de chemin caractéristique. Le fait que certains noeuds puissent avoir une influence aussi importante sur la mesure d'une métrique n'est pas souhaitable et on préférera mesurer l'efficacité du graphe qui est définie comme la moyenne de l'inverse de la matrice des distances [Latora and Marchiori (2001)]. Pour le noeud  $i$ , l'**efficacité** s'obtient grâce à la formule suivante :

$$E_i = \frac{1}{q} \sum_{i \in V} \frac{\sum_{j \in V, j \neq i} d_{ij}^{-1}}{q-1}. \quad (3.10)$$

Cette notion est également généralisable à l'ensemble du graphe en faisant la moyenne des efficacités de chaque noeud :

$$E_g = \frac{1}{q} \sum_{i \in V'} E_i = \frac{1}{q} \sum_{i \in V} \frac{\sum_{j \in V, j \neq i} d_{ij}^{-1}}{q-1}. \quad (3.11)$$

Les métriques de mesure d'intégration permettent d'estimer la capacité d'un réseau à transférer efficacement l'information entre ses noeuds. En effet, un réseau où les distances entre les noeuds seront plus courtes permettra une communication plus rapide. Bien que toutes deux basées sur la mesure de la matrice des distances dans le réseau, l'**efficacité** a l'avantage d'être moins sensible à la présence de noeuds déconnectés dans le réseau et sera donc un marqueur moins biaisé de l'intégration.

### 2.2.3 Mesures d'Importance et de Centralité

Certains noeuds sont plus "importants" que les autres dans le réseau : on les appelle des "Hubs". En effet, la suppression d'un noeud central et très connecté aura plus d'impact sur l'organisation et le flux dans le réseau que la perte d'un noeud périphérique et peu connecté.

De cette observation est née la notion de **centralité**. La mesure élémentaire de l'importance d'un noeud est le degré, qui, comme on l'a vu, mesure le nombre de connexions dans lesquelles ce noeud est directement impliqué. Cependant, le degré d'un noeud ne suffit pas à lui seul pour déterminer son importance dans le réseau. En effet, un noeud ne sera "important" que si son degré est élevé par rapport à celui des autres noeuds. De plus le degré ne mesure pas la centralité du noeud.

Une bonne mesure de la centralité d'un noeud est la "**betweenness centrality**". Définie comme étant la part des plus courts chemins dans le réseau passant par un noeud, la "betweenness centrality" d'un noeud peut se calculer via la formule suivante :

$$b_i = \frac{1}{(q-1)(q-2)} \sum_{\substack{j, h \in \mathbb{N}, \\ h \neq j, h \neq i, j \neq i}} \frac{\rho_{hj}(i)}{\rho_{hj}}, \quad (3.12)$$

où  $\rho_{hj}$  est le plus court chemin entre les noeuds  $h$  et  $j$  et  $\rho_{hj}(i)$ , le plus court des chemins entre les noeuds  $h$  et  $j$  passant par le noeud  $i$ .

Cette mesure offre une meilleure estimation de l'importance de chaque noeud dans le réseau. En effet, un noeud ayant une "betweenness centrality" élevée sera impliqué dans beaucoup de connexions directes. Si ce noeud venait à être supprimé du réseau, certaines connexions entre les autres noeuds ne seraient plus aussi directes,

voir totalement rompues.

Les noeuds importants et centraux du réseau ont généralement un fort degré, ce qui leur confère souvent la capacité de compenser la perte de noeuds moins "importants" en maintenant les connexions.

### 2.3 Notion d'Architecture du Réseau

Plusieurs architectures de graphe pourront être décrites en fonction de l'organisation des connexions qui existent dans le réseau. Cette organisation confèrera des propriétés particulière a chaque type de graphe.

La plus simple des architectures de graphe sera celle du graphe aléatoire (figure 3.2 droite). Dans un tel graphe, la distribution des degrés des noeuds ne suit aucune loi statistique particulière. Ces réseaux auront une longueur caractéristique de chemin et un coefficient de clustering faibles.

Ce type d'organisation est par exemple celui rencontré dans les réseaux informatiques tels qu'internet, mais est assez éloigné de celle observée dans la plus part des réseaux biologiques, et en particulier, dans les réseaux cérébraux.

A l'opposé du graphe aléatoire, le graphe régulier est un graphe dans lequel la distribution des degrés est parfaitement homogène : tous les noeuds ont le même. Un exemple de graphe régulier est représenté sur la partie gauche de la figure 3.2.

Les graphes aléatoires et réguliers sont des modèles simples et intuitifs qui permettent d'établir certaines définitions mathématiques. Cependant, on comprend aisément que ce type d'organisation ne s'adapte en réalité qu'à très peu de réseaux, y compris le réseau cérébral. En réalité, il s'agira le plus souvent d'un modèle intermédiaire entre réseau aléatoire et réseau parfaitement régulier, le graphe "small-world" ou petit monde (graphe central de la figure 3.2).

Ce type de graphe a été introduit dans les années 1950 par des études portant sur les interactions sociales. Ces études font le constat surprenant que dans un groupe comprenant un grand nombre d'individus, tous les sujets sont liés par un faible "degré de séparation". Cette même propriété se retrouve dans de nombreux réseaux biologiques y compris le réseau cérébral [Eguiluz *et al.* (2005)]. Ces graphes partagent des propriétés semblables et notamment un coefficient de clustering élevé et une faible longueur caractéristique.

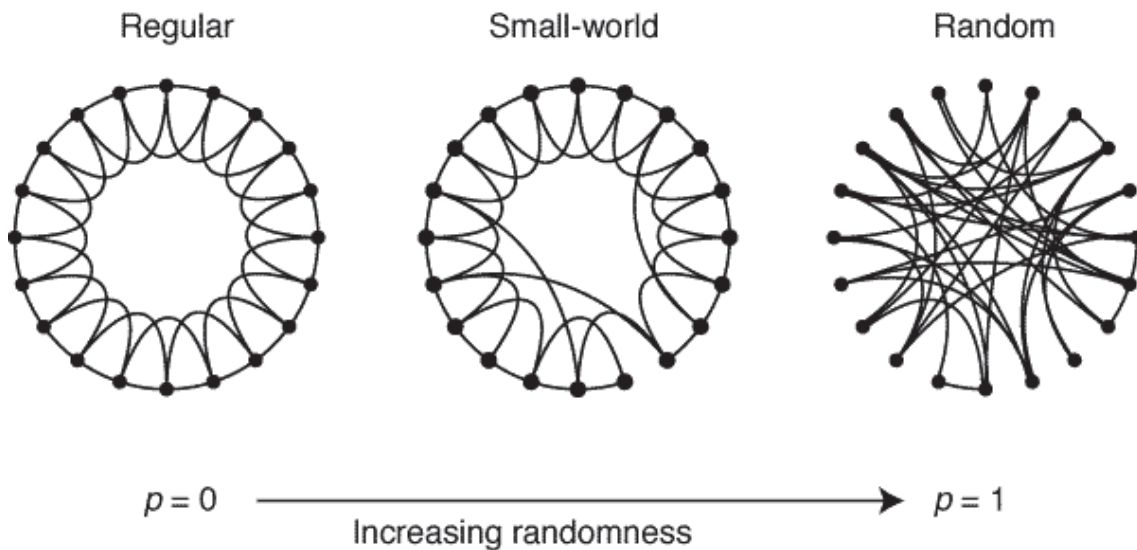


FIGURE 3.2 – Représentations schématiques d'un graphe régulier (à gauche), d'un graphe aléatoire (à droite) et d'un graphe de type "small-world" (au milieu). Figure reproduite de Watts & Strogatz, Nature 1998 [Watts and Strogatz (1998)].

D'autres architectures de réseau, comme les réseaux invariants d'échelle et les réseaux hiérarchiques, ont également été définis, mais ne présentent que peu d'intérêt dans l'étude des réseaux biologiques et ne seront donc pas présentés ici.

## 2.4 Optimisation des Paramètres

Les matrices de connectivité  $A \in \mathbb{N}^{q \times q}$  sont générées en faisant la somme du nombre des fibres de tractographie connectant chaque paire de noeuds du graphe. Soit  $a_{i,j}$  où  $1 \leq i, j \leq q$ , un élément de  $A$ , alors  $a_{i,j} = \Psi(i,j)$ , où  $\Psi : \mathbb{N}^2 \rightarrow \mathbb{N}$  est le nombre de fibres connectant le noeud  $i$  au noeud  $j$ . La matrice de connectivité représente la matrice d'adjascence du graphe pondéré non-orienté  $G = (V, E, \omega)$ , où  $V$  ( $|V| = q$ ) représente les noeuds de substance grise corticale et sous corticale segmentés et  $E$  ( $|E| = l$ ) représente les connexions définies tel que :

$$E = \{\{i,j\} \mid \Psi(i,j) \geq 0 \forall 1 \leq i, j \leq q\} \quad (3.13)$$

et  $\omega : E \rightarrow \Psi(E)$  est la fonction qui assigne à chaque connexion  $e \in E$  son poids.

Cependant, la tractographie ne permet qu'une mesure indirecte de la densité de fibres de SB cérébrale. De ce fait, le nombre de fibres de tractographie reconstruites ne reflète que qualitativement la réalité et ne peut donc être utilisé tel quel. Un seuil  $\tau$  ( $0 \leq \tau \leq 1$ ) doit être appliqué au graphe pondéré  $G$ , pour générer un graphe



binaire  $G' = (V', E')$  ( $|V'| = q$ ,  $|E'| = l$ ).

L'application d'un tel seuil pouvant modifier la topologie du graphe, il est nécessaire de le définir avec précaution [Simpson *et al.* (2013), Bullmore and Sporns (2009)]. Parmi les deux méthodes utilisées pour l'application d'un seuil à un graphe (seuil absolu ou relatif) [Garrison *et al.* (2015)], nous avons choisi d'appliquer une fonction de seuil relatif  $\Gamma : G \rightarrow G'$  procédant aux opérations suivantes :

$$\Gamma : \begin{cases} V' = V \\ E' = L(1, \dots, T), T = \frac{(q^2 - q)\tau}{2} \end{cases} \quad (3.14)$$

où  $L$  est la liste des connexion ( $E$ ) dans le graphe, classée par poids. Plus explicitement, cette fonction ne conserve que les  $\tau\%$  des connexion les plus fortes dans le graphe.

De plus, le nombre de fibres de tractographie reconstruites sur tout le cerveau ( $t$ ), paramètre défini arbitrairement par l'expérimentateur, influence les mesures qui seront ensuite effectuées sur les graphes. En l'absence de consensus, le choix de ces deux paramètres ( $t$  et  $\tau$ ) est donc critique et doit être optimisé afin de réduire au plus bas le biais qu'il pourrait introduire.

### Génération d'images de diffusion synthétiques

Afin d'optimiser le nombre de fibres générées pendant la tractographie et le seuil de binarisation des matrices de connectivité, nous avons généré des fantômes numériques de diffusion à partir d'images réelles, en appliquant la méthode proposée par Van Hecke *et al.* [Van Hecke *et al.* (2009)]. Cette méthode se compose de 7 principales étapes :

1. Une séquence d'IRM de diffusion est acquise sur plusieurs sujets,
2. Ces données DTI sont transformées vers l'espace "Montreal Neurological Institute" (MNI) par une transformation affine,
3. Un atlas spécifique de la population est ensuite construit à partir des images dans l'espace MNI,
4. Cet atlas est répliqué,
5. Les propriétés de diffusion sont modifiées pour introduire de la variabilité inter-sujets,



6. Les atlas sont transformés vers l'espace natif d'acquisition,
7. Du bruit est éventuellement ajouté aux images.

Pour cette étude, nous avons généré 50 fantômes numériques à partir d'une base de 10 images de sujets sains, avec une résolution spatiale de  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}$ , 30 directions de diffusion à  $b = 1000 \text{ s.mm}^{-2}$ , correspondant aux standards actuels des protocoles d'acquisition clinique.

### Génération des graphes

Pour générer les matrices de connectivité, différents pré-traitements sont nécessaires. La première étape consiste en l'extraction de la boîte crânienne et la correction des effets des courants de Foucault sur les images de diffusion à l'aide des outils appropriés de "FMRIB Software Library" (FSL) [Jenkinson *et al.* (2012)]. Toujours à l'aide de FSL, le tenseur de diffusion a ensuite été estimé et les cartes paramétriques de diffusion (FA, AD, RD et MD) ont été générées.

Puisque la méthode utilisée pour générer les images de diffusion ne permet pas de générer des images anatomiques, nous avons utilisé la segmentation de Desikan-Killiany [Desikan *et al.* (2006)], incluse dans l'atlas IIT [Varentsova *et al.* (2014)] pour définir les noeuds du graphe. Pour ce faire, la FA de cet atlas a été recalée sur la FA de chaque set de diffusion à l'aide d'un outil de recalage non rigide de NiftyReg [Ourselin *et al.* (2001)]. La matrice de transformation obtenue a été appliquée à la segmentation Desikan-Killiany pour le faire correspondre à chaque image de diffusion. Cette transformation a également été appliquée à une segmentation en quatre compartiments (SG corticale, SG sous-corticale, SB et CSF) du cerveau, également disponible pour l'atlas IIT.

Les principales directions de diffusion ont ensuite été estimées dans chaque voxel en reconstruisant la fonction de distribution d'orientation (dODF) à l'aide de l'algorithme de déconvolution sphérique inclus dans MRtrix [Tournier *et al.* (2012)]. L'ordre maximum des harmoniques sphériques  $h$ , définit tel que  $(h + 1)(h + 2) < d$ , où  $d$  représente le nombre de directions de diffusion acquises, a été défini à  $h = 4$  pour correspondre au protocole d'acquisition et permettre une estimation des croisements de fibres. Grâce à la classification en 4 classes de chaque voxel, une tractographie contrainte par l'anatomie (ACT) a été reconstruite à partir de la dODF de chaque sujet à l'aide de l'outil de tractographie inclus dans MRtrix [Tournier *et al.*

(2012), Smith *et al.* (2012)].

Enfin, les matrices de connectivité sont générées en faisant la somme du nombre de "streamlines" reliant chaque paire de noeuds.

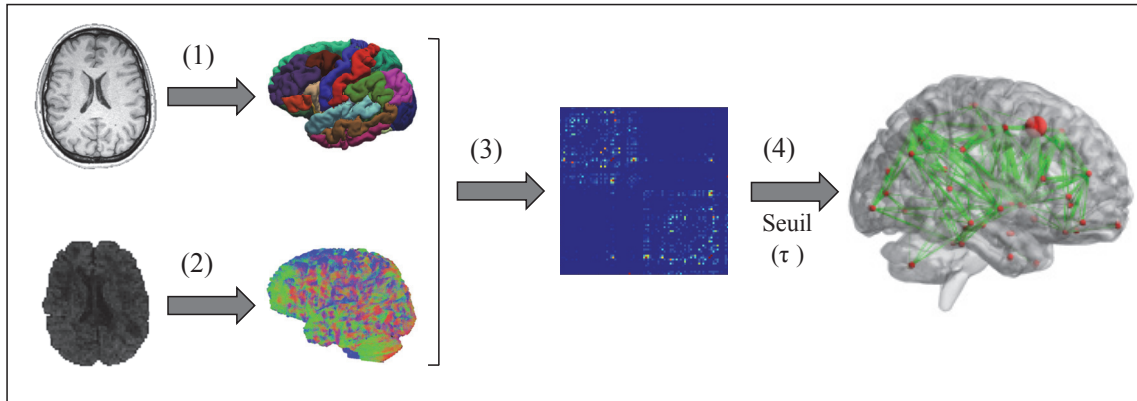


FIGURE 3.3 – Représentation schématique des différentes étapes de la génération d'un graphe de connectivité structurelle cérébrale. La première étape (1) étant la définition des noeuds du graphe grâce à une parcellisation de l'image anatomique (par exemple avec FressSurfer) ou grâce à un atlas. La seconde étape (2) correspond aux pré-traitements des images de diffusion permettant de générer la tractographie. Ces informations sont ensuite couplées et utilisées pour générer les matrices de connectivité (3) qui seront ensuite binarisées après application d'un seuil (4).

### Optimisation du nombre de fibres de tractographie ( $t$ )

Quelle que soit la méthode de tractographie, le nombre de fibres reconstruites est un paramètre qui doit être défini par l'utilisateur. En l'absence de gold-standard, ce nombre est souvent défini de façon arbitraire. Or, le choix de ce paramètre influence la densité du graphe généré. En effet, les graphes générés à partir d'une tractographie reconstruite avec un faible nombre de fibres auront une faible densité, et réciproquement. La conséquence directe de cette observation est que la mesure de la densité du graphe ne peut pas être considérée comme une mesure absolue. Les densités de graphes ne pourront donc être comparées qu'à nombre de fibres de tractographie égales.

Afin d'optimiser ce nombre de fibres, nous avons étudié l'évolution de la densité du graphe en fonction du nombre de fibres sur les 50 fantômes numériques générés avec la méthode décrite précédemment. Ces données ont ensuite été utilisées pour générer des graphes avec plusieurs nombres de fibres de tractographie (de 1 000 à

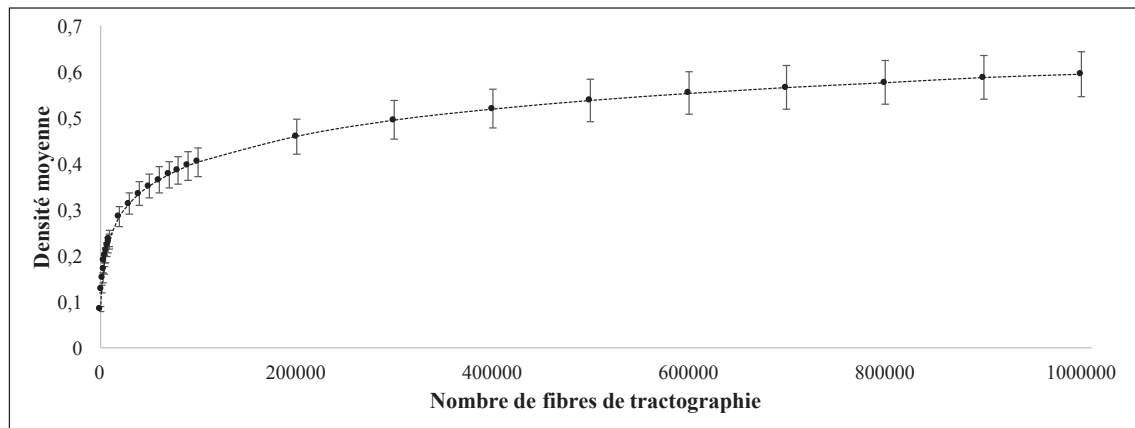


FIGURE 3.4 – Evolution de la densité du graphe en fonction du nombre de fibres générées durant la tractographie. Les barres d’erreur correspondent aux écarts types.

10 000, tous les 1 000, de 10 000 à 100 000, tous les 10 000 et de 100 000 à 1 000 000, tous les 100 000).

La figure 3.4 représente la valeur moyenne ainsi que l’écart type de la densité en fonction de  $f$ . De  $f = 1\,000$  à  $f = 90\,000$ , la densité varie de 0,08 à 0,43. En revanche, pour des valeurs de  $f$  supérieures à ( $f = 100\,000$  à  $f = 1\,000\,000$ ), la densité devient plus stable. Ainsi, il sera préférable de générer les graphes à partir d’une tractographie contenant au moins 100 000 fibres.

### Etude de la variabilité des métriques globales de graphe en fonction du seuil de binarisation des matrices ( $\tau$ ).

Deux critères ont été considérés pour estimer la valeur optimale du seuil  $\tau$  appliqué aux matrices de connectivité : (i) la variabilité inter-sujet de toutes les métriques globales doit être la plus faible possible et (ii) la valeur de chaque métrique doit être stable dans ce rang de seuil  $\tau$ .

Le coefficient de variation (CV) de cinq métriques globales (assortativité, efficacité globale, transitivité, modularité et longueur caractéristique) a été estimé, à partir des matrices de connectivité des 50 fantômes numériques. Nous avons choisi de générer 500 000 fibres durant la tractographie. Plusieurs valeurs de  $\tau$  (de  $\tau = 0,05$  à  $\tau = 1$  avec un pas de 0,05) ont été utilisées pour binariser les matrices de connectivité.

Les valeurs de  $\tau$  comprises entre 0,45 et 1 ont d’emblée été rejetées puisqu’elles correspondent à des valeurs supérieures à la densité du graphe. Appliquer un tel seuil ne modifierait en rien la matrice de connectivité. Ce comportement est confirmé par

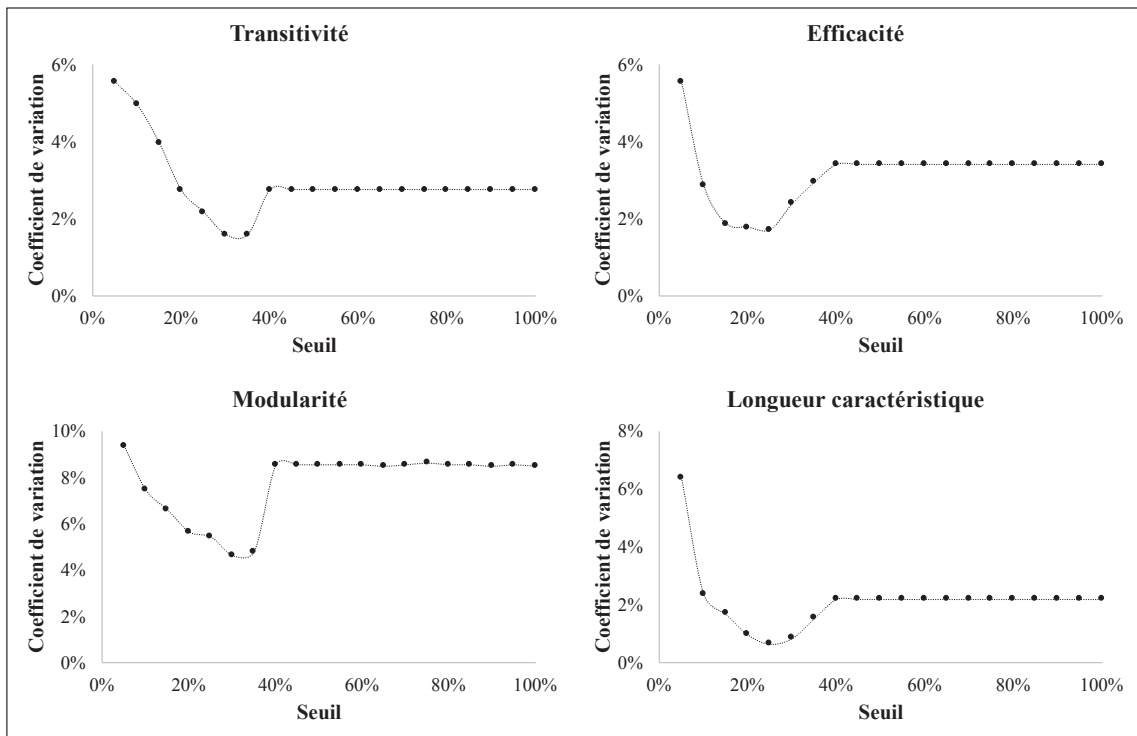


FIGURE 3.5 – Evolution des coefficients de variation des métriques de connectivité globales, estimées sur les 50 fantômes numériques, en fonction du seuil de binarisation de la matrice de connectivité.

les graphiques présentés dans la figure 3.5. On observe une parfaite stabilisation des CV pour les valeurs de  $\tau > 0,45$ .

En revanche, comme le montre la figure 3.5, les plus hautes valeurs de CV ont été obtenues pour les plus faibles valeurs de  $\tau$  (de  $\tau = 0,05$  à  $\tau = 0,20$ ). Afin d'obtenir des mesures les plus reproductibles possibles, il sera donc préférable de choisir un seuil de binarisation compris entre 0,20 et 0,45. Cependant, comme nous le verrons plus tard dans ce chapitre, la valeur optimale du seuil pourra dépendre des données, et il sera nécessaire de définir ce seuil directement à partir des données de l'étude.

### Etude de l'impact du choix de la parcellisation

Un autre choix critique dans la génération des graphes de connectivité cérébrale est celui du choix de la définition des noeuds. En effet, si on comprend aisément qu'il est impératif de ne comparer que des graphes générés à partir des mêmes noeuds [Zalesky *et al.* (2010)], le choix de cette définition des noeuds, et donc de la segmentation corticale, peut avoir des conséquences sur les mesures qui seront ensuite effectuées sur les graphes.

Afin d'étudier l'impact du choix de la parcellisation sur les propriétés du graphe, nous avons généré les graphes de connectivité des 50 fantômes numériques en utilisant trois segmentations différentes : (i) la segmentation de Desikan Killiany qui est la segmentation par défaut de FreeSurfer, (ii) la segmentation de Destrieux et (iii) la segmentation SRI 24-5. Ces trois segmentations sont représentées figure 3.6.

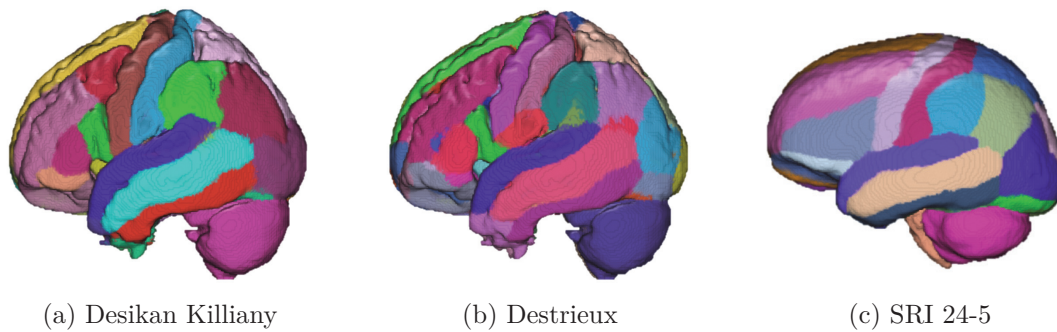


FIGURE 3.6 – Représentations surfaciques des trois atlas de substance grise étudiés : (a) l'atlas Desikan Killiany, utilisé par défaut dans FreeSurfer, (b) l'atlas Destrieux, également disponible dans FreeSurfer et (c) l'atlas SRI 24-5.

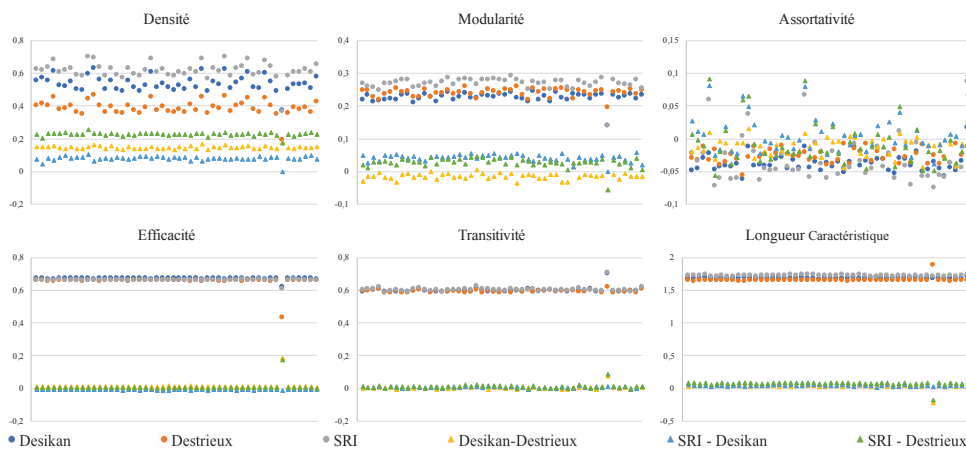


FIGURE 3.7 – Valeurs des métriques de connectivité globale en fonction de l'atlas employé pour la définition des noeuds.

En comparant les valeurs des métriques de connectivité globale obtenues avec les différents atlas pour la définition des noeuds, on observe que certaines métriques ne varient pas du tout (que ce soit pour la valeur moyenne de la métrique ou pour sa variabilité) en fonction de la définition des noeuds. C'est le cas pour l'efficacité, la

transitivité et la longueur caractéristique. En revanche, pour la densité, la modularité et la transitivité, la différence entre les métriques générées à partir des différentes segmentations n'est plus nulle, et on observe également une tendance à l'augmentation de la variabilité avec l'atlas SRI 24-5.

Ces résultats montrent la nécessité d'employer la même définition des noeuds pour tous les graphes d'une même étude. De plus, les différents niveaux de variabilité observés et notamment la plus forte variabilité pour l'atlas possédant le moins de régions montrent la nécessité d'un choix éclairé de la segmentation utilisée pour la définition, en adéquation avec la résolution spatiale d'acquisition des images de diffusion.

## 3 Etude Transversale

### 3.1 Matériel et Méthodes

#### Sujets

Soixante dix-sept patients atteints d'une SEP (24 RR, 24 SP, 17 SP et 12 CIS) comprenant 29 hommes et 48 femmes (âge moyen de 38,3 ans, compris entre 21,5 et 48,7 ans) ont été recrutés à l'hôpital neurologique "Pierre Wertheimer" de Lyon. Le diagnostic, ainsi que la forme clinique de chaque patient ont été établis suivant les critères de McDonald de 2001 et la classification de Lublin de 1996 [McDonald *et al.* (2001), Lublin and Reingold (1996)]. Le niveau de handicap de chaque patient a été estimé à l'aide de l' "Extended Disability Status Scale" (EDSS) (EDSS médian : 4, compris entre 0 et 7). Vingt-quatre sujets contrôles dont l'âge et la distribution des genres correspondent à ceux des patients SEP, comprenant 9 hommes et 15 femmes, ont également été inclus (âge moyen de 35,7 ans, compris entre 21,6 et 56,5 ans). Les informations démographiques concernant les sujets de cette étude sont reportés dans la table 3.1.

Cette étude prospective a été approuvée par l'Agence Nationale pour la Santé et le Médicament (ANSM) ainsi que le comité d'éthique local (CPP Sud-Est IV). Avant leur inclusion dans l'étude, les sujets ont signé un formulaire de consentement éclairé.

	n	F/H	Age (Années)	Durée de la Maladie (Années)	EDSS médiane [min - max]
HC	24	15/9	35,7 ± 10,1	-	-
CIS	12	7/5	33,5 ± 6,4	2,8 ± 1,6	1.0 [0,0 - 3,0]
RR	24	20/4	35,1 ± 7,4	6,8 ± 4,1	2.5 [0,0 - 4,0]
SP	24	10/14	42,3 ± 4,4	13,8 ± 5,2	5.0 [4,0 - 7,0]
PP	17	11/6	40,9 ± 5,8	6,7 ± 3,2	4,0 [2,5 - 6,0]

TABLE 3.1 – Informations démographiques des patients SEP (CIS, RR, SP et PP) et des sujets contrôles (HC). L'âge du patient et la durée de la maladie sont exprimés en années (moyenne ± écart-type). La médiane, le minimum et le maximum de l'EDSS sont également reportés pour chaque groupe de patient.

## Acquisition IRM

Les acquisitions IRM ont été réalisées sur un système IRM Siemens Sonata 1,5T (Siemens Medical Solution, Erlangen, Germany) à l'aide d'une antenne tête 8 canaux. Le protocole comprenait une séquence 3D T1 acquise dans le plan sagittal ( $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ ,  $TE/TR = 4/2000 \text{ ms}$ ) et une séquence 2D écho de spin DTI ( $2,5 \times 2,5 \times 2,5 \text{ mm}^3$ ,  $TE/TR = 86/6900 \text{ ms}$ ,  $2 \times 24$  directions de diffusion,  $b = 1000 \text{ s.mm}^{-2}$ ), toutes deux orientées dans le plan comprenant les commissure antérieure et postérieure.

## Génération des graphes

Afin de générer les matrices de connectivité, nous avons employé le même pipeline que celui présenté au paragraphe 2.4.

L'extraction de la boîte crânienne et la correction des effets des courants de Foucault sur les images de diffusion a été réalisée à l'aide des outils appropriés de FSL [Jenkinson *et al.* (2012)].

Puisqu'une séquence T1 a été acquise, la définition des noeuds du graphe et la segmentation en quatre compartiments du cerveau a ici pu être réalisée directement à partir de ces images. Pour ce faire, nous avons segmenté la SG corticale et sous corticale en 84 régions à l'aide de FreeSurfer [Reuter *et al.* (2012)].

Une fonction réponse d'ordre 4 a été estimée grâce aux voxels ayant l'anisotropie la plus élevée et a été utilisée pour estimer l'ODF dans chaque voxel à l'aide de MRtrix [Tournier *et al.* (2012)]. Ces ODF ainsi que la segmentation en 4 compartiments du cerveau ont ensuite été utilisées pour générer une tractographie probabiliste contrainte dans la substance blanche. Le choix du nombre de fibres de tractographie générées à cette étape a été fait en employant la même méthode que celle présentée dans le paragraphe 2.4, sur les images des sujets contrôles.

Les matrices d'adjascence ont ensuite été générées en sommant le nombre de fibres de tractographie reliant chaque paire de noeuds. Enfin, ces matrices ont été binarisées afin de générer les matrices de connectivité après application d'un seuil relatif, défini en appliquant aux images des sujets contrôles la même méthode que celle présentée au paragraphe 2.4.

Les mouvements du patient ont été estimés à partir des matrices de transformation générées au cours de la correction des courants de Foucault. Pour chaque sujet, la moyenne quadratique (Root mean square) des déplacements a été calculée. Les valeurs de déplacement moyennes (moyenne  $\pm$  écart-type) étaient les suivantes pour



chaque groupe : HC :  $1,32 \pm 0,51$  mm ; CIS :  $2,04 \pm 0,72$  mm ; RR :  $1,91 \pm 0,93$  mm ; SP :  $2,04 \pm 0,69$  mm ; PP :  $1,80 \pm 0,57$  mm. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les différents groupes.

### Estimation des métriques de graphes

Six métriques globales de graphe (densité ( $D$ ), transitivité ( $T$ ), assortativité ( $r$ ), modularité ( $Q$ ), longueur caractéristique de chemin ( $CPL$ ) et efficacité ( $E_g$ )) et quatre métriques locales (degré ( $k$ ), coefficient de clustering ( $C$ ), betweenness centrality ( $B$ ) et efficacité ( $E_l$ )) ont été estimées sous MATLAB avec la toolbox "Brain Connectivity Toolbox (BCT)" [Rubinov and Sporns (2010)].

### Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques ont été menées avec R [R Development Core Team (2015)]. Les différences et corrélations sont considérées comme significatives si le risque  $\alpha$  de découvrir une différence à tort est inférieur à 5%. Les résultats numériques sont présentés sous la forme suivante : moyenne  $\pm$  écart-type.

**Métriques globales :** Afin de caractériser les différentes formes de SEP, les métriques globales de graphes ont été comparées dans les différents groupes de patients à l'aide d'un test de Wilcoxon-Mann-Whitney. La dépendance des métriques globales de graphes avec l'âge et le genre des sujets a été testée par l'application d'un modèle linéaire généralisé (GLM) aux données et l'estimation de l'importance relative des trois prédicteurs (forme de la maladie, âge et sexe du sujet) dans le modèle. La normalité des résidus a été testée pour chaque modèle.

**Métriques locales :** Les valeurs des métriques locales ont été calculées pour chaque noeud (région corticale) et comparées entre les différents groupes de patients à l'aide d'une ANOVA et un test *Posthoc* de Tukey, permettant de réduire le risque de mettre en évidence à tort une différence en raison des comparaisons multiples. L'indice de réorganisation topologique ( $\kappa$ ) [Achard *et al.* (2012)] a été estimé pour toutes les "paires de groupes de sujets" correspondant à des formes successives (CIS $\rightarrow$ RR, RR $\rightarrow$ SP) ainsi qu'avec les sujets contrôles (HC $\rightarrow$ CIS, HC $\rightarrow$ RR, HC $\rightarrow$ SP et HC $\rightarrow$ PP). L'indice  $\kappa$ , liant le groupe  $A$  au groupe  $B$ , étant la pente de régression de la différence des moyennes de la métrique pour le groupe  $A$  et pour le groupe  $B$

en fonction de la moyenne de  $B$ , un modèle linéaire a été adapté aux données, et sa significativité a été testée à l'aide d'un T-test.

## 3.2 Résultats

### 3.2.1 Optimisation des Paramètres

Le nombre de fibres générées durant la tractographie ( $f$ ) et le seuil de binarisation des matrices de connectivité ( $\tau$ ) ont été optimisés sur les sujets contrôles en utilisant la méthode présentée dans le paragraphe 2.4.

La figure 3.8 représente la valeur moyenne ainsi que l'écart type de la densité en fonction de  $f$ . De  $f = 1\ 000$  à  $f = 90\ 000$ , la densité varie de 0,08 à 0,43. En revanche, pour des valeurs plus importantes de  $f$  ( $f = 100\ 000$  à  $f = 1\ 000\ 000$ ), la densité devient plus stable. Nous avons donc choisi de générer  $f = 500\ 000$  "streamlines" durant la tractographie, correspondant à une densité moyenne de 0,58 chez les sujets contrôles.

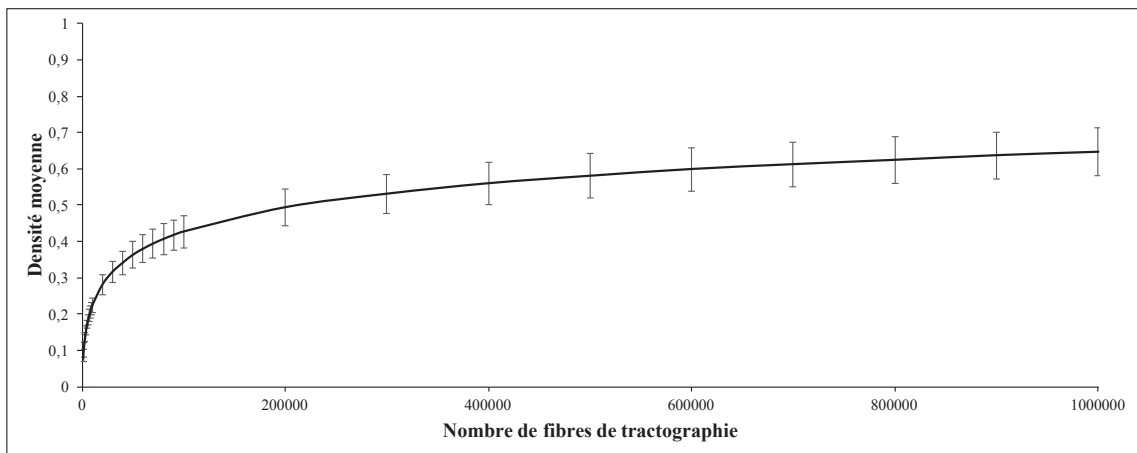


FIGURE 3.8 – Evolution de la densité moyenne, estimée sur les graphes pondérés, en fonction du nombre de "streamlines" ( $f$ ) générées durant la tractographie.

La figure 3.9 présente l'évolution des coefficients de variation de différentes métriques de connectivité globale en fonction du seuil appliqué aux matrices d'adjacence des sujets contrôles.

Comme le montre la figure 3.9, les plus hautes valeurs de CV ont été obtenues pour les plus faibles valeurs de  $\tau$  (de  $\tau = 0,05$  à  $\tau = 0,20$ ). Les valeurs de  $\tau$  comprises

entre 0,65 et 1 ont d'emblée été rejetées puisqu'elles correspondent à des valeurs supérieures à la densité du graphe (appliquer un tel seuil ne modifierait en rien la matrice de connectivité). Ce comportement est confirmé par les graphiques présentés figure 3.9, sur lesquelles on observe une parfaite stabilisation des CV pour les valeurs de  $\tau > 0,65$ . Ainsi, nous avons choisi d'appliquer un seuil  $\tau = 0,35$ , correspondant à un CV moyen de 0,90% sur les graphes des sujets contrôles.

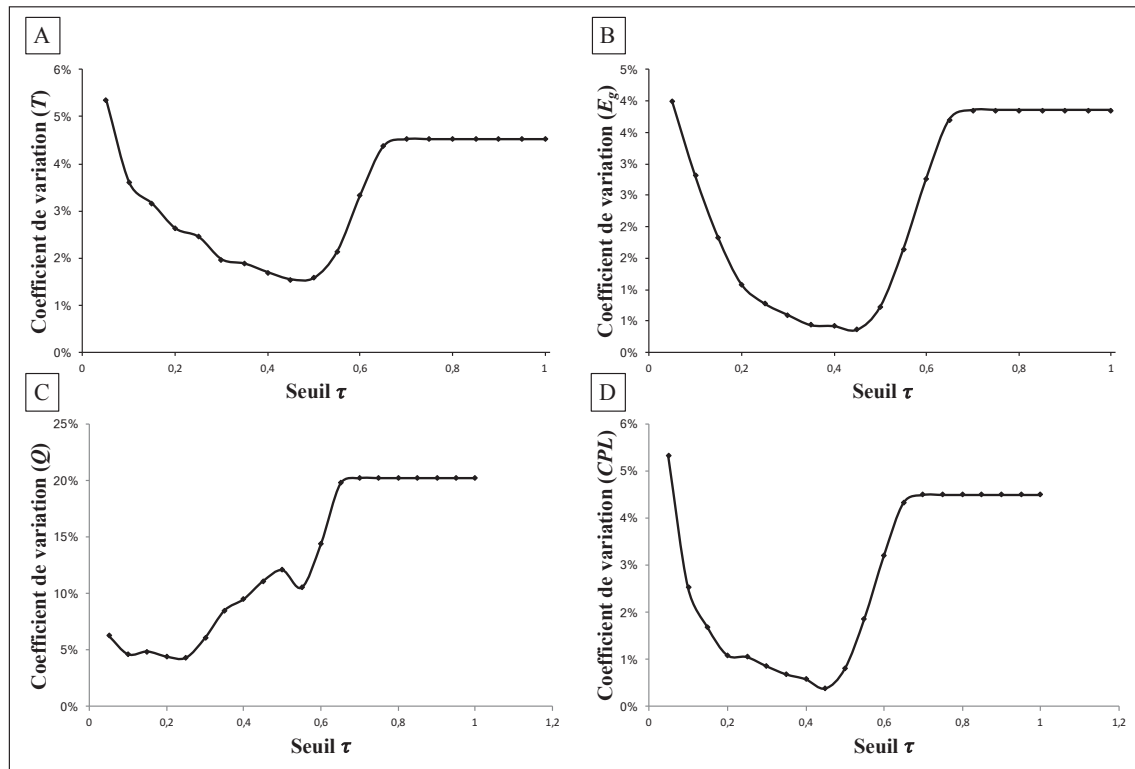


FIGURE 3.9 – Evolution des coefficients de variation des métriques globales (transitivité (A), efficacité globale (B), modularité (C) et longueur caractéristique (D)) en fonction du seuil appliqué aux matrices.

### 3.2.2 Métriques Globales

Comme le montre la figure 3.10, des différences significatives ont été observées entre les groupes de patients SEP comparés aux sujets contrôles. Les valeurs moyennes des métriques globales ainsi que les écarts types correspondants sont reportés dans la table 3.2.

Comme le montrent la table 3.3, la densité est diminuée dans le groupe SP ( $p < 0,01$ ). L'assortativité est augmentée chez les patients SP ( $p < 0,001$ ) et les patients PP ( $p < 0,001$ ). La transitivity est augmentée chez les patients RR ( $p < 0,01$ ) et

les patients SP ( $p < 0,05$ ). L'efficacité globale est diminuée chez les patients CIS ( $p < 0,05$ ), les patients RR ( $p < 0,05$ ), les patients SP ( $p < 0,001$ ) et les patients PP ( $p < 0,05$ ). La longueur caractéristique est augmentée chez les patients CIS ( $p < 0,01$ ), les patients RR ( $p < 0,01$ ) et les patients SP ( $p < 0,05$ ). Enfin, la modularité est diminuée chez les patients CIS ( $p < 0,01$ ) et augmentée chez les patients RR ( $p < 0,01$ ).

	$D$	$r$	$T$
HC	$0,58 \pm 0,06$	$-0,07 \pm 0,028$	$0,61 \pm 0,01$
CIS	$0,58 \pm 0,06$	$-0,05 \pm 0,025$	$0,61 \pm 0,01$
RR	$0,56 \pm 0,06$	$-0,06 \pm 0,028$	$0,62 \pm 0,01$
SP	$0,52 \pm 0,05$	$-0,02 \pm 0,034$	$0,61 \pm 0,01$
PP	$0,53 \pm 0,08$	$0,02 \pm 0,058$	$0,61 \pm 0,01$
	$E_g$	$Q$	$CPL$
HC	$0,67 \pm 0,00$	$0,29 \pm 0,02$	$1,68 \pm 0,01$
CIS	$0,66 \pm 0,00$	$0,26 \pm 0,03$	$1,70 \pm 0,01$
RR	$0,66 \pm 0,00$	$0,32 \pm 0,03$	$1,69 \pm 0,01$
SP	$0,66 \pm 0,00$	$0,30 \pm 0,03$	$1,70 \pm 0,01$
PP	$0,66 \pm 0,01$	$0,29 \pm 0,02$	$1,69 \pm 0,02$

TABLE 3.2 – Moyenne ( $\pm$  écart-type) des métriques globales (densité ( $D$ ), assortativité ( $r$ ), transitivité ( $T$ ), efficacité ( $E_g$ ), Modularité ( $Q$ ) et longueur caractéristique ( $CPL$ )) calculées sur les graphes binaires (excepté pour la densité).

Des différences significatives ont également été observées en comparant les différents groupes de patients entre eux. La densité était diminuée dans le groupe des SP comparé aux groupes des CIS et RR ( $p < 0,05$ ). L'assortativité est augmentée chez les patients SP comparé aux patients CIS ( $p < 0,01$ ) et RR ( $p < 0,001$ ) et dans le groupe des patients PP comparé à celui des patients RR ( $p < 0,05$ ). La modularité est diminuée dans le groupe des CIS comparé aux patients RR ( $p < 0,001$ ), SP ( $p < 0,01$ ) et PP ( $p < 0,01$ ) et augmentée dans le groupe des patients RR comparé aux patients SP ( $p < 0,05$ ) et PP ( $p < 0,001$ ). Aucune différence significative n'a été observée entre patients PP et SP.

	$D$	$r$	$T$	$E_g$	$Q$	$CPL$
HC-CIS	-	-	-	0,0128	0,0075	0,0040
HC-RR	-	-	0,0059	0,0141	0,0032	0,0035
HC-SP	0,0021	0,0000	0,0119	0,0003	-	0,0001
HC-PP	-	0,0005	-	0,0102	-	-
CIS-RR	-	-	-	-	0,0001	-
CIS-SP	0,0229	0,0056	-	-	0,0040	-
CIS-PP	-	-	-	-	0,0093	-
RR-SP	0,0227	0,0001	-	-	0,0394	-
RR-PP	-	0,0155	-	-	0,0008	-
SP-PP	-	-	-	-	-	-

TABLE 3.3 – Niveaux de significativité (p-values) dans les comparaisons des métriques globales (densité ( $D$ ), assortativité( $r$ ), transitivité ( $T$ ), efficacité ( $E_g$ ), Modularité ( $Q$ ) et longueur caractéristique ( $CPL$ )) entre sujets contrôles (HC) et les différents groupes de patients (CIS, RR, SP, PP).

L'effet de la forme de la maladie, de l'âge et le sexe du patient a été estimé à l'aide d'un modèle général linéaire. L'importance relative de ces trois derniers prédicteurs a été estimé pour chaque métrique globale et reporté dans le tableau 3.4. Une valeur moyenne de 86,26%, 9,55% et 4.19% a été obtenue pour la forme de la maladie, l'âge et le sexe du sujet respectivement. Ces résultats montrent que les métriques ne sont pas significativement dépendantes de l'âge et du sexe du patient.

	$D$	$r$	$T$	$E_g$	$Q$	$CPL$	<i>Moyenne</i>
Forme	71,05	79,18	93,91	92,69	95,41	85,34	86,26
Age	9,76	19,07	5,47	6,4	2,96	13,63	9,55
Sexe	19,19	1,75	0,61	0,91	1,63	1,04	4,19

TABLE 3.4 – Importances relatives (%) de la forme de la maladie, de l'âge et du sexe du patient en tant que prédicteurs dans un GLM ayant pour réponse la densité ( $D$ ), l'assortativité ( $r$ ), la transitivité ( $T$ ), l'efficacité ( $E_g$ ), la modularité ( $Q$ ), et la longueur caractéristique ( $CPL$ ).

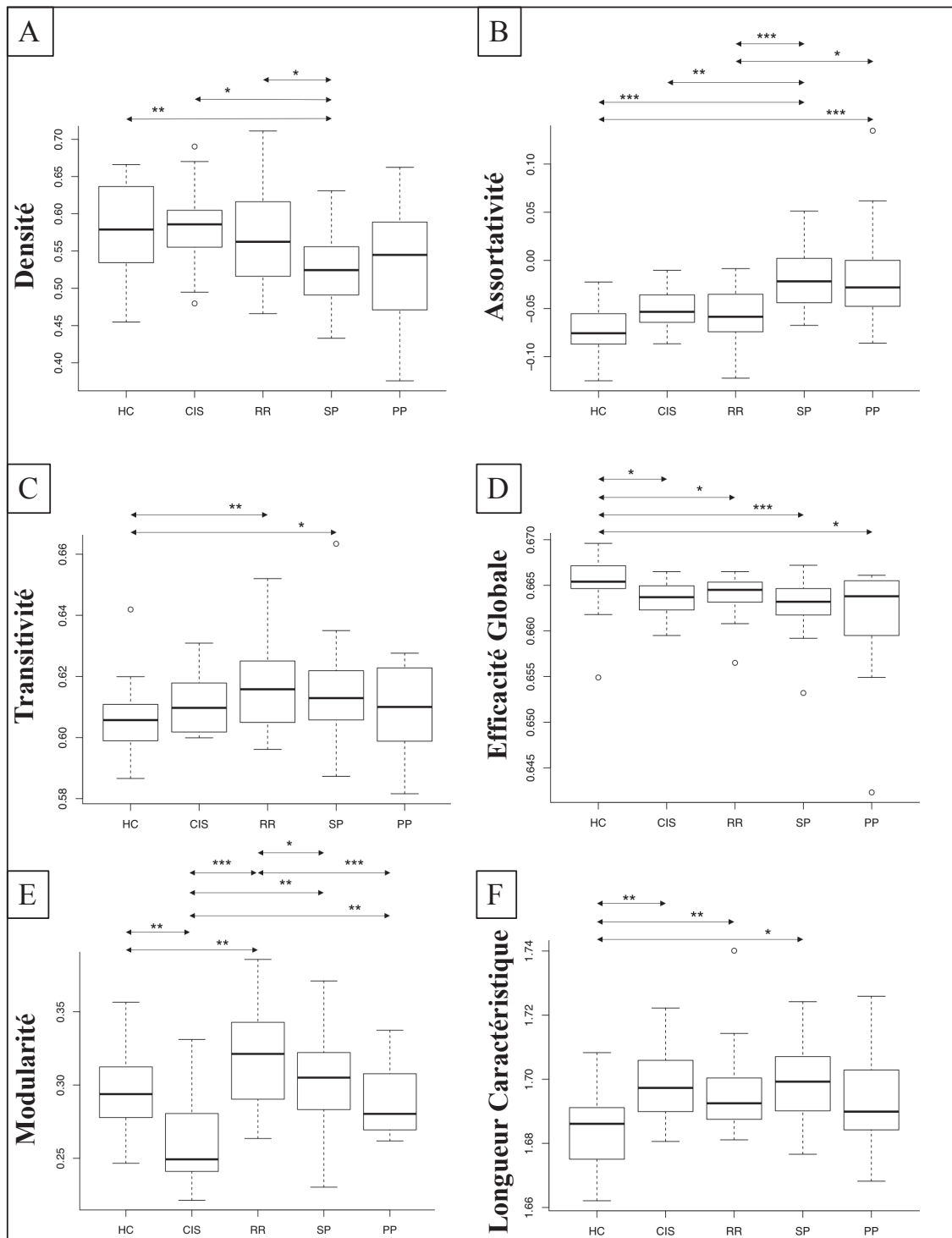


FIGURE 3.10 – "Box-plots" des valeurs des métriques globales (densité (A), assortativité (B), transitivité (C), efficacité globale (D), modularité (E) et longueur caractéristique (F)) estimées à partir des graphes binaires (excepté pour la densité). Les différences entre les groupes ont été estimées à l'aide d'un test de Wilcoxon Mann-Whitney test (\* :  $p < 0,05$ , \*\* :  $p < 0,01$ , \*\*\* :  $p < 0,001$ ).

### 3.2.3 Métriques Locales : Réorganisation Topologique

Les résultats présentés dans le paragraphe précédent ont montré des différences de l'organisation globale du réseau cérébral entre les formes de SEP. Ici, nous allons nous intéresser aux différences locales qui en sont à l'origine. Pour ce faire, quatre métriques locales ont été calculées et comparées entre les groupes de patients et le coefficient de réorganisation topologique a été calculé entre les formes "consécutives" de SEP.

#### Degré

Les coefficients de réorganisation topologique des degrés ( $\kappa$ ) entre les différentes formes cliniques de SEP et les sujets contrôles, ainsi que leur niveau de significativité, sont reportés table 3.5 et leurs représentations graphiques dans la figure 3.11.

	HC→CIS	CIS→RR	RR→SP	HC→PP	HC→RR	HC→SP
$\kappa$	-	-0,2220	-0,0753	-0,0810	-0,0677	-0,1249
$p$	-	***	*	*	***	***

TABLE 3.5 – Coefficients de réorganisation topologique du degré ( $\kappa$ ), entre les différents groupes. (- :  $p > 0,05$ ; \* :  $p < 0,05$ ; \*\* :  $p < 0,01$ ; \*\*\* :  $p < 0,001$ )

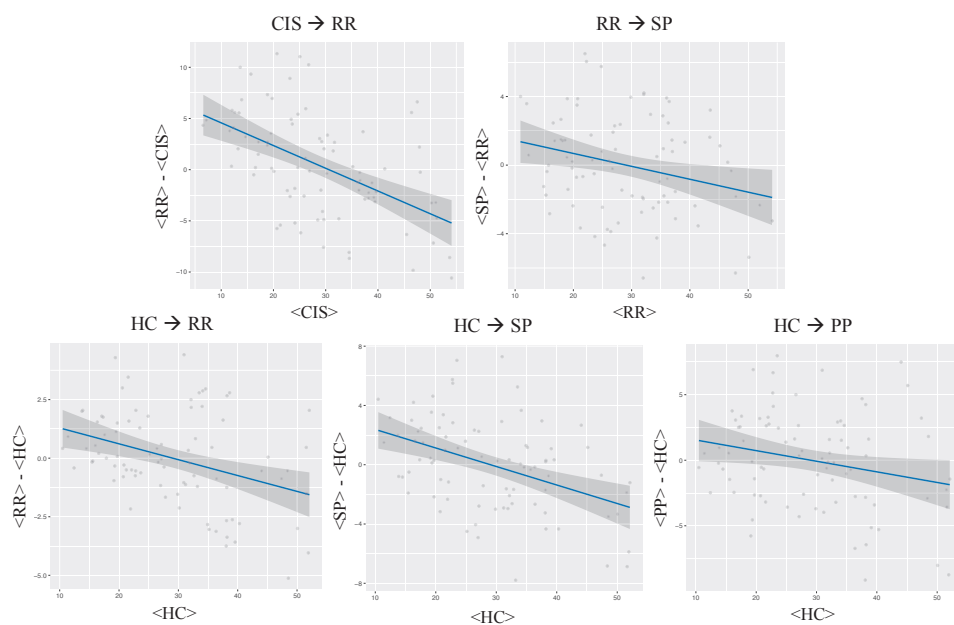


FIGURE 3.11 – Représentations graphiques de la réorganisation topologique ( $\kappa$ ) entre les différents groupes pour le degré.

Aucune réorganisation topologique significative n'a pu être mise en évidence pour le degré entre les sujets contrôles et les patients CIS. En revanche, une réorganisation est observée entre les patients CIS et RR ( $\kappa = -0,22$ ;  $p < 0,001$ ). Cette réorganisation se poursuit entre les formes RR et SP ( $\kappa = -0,08$ ;  $p < 0,05$ ). Ces réorganisations s'observent également lorsque l'on compare les sujets contrôles aux patients RR ( $\kappa = -0,07$ ;  $p < 0,001$ ) et SP ( $\kappa = -0,13$ ;  $p < 0,001$ ). Enfin, une réorganisation topologique est également observée entre les sujets contrôles et les patients PP ( $\kappa = -0,08$ ;  $p < 0,05$ ).

Les noeuds dont le degré diffère significativement dans ces différentes comparaisons sont rapportées dans la table 3.6, et une représentation surfacique de ces différences est proposée dans la figure 3.12.

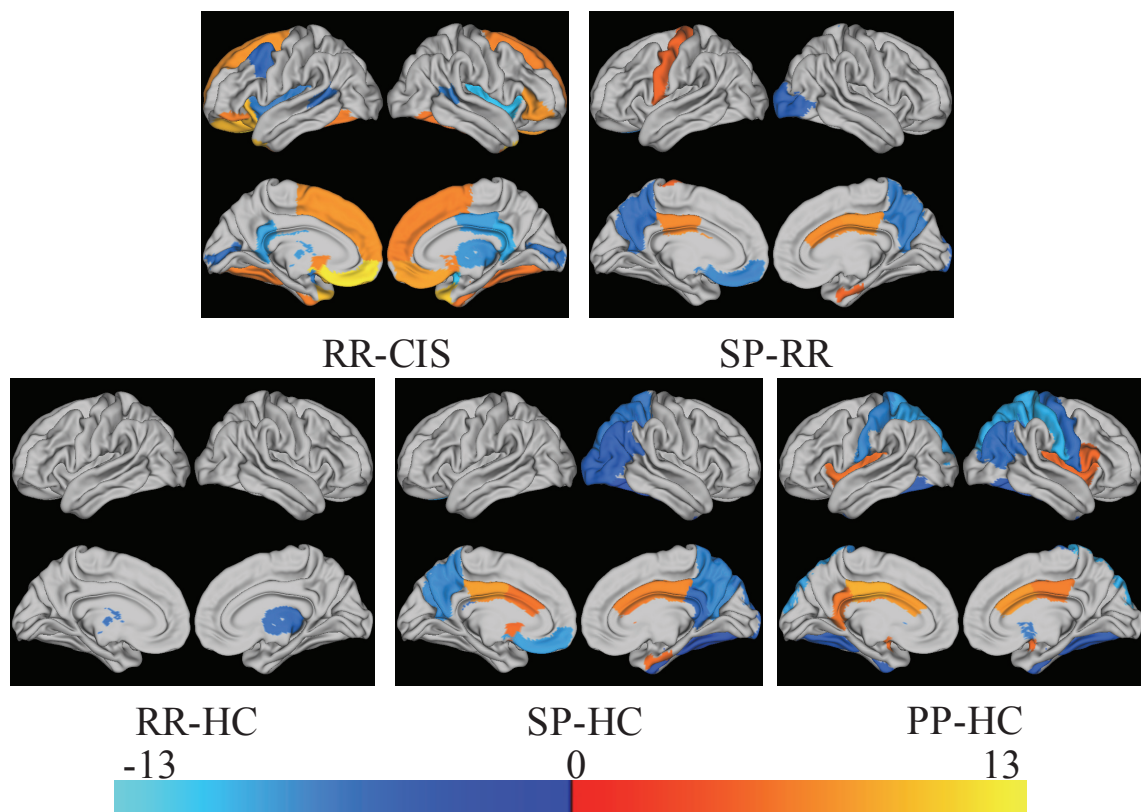


FIGURE 3.12 – Représentation des surfaces corticales significativement différentes en terme de degré dans les comparaisons des groupes de patients pour lesquelles le coefficient de réorganisation topologique est significatif.



	RR-CIS		SP-RR		PP-HC		RR-HC		SP-HC	
	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite
Bankssts	< 0**	< 0***	-	-	-	-	-	-	-	-
Caudal antérieur cingulaire	-	-	-	> 0***	> 0***	> 0***	-	-	> 0*	> 0**
Entorhinal	-	-	-	> 0*	-	-	-	-	-	> 0*
Fusiforme	> 0**	> 0**	-	-	< 0*	< 0*	-	-	-	< 0*
Inférieur pariétal	-	-	-	-	-	< 0*	-	-	-	< 0*
Isthmus cingulate	-	-	-	-	> 0*	-	-	-	-	< 0*
Latéral occipital	-	-	-	< 0*	-	-	-	-	-	< 0*
Latéral orbitofrontal	> 0**	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Medial orbitofrontal	> 0***	> 0**	< 0**	-	-	-	-	-	< 0***	-
Parasopercularis	-	-	-	-	-	> 0*	-	-	-	-
Parstriangularis	-	> 0***	-	-	-	-	-	-	-	-
Pericalcarine	< 0**	< 0***	-	-	-	-	-	-	-	-
Postcentral	-	-	-	-	< 0***	< 0***	-	-	-	-
Postérieur cingulate	-	-	> 0*	> 0***	> 0***	> 0**	-	-	> 0**	> 0***
Precentral	-	-	> 0*	> 0*	-	< 0*	-	-	-	-
Precuneus	-	-	< 0*	< 0*	-	-	-	-	< 0**	< 0*
Supérieur pariétal	-	> 0**	-	-	< 0**	< 0**	-	-	-	< 0*
Pôle Temporal	-	> 0***	-	-	-	-	-	-	-	-
Insula	< 0***	< 0***	-	-	> 0**	> 0*	-	-	-	-
Cortex cérébelleux	> 0**	-	-	-	-	-	-	< 0*	-	-
Thalamus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Noyaux Caudé	-	-	-	-	-	< 0***	-	-	-	< 0*
Putamen	-	< 0***	-	-	> 0**	> 0***	-	-	-	-
Pallidum	-	-	-	-	-	> 0**	-	-	> 0**	> 0**
Accumbens	> 0**	> 0**	-	-	-	< 0**	-	-	> 0*	> 0*

TABLE 3.6 – Comparaison du degré dans les régions corticales et sous-corticales entre les groupes de sujets. < 0 signifie que la différence des degrés est négative dans cette région et réciproquement. (- :  $p > 0,05$ ; \* :  $p < 0,05$ ; \*\* :  $p < 0,01$ ; \*\*\* :  $p < 0,001$ )

### Betweenness Centrality

Les coefficients de réorganisation topologique de la "betweenness centrality" ( $\kappa$ ) entre les différentes formes cliniques de SEP et les sujets contrôles, ainsi que leur niveau de significativité, sont reportés dans la table 3.7 et leurs représentations graphiques dans la figure 3.13.

	HC→CIS	CIS→RR	RR→SP	HC→PP	HC→RR	HC→SP
$\kappa$	-0,1519	-0,1990	-0,1549	-0,1518	-	-0,1354
$p$	*	**	***	**	-	***

TABLE 3.7 – Coefficients de réorganisation topologique pour la "betweenness centrality" ( $\kappa$ ), estimés entre les différents groupes. (- :  $p > 0,05$ ; \* :  $p < 0,05$ ; \*\* :  $p < 0,01$ ; \*\*\* :  $p < 0,001$ )

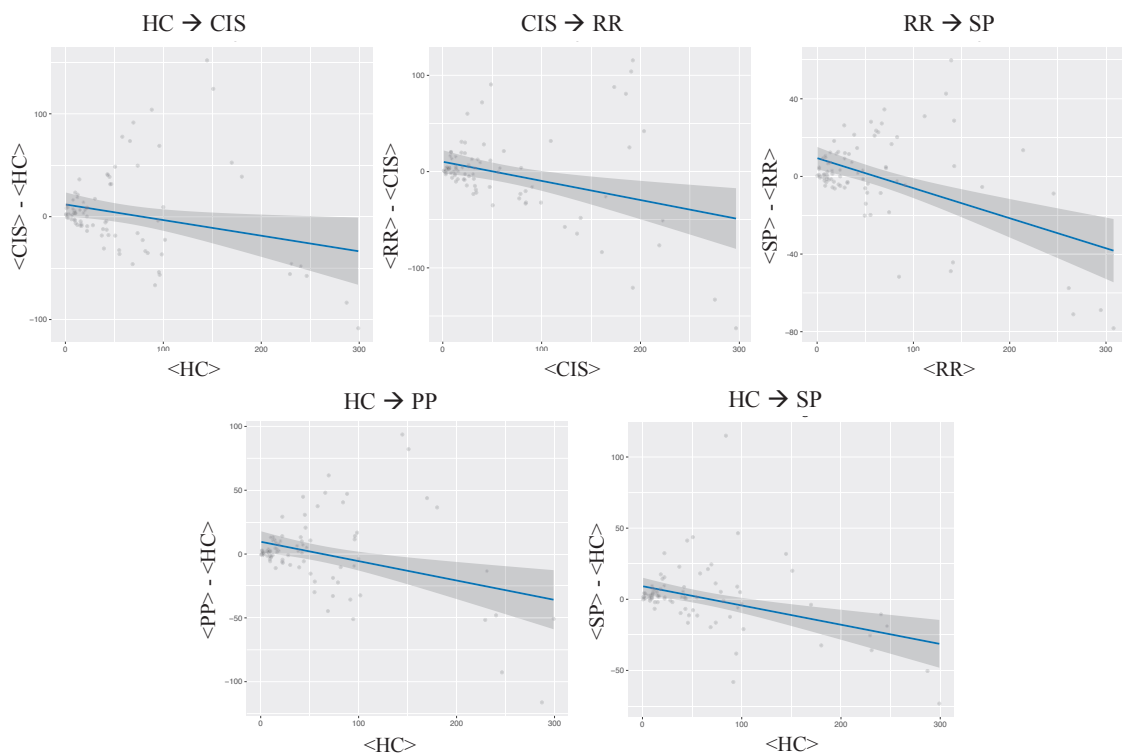


FIGURE 3.13 – Représentations graphiques de la réorganisation topologique ( $\kappa$ ) entre les différents groupes pour la "betweenness centrality".

Un coefficient de réorganisation topologique négatif et significatif est observé entre les sujets contrôles et les patients CIS ( $\kappa = -0,15$ ;  $p < 0,05$ ) pour la "bet-

weenness centrality". Cette réorganisation se poursuit entre les formes CIS et RR, formes entre lesquelles un  $\kappa$  de  $-0,20$  est observé ( $p < 0,01$ ), puis également entre les formes RR et SP ( $\kappa = -0,15$ ;  $p < 0,001$ ). Cette réorganisation est également mise en évidence lorsqu'on compare les sujets contrôles directement aux patients SP, puisqu'on observe un  $\kappa$  de  $-0,14$  ( $p < 0,001$ ). Enfin, lorsqu'on s'intéresse aux patients PP, on observe également une réorganisation topologique significative ( $\kappa = -0,15$ ;  $p < 0,01$ ).

Les noeuds dont la "betweenness centrality" diffère significativement dans ces différentes comparaisons sont reportés dans la table 3.8, et une représentation surfacique de ces différences est proposée dans la figure 3.14.

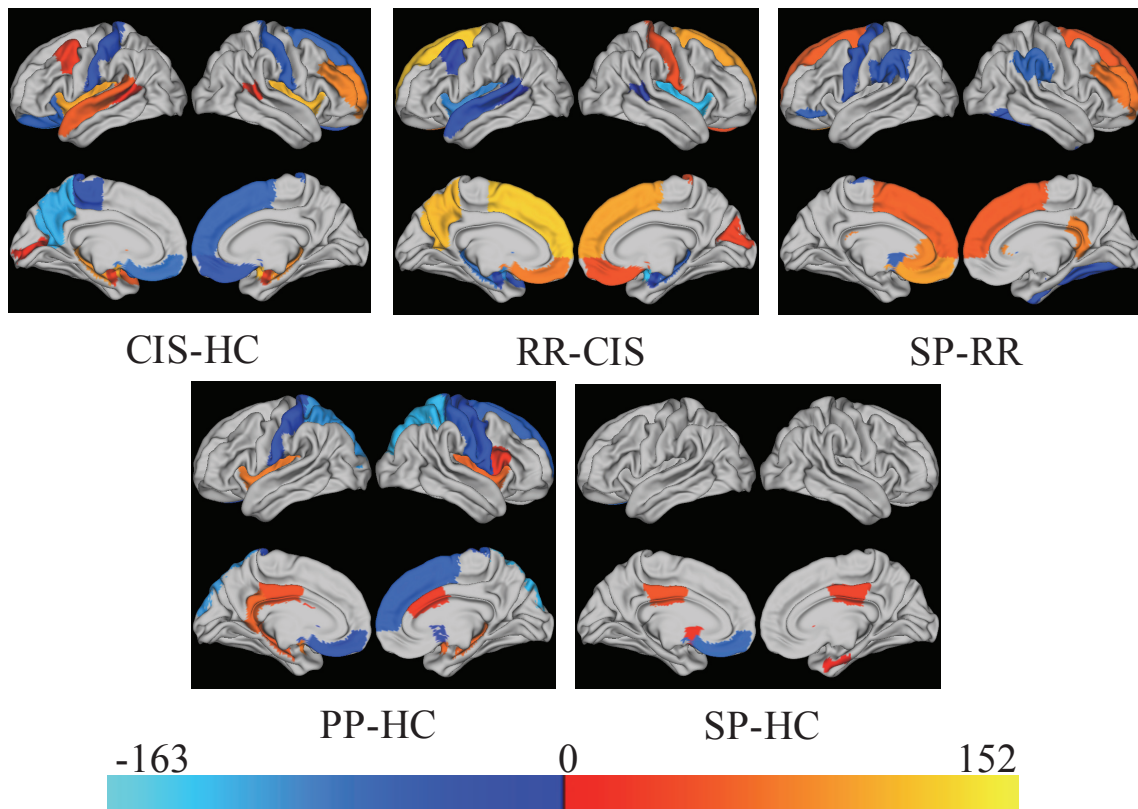


FIGURE 3.14 – Représentation des surfaces corticales significativement différentes en terme de "betweenness centrality" dans les comparaisons des groupes de patients et pour lesquelles le coefficient de réorganisation topologique est significatif.

	CIS-HC		RR-CIS		SP-RR		PP-HC		SP-HC	
	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite
Bankssts	> 0***	> 0***	< 0**	< 0***	-	-	-	-	-	-
Caudal-anterior-cingulate	-	-	-	-	-	> 0*	-	> 0*	-	-
Caudal-middlefrontal	> 0***	-	< 0**	-	-	-	-	-	-	-
Cuneus	-	-	-	> 0*	-	-	-	-	-	-
Entorhinal	-	-	-	-	> 0*	> 0*	-	-	-	> 0**
Isthmus-cingulate	-	-	-	-	-	-	> 0**	-	-	-
Lateral-orbitofrontal	< 0*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Medial-orbitofrontal	< 0***	< 0**	> 0***	> 0**	< 0***	-	< 0**	-	< 0***	-
Paracentral	< 0*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Parsopercularis	-	-	-	-	-	-	-	> 0**	-	-
Pericalcarine	> 0*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Postcentral	< 0*	< 0***	-	> 0*	-	-	< 0**	< 0***	-	-
Posterior-cingulate	-	-	-	-	-	> 0**	> 0**	-	> 0**	> 0*
Precentral	-	-	-	-	> 0*	-	-	< 0**	-	-
Precuneus	< 0*	-	> 0*	-	-	-	-	-	-	-
Rostral-middlefrontal	-	> 0**	-	-	< 0*	< 0**	-	-	-	-
Superior-frontal	-	< 0*	> 0**	> 0***	< 0*	< 0**	< 0*	< 0*	-	-
Superior-parietal	-	-	-	-	-	-	< 0**	< 0**	-	-
Superior-temporal	> 0**	-	< 0*	-	-	-	-	-	-	-
Insula	> 0***	> 0***	< 0***	< 0***	-	-	> 0***	> 0*	-	-
Cerebellum-Cortex	-	-	-	-	-	-	-	-	> 0***	< 0**
Caudate	> 0*	-	< 0*	-	-	-	-	< 0***	-	< 0**
Putamen	> 0***	> 0***	< 0***	< 0***	-	-	> 0**	> 0***	-	-
Pallidum	> 0**	> 0*	-	-	-	-	-	-	> 0***	> 0**
Hippocampus	> 0***	> 0***	< 0***	< 0*	-	-	> 0*	> 0**	-	-
Amygdala	> 0**	> 0**	< 0***	< 0**	-	-	-	-	-	-
Accumbens	-	-	-	-	> 0***	-	-	< 0**	> 0**	-

TABLE 3.8 – Comparaison de la "betweenness centrality" dans les régions corticales et sous-corticales entre les groupes de sujets. < 0 signifie que la différence est négative dans cette région et réciproquement. (- :  $p > 0,05$ ; \* :  $p < 0,05$ ; \*\* :  $p < 0,01$ ; \*\*\* :  $p < 0,001$ )

### Coefficient de clustering

Les coefficients de réorganisation topologique du coefficient de clustering ( $\kappa$ ) entre les différentes formes cliniques de SEP et les sujets contrôles, ainsi que leur niveau de significativité, sont reportés table 3.9 ainsi que leurs représentations graphiques dans la figure 3.15.

	HC→CIS	CIS→RR	RR→SP	HC→PP	HC→RR	HC→SP
$\kappa$	-0,1520	-0,1456	-0,0784	-0,1172	-0,0773	-0,1192
$p$	**	**	*	**	**	***

TABLE 3.9 – Coefficients de réorganisation topologique pour le coefficient de clustering ( $\kappa$ ), estimés entre les différents groupes. (- :  $p > 0,05$ ; \* :  $p < 0,05$ ; \*\* :  $p < 0,01$ ; \*\*\* :  $p < 0,001$ )

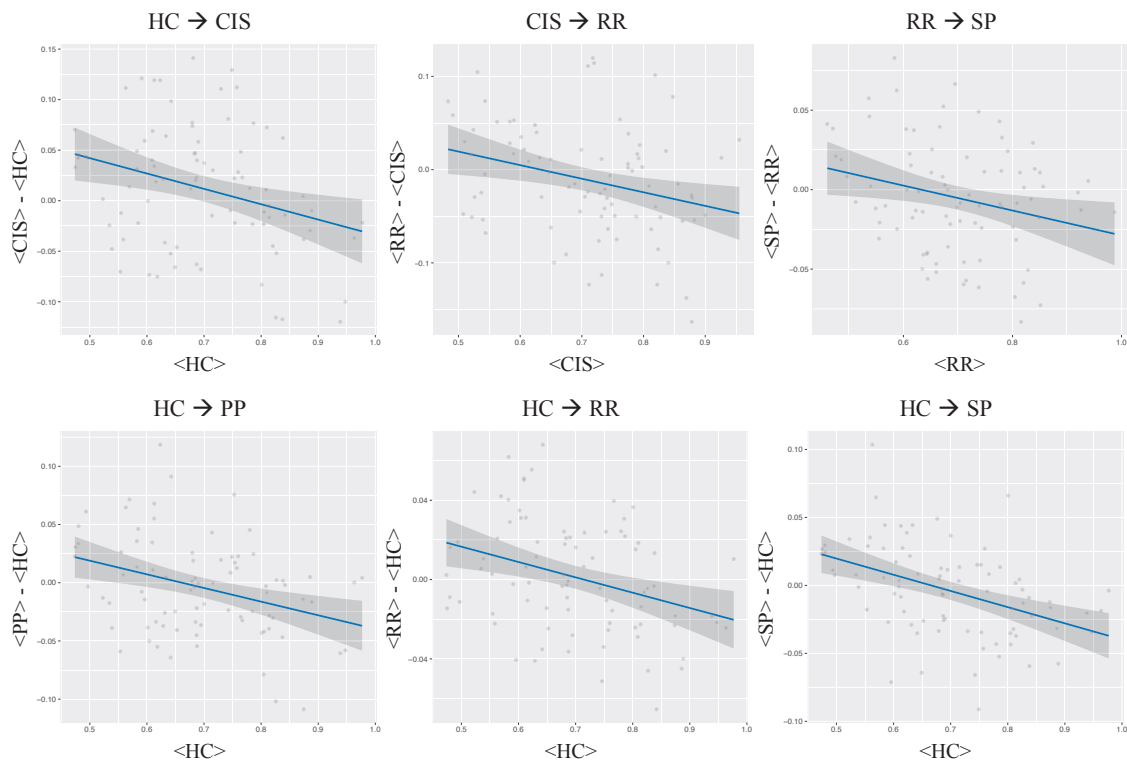


FIGURE 3.15 – Représentations graphiques de la réorganisation topologique ( $\kappa$ ) entre les différents groupes pour le coefficient de clustering.

Une réorganisation topologique est mise en évidence entre les sujets contrôles et les patients CIS en terme de coefficient de clustering ( $\kappa = -0,15$ ;  $p < 0,01$ ). Cette

réorganisation se poursuit entre les formes CIS et les RR ( $\kappa = -0,15$ ;  $p < 0,01$ ), et entre les formes RR et SP ( $\kappa = -0,08$ ;  $p < 0,015$ ). On observe également cette réorganisation en comparant les sujets contrôles aux patients RR ( $\kappa = -0,07$ ;  $p < 0,01$ ) et aux patients SP ( $\kappa = -0,12$ ;  $p < 0,001$ ). Enfin, une réorganisation topologique est également observée entre les sujets contrôles et les patients PP ( $\kappa = -0,12$ ;  $p < 0,01$ ).

Les noeuds dont le coefficient de clustering diffère significativement dans ces différentes comparaisons sont rapportés dans la table 3.10, et une représentation surfacique de ces différences est proposée dans la figure 3.16.

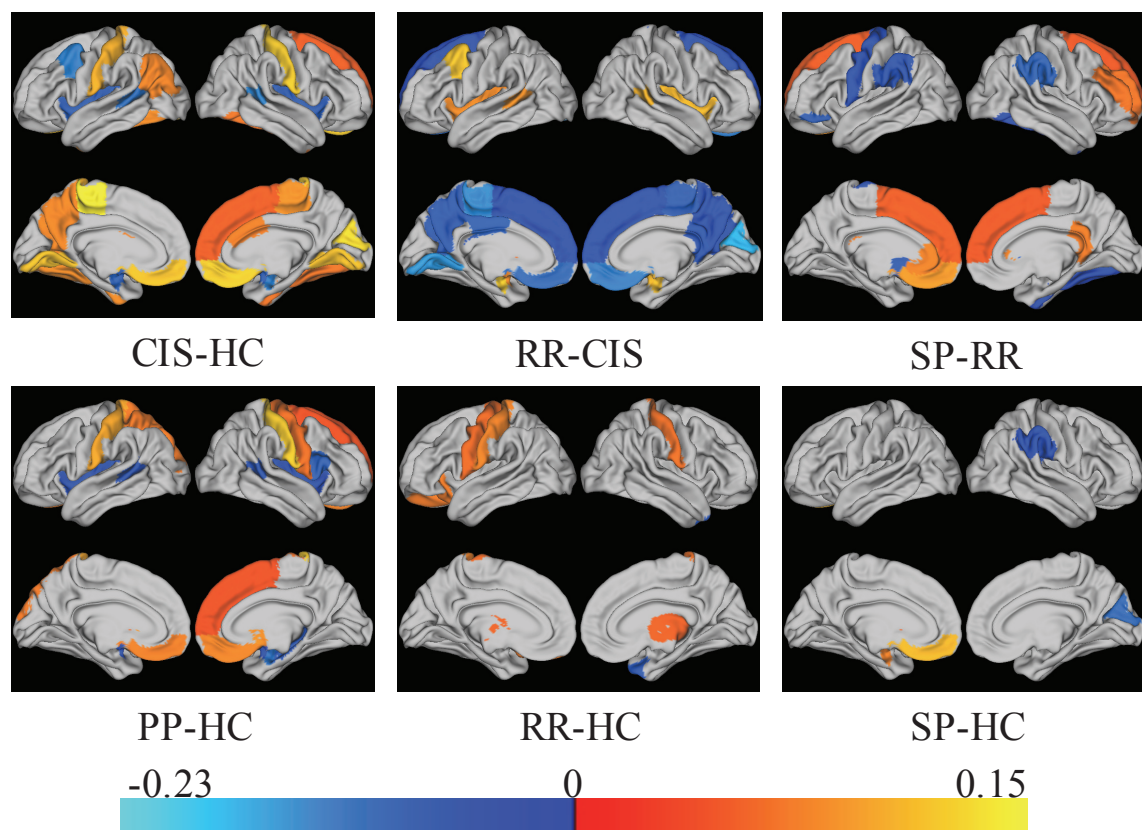


FIGURE 3.16 – Représentation des surfaces corticales significativement différentes en terme de coefficient de clustering dans les comparaisons des groupes de patients et pour lesquelles le coefficient de réorganisation topologique est significatif.

	CIS-HC		RR-CIS		SP-RR		PP-HC		RR-HC		SP-HC	
	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite
Bankssts	< 0***	< 0***	> 0***	> 0***	-	-	< 0**	< 0**	-	-	-	-
Caudal ant. cingulate	-	> 0*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Caudal middlefrontal	< 0**	-	> 0**	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cuneus	-	> 0**	-	< 0***	-	-	-	-	-	-	-	< 0*
Fusiform	> 0**	> 0*	-	-	-	< 0*	-	-	-	-	-	-
Inf. parietal	> 0*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Isthmus cingulate	-	-	-	< 0*	-	> 0**	-	-	-	-	-	-
Lat. orbitofrontal	-	-	-	-	-	-	-	-	> 0*	-	-	-
Lingual	> 0*	> 0*	< 0**	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Med. orbitofrontal	> 0***	> 0***	< 0***	< 0***	> 0***	-	> 0**	> 0**	-	-	> 0***	-
Paracentral	> 0***	> 0*	< 0***	< 0*	-	-	-	< 0*	-	-	-	-
Parasopercularis	-	> 0***	-	-	-	-	-	< 0*	-	-	-	-
Parsorbitalis	-	-	-	-	< 0*	-	-	-	-	-	-	-
Postcentral	> 0**	-	-	-	-	-	> 0**	> 0***	> 0*	> 0*	-	-
Post. cingulate	-	-	< 0*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Precentral	-	-	-	-	< 0*	-	-	> 0*	> 0*	-	-	-
Precuneus	> 0***	-	< 0***	< 0*	-	-	-	-	-	-	-	-
Rostral ant. cingulate	-	-	-	-	> 0*	-	-	-	-	-	-	-
Rostral middlefrontal	-	-	-	-	> 0**	> 0**	-	> 0**	-	-	-	-
Sup. frontal	-	> 0*	< 0**	< 0**	> 0**	> 0**	> 0*	> 0*	-	-	-	-
Sup. parietal	-	-	-	-	< 0*	< 0***	> 0*	-	-	-	-	< 0*
Supramarginal	-	-	-	-	< 0*	-	-	-	-	-	-	-
Temporal pole	-	-	-	-	-	-	-	-	< 0*	-	-	-
Insula	< 0***	< 0**	> 0**	> 0***	-	-	< 0**	< 0*	-	-	-	-
Cortex cérébelleux-	-	> 0***	< 0***	< 0***	-	-	-	-	-	-	< 0***	-
Thalamus	-	-	-	-	-	-	-	-	> 0*	> 0*	-	-
Caudate	-	-	> 0*	-	-	-	> 0*	> 0***	> 0*	> 0*	> 0***	-
Putamen	< 0*	< 0**	> 0**	> 0**	-	-	< 0**	< 0**	-	-	-	-
Pallidum	< 0**	-	-	-	< 0*	-	-	< 0**	-	-	< 0***	-
Hippocampe	-	-	-	-	-	-	-	< 0**	-	-	-	-
Amygdale	< 0**	< 0***	> 0***	> 0***	-	-	< 0***	< 0***	-	-	> 0**	-
Accumbens	-	-	-	-	< 0*	-	< 0*	> 0**	-	-	-	-

TABLE 3.10 – Comparaison de la betweenness centrality dans les régions corticales et sous-corticales entre les groupes de sujets. < 0 signifie que la différence est négative dans cette région et réciproquement. (- :  $p > 0,05$ ; \* :  $p < 0,05$ ; \*\* :  $p < 0,01$ ; \*\*\* :  $p < 0,001$ )

### Efficacité locale

Les coefficients de réorganisation topologique de l'efficacité locale ( $\kappa$ ) entre les différentes formes cliniques de SEP et les sujets contrôles, ainsi que leur niveau de significativité, sont reportés table 3.11 et leurs représentations graphiques dans la figure 3.17.

	HC→CIS	CIS→RR	RR→SP	HC→PP	HC→RR	HC→SP
$\kappa$	-0,1653	-0,1457	-0,0806	-0,1420	-0,0784	-0,1220
$p$	**	**	*	***	**	***

TABLE 3.11 – Coefficients de réorganisation topologique pour l'efficacité locale ( $\kappa$ ), estimés entre les différents groupes. (- :  $p > 0,05$ ; \* :  $p < 0,05$ ; \*\* :  $p < 0,01$ ; \*\*\* :  $p < 0,001$ )

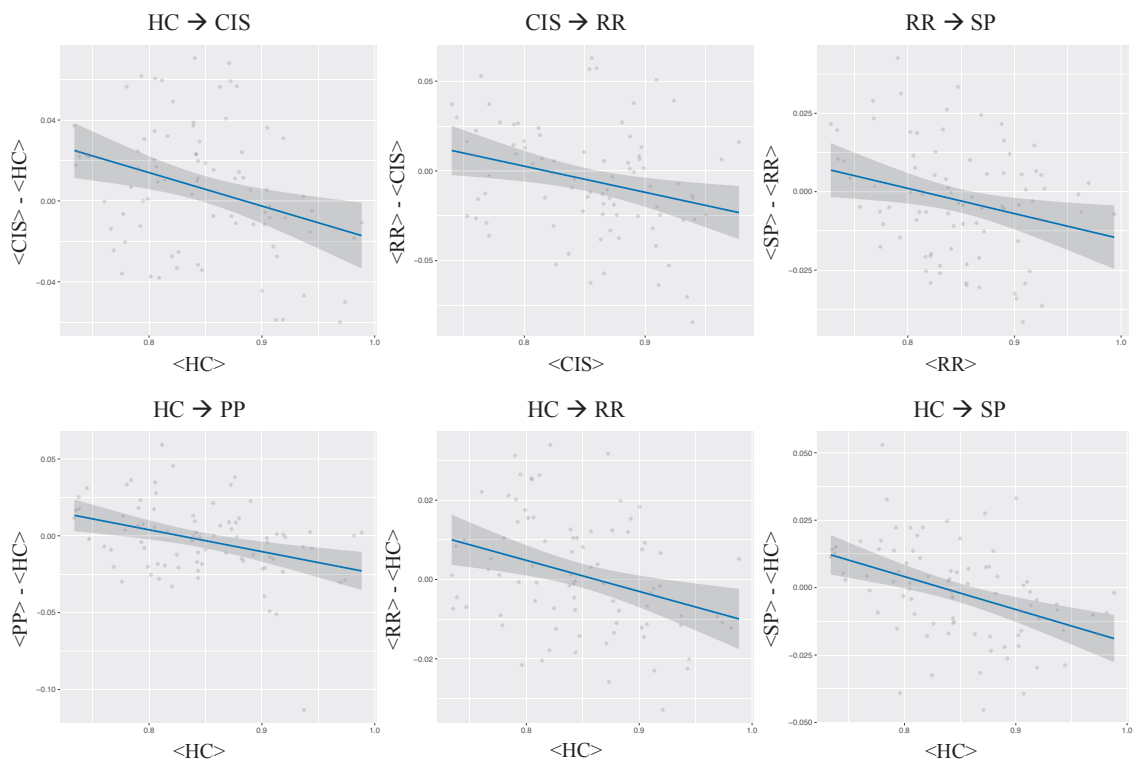


FIGURE 3.17 – Représentations graphiques de la réorganisation topologique ( $\kappa$ ) entre les différents groupes pour l'efficacité locale.

Une réorganisation topologique de l'efficacité des noeuds est observée entre les sujets contrôles et les patients CIS ( $\kappa = -0,17$ ;  $p < 0,01$ ). Cette réorganisation se



poursuit entre les patients CIS et RR ( $\kappa = -0,15$ ;  $p < 0,01$ ) et entre les patients RR et SP ( $\kappa = -0,08$ ;  $p < 0,05$ ). Ces réorganisations se retrouvent également lorsque l'on compare les sujets contrôles aux patients RR ( $\kappa = -0,08$ ;  $p < 0,01$ ) et aux patients SP ( $\kappa = -0,12$ ;  $p < 0,001$ ).

Enfin, une réorganisation topologique est également observée chez les patients PP comparés aux sujets contrôles ( $\kappa = -0,14$ ;  $p < 0,001$ ).

Les noeuds dont l'efficacité locale diffère significativement dans ces différentes comparaisons sont rapportés dans la table 3.12, et une représentation surfacique de ces différences est proposée dans la figure 3.18.

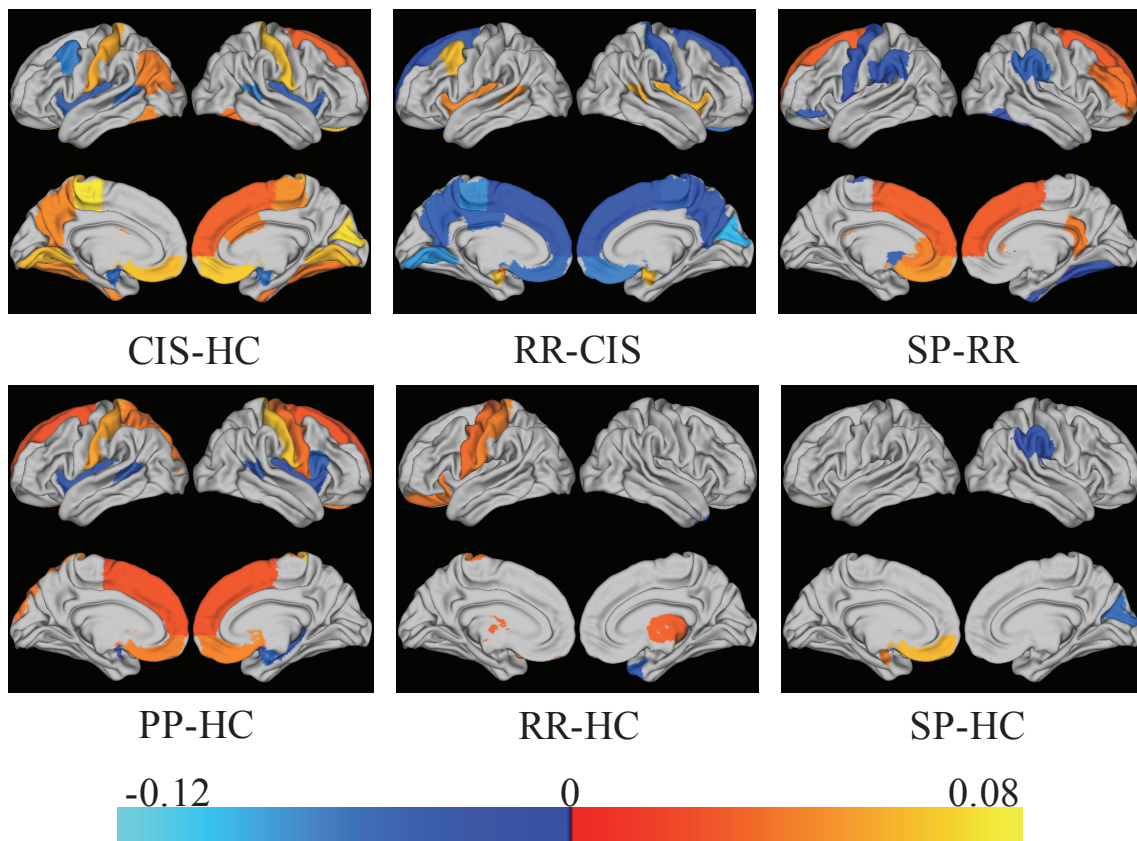


FIGURE 3.18 – Représentation des surfaces corticales significativement différentes en terme d'efficacité locale dans les comparaisons des groupes de patients pour lesquelles le coefficient de réorganisation topologique est significatif.

	CIS-HC		RR-CIS		SP-RR		PP-HC		RR-HC		SP-HC	
	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite
Bankssts	< 0***	< 0***	> 0***	> 0***	-	-	< 0**	< 0**	-	-	-	-
Caudal ant. cingulate	-	> 0*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Caudal middlefrontal	< 0***	-	> 0**	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cuneus	-	> 0**	-	< 0***	-	< 0*	-	-	-	-	-	< 0*
Fusiform	> 0**	> 0*	-	-	-	< 0*	-	-	-	-	-	-
Inf. parietal	> 0*	-	-	-	-	> 0**	-	-	-	-	-	-
Isthmus cingulate	-	-	-	-	-	> 0**	-	-	-	-	-	-
Lat. orbitofrontal	-	-	-	-	-	-	-	-	> 0*	-	-	-
Lingual	> 0*	> 0*	< 0**	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Med. orbitofrontal	> 0***	> 0***	< 0***	< 0***	> 0***	-	> 0**	> 0**	-	-	> 0***	-
Paracentral	> 0***	> 0*	< 0***	< 0*	-	-	-	-	-	-	-	-
Parsopercularis	-	-	-	-	-	-	-	< 0*	-	-	-	-
Parsorbitalis	-	-	-	-	< 0*	-	-	-	-	-	-	-
Postcentral	> 0**	> 0***	-	< 0*	-	-	> 0**	> 0***	> 0*	-	-	-
Post. cingulate	-	-	< 0*	-	-	-	-	> 0*	-	-	-	-
Precentral	-	-	-	-	< 0*	-	-	> 0*	> 0*	-	-	-
Precuneus	> 0***	-	< 0***	< 0*	-	-	-	-	-	-	-	-
Rostral ant. cingulate	-	-	-	-	> 0*	-	-	-	-	-	-	-
Rostral middlefrontal	-	-	-	-	-	> 0**	-	-	-	-	-	-
Sup. frontal	-	> 0*	< 0**	< 0**	> 0**	> 0**	> 0*	> 0*	-	-	-	-
Sup. parietal	-	-	-	-	< 0*	-	> 0*	-	-	-	-	< 0*
Supramarginal	-	-	-	-	< 0*	< 0***	-	-	-	-	-	< 0*
Temporal pole	-	-	-	-	-	-	-	-	-	< 0*	-	-
Insula	< 0***	< 0**	> 0***	> 0***	-	-	< 0**	< 0*	-	-	-	-
Cortex cérébelleux	-	> 0***	< 0***	< 0***	-	-	-	-	-	< 0***	-	-
Thalamus	-	-	-	-	-	-	-	-	> 0*	-	-	-
Caudé	-	-	> 0*	-	-	-	> 0**	> 0***	> 0*	> 0*	> 0***	> 0***
Putamen	< 0*	< 0**	> 0**	> 0**	-	-	-	< 0**	-	-	< 0***	-
Pallidum	< 0**	-	-	-	< 0*	-	-	-	-	-	< 0***	-
Hippocampe	-	-	-	-	-	-	-	< 0**	-	-	> 0**	-
Amygdala	< 0**	< 0***	> 0***	> 0***	-	-	-	< 0***	-	-	> 0**	-
Accumbens	-	-	-	-	< 0*	-	< 0**	> 0**	-	-	> 0**	-

TABLE 3.12 – Comparaison de l'efficacité locale dans les régions corticales et sous-corticales entre les groupes de sujets. < 0 signifie que la différence est négative dans cette région et réciproquement. (- :  $p > 0,05$ ; \* :  $p < 0,05$ ; \*\* :  $p < 0,01$ ; \*\*\* :  $p < 0,001$ )

### 3.3 Discussion

La théorie des graphes offre l'opportunité d'identifier des nouveaux biomarqueurs potentiels pour la caractérisation des mécanismes pathologiques agissant sur le réseau cérébral, aussi bien à une échelle locale que globale. Cette approche est particulièrement intéressante chez les patients atteints de SEP, sujets à des processus inflammatoires et de démyélinisation, aboutissant à l'apparition de lésions de substance blanche visibles en IRM conventionnelle, mais aussi à une neuro-dégénérescence globale. Dans cette étude, nous avons utilisé les métriques globales de graphe pour caractériser les quatre formes cliniques de SEP. Une première étude a tenté de caractériser les changements dans les métriques globales de graphe chez les patients SEP [Muthuraman *et al.* (2016)]. Bien que cette dernière ait montré des résultats intéressants, elle ne s'intéresse qu'aux patients CIS et RR, ne considérant pas les deux formes progressives de la maladie. A notre connaissance, cette étude est la première à caractériser les quatre formes de SEP.

Dans cette étude, nous décrivons une méthode totalement automatique pour générer les graphes de connectivité structurelle cérébrale à partir d'une image morphologique pondérée en T1 et des images pondérées en diffusion. Deux paramètres critiques ont été optimisés : le nombre de streamlines  $f$  pour la tractographie et le seuil de binarisation  $\tau$  pour la génération des matrices d'adjascence. Six métriques globales et 4 métriques locales ont ensuite été estimées afin de caractériser les dommages tissulaires dans chaque forme de la maladie.

Dans une première partie, nous avons montré qu'il existe des différences significatives dans les métriques globales de graphe entre les sujets contrôles et les patients SEP atteints des différentes formes de la maladie, mais aussi entre les formes de la maladie. Cette étude a permis de mettre en évidence la pertinence et la sensibilité des métriques globales de graphe pour caractériser les altérations pathologiques. En effet, l'efficacité globale est diminuée alors que l'assortativité, la transitivité et la longueur caractéristique sont augmentées dans le réseau cérébral des patients SEP comparés à ceux des sujets contrôles.

Les modifications de l'intégration nodale (diminution de l'efficacité et augmentation de la longueur caractéristique) [Achard and Bullmore (2007)], observées dans tous les groupes de patients, peuvent traduire de dommages transitoires causés par les phénomènes inflammatoires et de démyélinisation. Ce résultat est en accord avec une précédente étude [Shu *et al.* (2011)], rapportant une diminution de l'efficacité locale et globale corrélée avec l'EDSS, la durée de la maladie et la charge lésionnelle.

De plus, la transitivité, mesure de la redondance des connexions dans le réseau, est augmentée chez les patients RR, reflétant leur capacité à compenser les dommages transitoires de la gaine de myéline par le recrutement de nouvelles voies. Cette capacité semble disparaître chez les patients SP qui montrent une diminution de la densité du réseau, probablement liée à l'accumulation d'attaques successives et à la dégénérescence Wallerienne.

L'assortativité est augmentée dans les deux formes progressives (SP et PP) comparées aux sujets contrôles. Cette augmentation peut être le reflet des mécanismes neurodégénératifs, conduisant à la séparation de deux sous-réseaux, l'un composé de noeuds à degré élevé et l'autre composé de noeuds à faible degré. Il est intéressant de noter que l'assortativité est négative dans les réseaux des sujets contrôles, reflétant l'existence de connexions entre noeuds de degrés différents, phénomène caractéristique des réseaux biologiques [Newman (2002)].

La modularité, qui reflète le niveau d'intégration et de ségrégation entre les sous-réseaux d'un graphe, est significativement augmentée dans les réseaux des patients SP comparés à ceux des sujets contrôles. Cette augmentation est certainement liée aux mécanismes inflammatoires locaux, comme le montrent les lésions rehaussées au gadolinium en T1. A l'inverse, la modularité est diminuée chez les patients CIS, probablement lié à l'inflammation diffuse précoce observée chez ces patients. Ces deux résultats suggèrent qu'une augmentation de la modularité est la conséquence de ruptures de connexions, causées par les lésions de SB, alors qu'une diminution de modularité est le résultat d'une inflammation globale et diffuse. Si ce résultat est confirmé, la modularité pourrait devenir un marqueur spécifique des phénomènes inflammatoires diffus survenant chez les patients CIS. Cependant, le faible nombre de patients CIS inclus dans cette étude ne permet pas de conclure avec certitude.

Dans une seconde partie, nous avons estimé les métriques locales de graphes permettant de caractériser chaque noeud du réseau indépendamment. Ces métriques nous ont permis de calculer le coefficient de réorganisation topologique  $\kappa$  et ainsi estimer le degré de réorganisation qui pourrait exister entre les différentes formes consécutives de la maladie.

Si la réorganisation des Hubs n'est pas fortement marquée entre sujets contrôles et les CIS et entre les CIS et les RR, on observe des réorganisations plus importantes entre les sujets contrôles et les patients PP et plus encore entre les patients RR et les patients SP. Ces réorganisations peuvent être dues soit à la rupture de connexions, en lien avec l'apparition de lésions et à la perte axonale, soit à des phénomènes compensatoires. L'observation de ces résultats dans les formes progressives est en

accord avec les résultats précédents, et notamment avec l'augmentation importante de la modularité dans les formes progressives de la maladie.

## 4 Etude Longitudinale

Dans la partie précédente, nous avons pu montrer qu'il existait des différences dans la connectivité cérébrale globale des patients présentant les différentes formes cliniques de SEP. Ces différences entre les formes ont pu être expliquées par une réorganisation topologique de l'organisation du réseau cérébral, induite par des modifications à l'échelle du noeud. Dans cette partie, nous allons nous intéresser à l'évolution de ces modifications globales grâce à un suivi longitudinal.

### 4.1 Matériel et Méthodes

#### Sujets

Quatre-vingt-dix patients atteints d'une SEP (12 CIS, 30 RR, 28 SP et 20 PP) comprenant 38 hommes et 52 femmes (âge moyen de 37,7 ans, compris entre 21,0 et 50,1 ans) ont été recrutés à l'hôpital neurologique "Pierre Wertheimer" de Lyon. Le diagnostic, ainsi que la forme clinique de chaque patient ont été établis suivant les critères de McDonald de 2001 et la classification de Lublin de 1996 [McDonald *et al.* (2001), Lublin and Reingold (1996)]. Le niveau de handicap de chaque patient a été estimé à l'aide de l'EDSS (EDSS médian : 4, compris entre 0 et 7). Les informations démographiques des patients au moment de leur inclusion dans cette étude sont reportés dans le tableau 3.13.

Ces patients ont reçus 6 examens espacés de 6 mois durant les 3 premières années, puis 4 examens séparés de un an. Certains sujets ont quitté le protocole précocement, résultant en 580 examens au total, chaque patient ayant reçu 7 examens (valeur médiane, minimum de 2 examens et maximum de 9 examens).

#### Acquisitions

Le protocole d'acquisition des images IRM est le même que celui présenté dans l'étude transversale (voir section 3.1). Il consiste en l'acquisition à 1.5T d'images 3D T1 millimétriques et de diffusion à 2,5 *mm* isotrope, dans 24 directions et à  $b = 1000 \text{ s.mm}^{-2}$ .

	n	F/H	Age moyenne [min - max]	Durée moyenne de la Maladie [min - max]	EDSS médiane [min - max]	MSFC moyenne [min - max]
CIS	12	6/6	32,4 [22,6 - 43,0]	1,5 [0,1 - 5,0]	0,5 [0,0 - 4,0]	0,5 [-0,1 - 1,1]
RR	30	24/6	34,3 [21,0 - 48,1]	6,7 [1,4 - 19,9]	2,0 [0,0 - 4,5]	0,5 [-0,5 - 1,3]
SP	28	11/17	41,3 [29,4 - 47,5]	13,7 [4,5 - 30,4]	5,0 [3,0 - 7,0]	-2,9 [-31,6 - 0,4]
PP	20	11/9	40,8 [27,9 - 50,1]	5,8 [0,8 - 11,6]	4,0 [2,5 - 6,5]	-0,6 [-2,3 - 0,6]

TABLE 3.13 – Informations démographiques des patients SEP (CIS, RR, SP et PP) au moment de leur inclusion dans l’étude. L’âge du patient et la durée de la maladie sont exprimés en années (moyenne  $\pm$  écart-type). L’EDSS médian ainsi que le MSFC moyen sont également reportés.

## Génération des Graphes

La première étape du pipeline conduisant à la génération des graphes consiste en la segmentation de la substance grise corticale et sous-corticale en 84 régions à l’aide de FreeSurfer [Reuter *et al.* (2012)]. Cette segmentation sera utilisée pour : *i*) définir les noeuds des graphes et *ii*) générer une segmentation du cerveau en quatre compartiments (SG corticale, SG sous-corticale, SB et liquide cérébro-spinal) qui sera utilisée pour la génération de la tractographie contrainte par l’anatomie. Comme on peut le voir sur la figure 3.19, la segmentation de la SG sous corticale obtenue grâce à FreeSurfer donne des résultats imparfaits. Nous avons donc remplacé ces régions par une segmentation effectuée à l’aide de FIRST de FSL [Jenkinson *et al.* (2012)] qui donne de meilleurs résultats.

Le traitement des images de diffusion consiste tout d’abord dans la réduction du bruit Gaussien contenu dans l’image [Veraart *et al.* (2016)]. Puis, l’extraction de la boîte crânienne et la correction des effets des courants de Foucault sur les images de diffusions a été réalisée à l’aide des outils appropriés de FSL [Jenkinson *et al.* (2012)]. Une fonction réponse d’ordre 4 a ensuite été estimée grâce aux voxels ayant l’anisotropie la plus élevée et a été utilisée pour estimer l’ODF dans chaque voxel à l’aide de MRtrix [Tournier *et al.* (2012)]. Le tenseur de diffusion a également été reconstruit afin d’estimer la FA. Cette cartographie a ensuite été utilisée pour recalibrer l’image T1 ainsi que les segmentations précédemment générées dans l’espace des images de diffusion à l’aide de l’algorithme de recalage affine de Nifty Reg [Ourselin *et al.* (2001)].

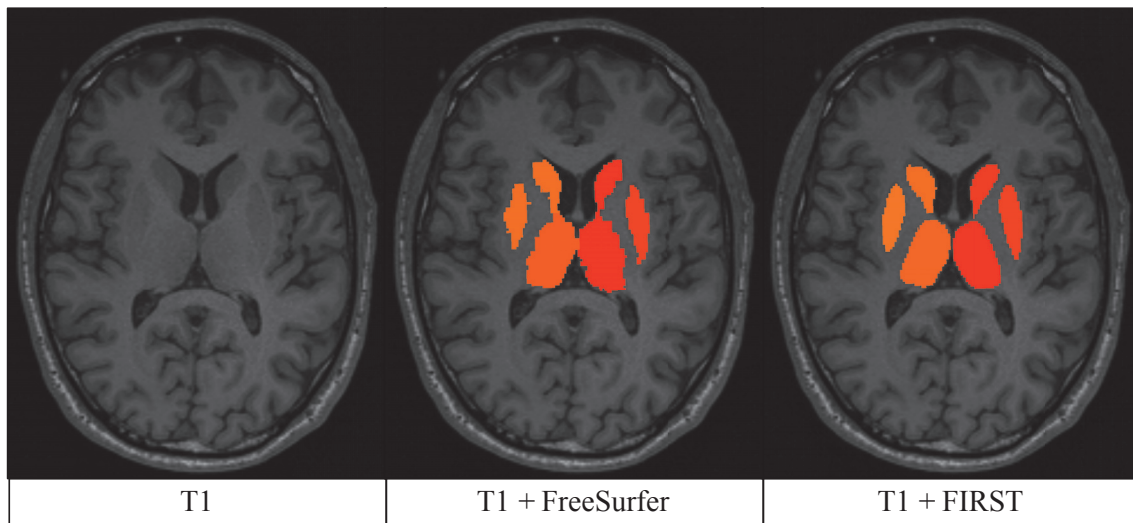


FIGURE 3.19 – Différence entre les segmentations de la substance grise sous-corticale, réalisée avec FreeSurfer et avec FIRST.

L'ODF et la segmentation en 4 compartiments du cerveau recalée dans l'espace de la diffusion ont ensuite été utilisées pour générer une tractographie probabiliste contrainte dans la substance blanche, générant 500 000 fibres (l'optimisation de cette valeur est présentée dans la section 3).

Les matrices d'adjacence ont ensuite été générées en sommant le nombre de fibres de tractographie reliant chaque paire de noeuds. Enfin, ces matrices ont été binarisées afin de générer les matrices de connectivité après l'application d'un seuil relatif, dont la valeur a été définie dans la section 3.

### Analyse Statistique

Afin d'étudier les variations de différentes métriques globales de graphe ( $M$ ), dues à l'évolution de la maladie, nous avons créé un modèle mixte linéaire pour chaque métrique à l'aide de la boîte à outils "lme4" [Bates *et al.* (2015)], de R [R Development Core Team (2015)]. Les différents tests statistiques sur ce modèle ont été effectués grâce à la boîte à outils "lmerTest" [Kuznetsova *et al.* (2016)].

Dans ce modèle, la réponse est  $M$ , et les prédicteurs sont la durée de la maladie, l'âge du patient au début de la maladie et le sexe du patient. Une intersection aléatoire par patient ( $1 | Patient$ ) et une contribution aléatoire à la pente et l'intersection par Patient ( $0 + Durée\ de\ la\ maladie | Patient$ ) sont considérées. Une interaction entre la durée de la maladie et la forme clinique est également ajoutée pour mettre en évidence des différences d'évolution des métriques dans les formes



cliniques. Formellement, ce modèle peut s'écrire sous la forme suivante :

$$\begin{aligned}
 M \sim & \textit{Age au début de la maladie} + \textit{Durée de la maladie} + \textit{Sexe du patient} \\
 & + \textit{Forme Clinique} + (0 + \textit{Durée de la maladie} \mid \textit{Patient}) \\
 & + (1 \mid \textit{Patient}) + \textit{Durée de la maladie} : \textit{Forme Clinique}
 \end{aligned}$$

Afin de tester la significativité de l'interaction entre la forme clinique et la durée de la maladie, nous créons un second modèle "réduit" dans lequel cette interaction n'est pas considérée :

$$\begin{aligned}
 M \sim & \textit{Age au début de la maladie} + \textit{Durée de la maladie} + \textit{Sexe du patient} \\
 & + \textit{Forme Clinique} + (0 + \textit{Durée de la maladie} \mid \textit{Patient}) \\
 & + (1 \mid \textit{Patient})
 \end{aligned}$$

Ce modèle réduit est ensuite comparé au modèle complet à l'aide d'un test de vraisemblance (likelihood ratio test). Si pour une métrique, le modèle complet (comportant une interaction entre durée de la maladie et forme clinique) est plus adapté aux données, celui-ci sera retenu et les différences entre les évolutions de la métrique en fonction de la forme seront étudiées. Dans le cas contraire, le modèle réduit sera retenu.

Deux autres modèles seront également estimés, un pour l'EDSS et un pour le MSFC. Par ces modèles, nous chercherons à identifier un lien entre ces scores cliniques et les différentes métriques. La durée de la maladie, l'âge du patient au début de la maladie et le sexe du patient seront également incorporés à ces modèles et leur expression générale sera de la forme suivante :

$$\begin{aligned}
 \textit{EDSS/MSFC} \sim & \textit{Age au début de la maladie} + \textit{Durée de la maladie} + \textit{Sexe du} \\
 & \textit{patient} + \textit{Forme Clinique} + (0 + \textit{Durée de la maladie} \mid \textit{Patient}) \\
 & + (1 \mid \textit{Patient}) + \textit{Densité} + \textit{Assortativité} + \textit{Modularité} \\
 & + \textit{Transitivité} + \textit{Efficacité} + \textit{Longueur caractéristique}
 \end{aligned}$$

Une analyse de variance sera ensuite employée pour estimer la pertinence des différents prédicteurs du modèle.



## 4.2 Résultats

Les résultats de la comparaison entre le modèle complet (avec interaction entre durée de la maladie et la forme de la maladie) et le modèle réduit (sans l'interaction) sont reportés table 3.14. Le modèle complet n'est pas mieux adapté que le modèle réduit pour aucune des métriques globales. Il n'est donc pas possible de mettre en évidence de différence entre les évolutions de ces métriques dans les différentes formes au cours de la progression de la maladie. On note cependant une tendance pour la densité ( $p = 0,138$ ) et la modularité ( $p = 0,178$ ).

Métrique	Modèle	AIC	BIC	p-value
Densité	Réduit	-1969,6	-1926,0	-
	Complet	-1969,1	-1912,5	0,1376
Assortativité	Réduit	-1875,3	-1831,7	-
	Complet	-1869,5	-1812,8	0,9892
Transitivité	Réduit	-3539,0	-3495,4	-
	Complet	-3534,3	-3477,6	0,7390
Modularité	Réduit	-2553,6	-2510,0	-
	Complet	-2552,5	-2495,8	0,1775
Efficacité	Réduit	-2345,0	-2301,4	-
	Complet	-2339,6	-2283,0	0,8809
Longueur caractéristique	Réduit	-1318,0	-1274,4	-
	Complet	-1312,7	-1256,0	0,8895

TABLE 3.14 – Comparaison des modèles complets et réduits estimés pour chaque métrique globale. AIC est le critère d'information d'Akaike, (ou Akaike Information Criterion) et BIC le critère d'information bayésien (ou Bayesian Information Criterion) qui sont tous deux des critères mesurant la qualité du modèle vis-à-vis des données.

Considérant les modèles réduits, nous nous intéressons maintenant aux effets des différents prédicteurs que sont l'âge du patient au début de la maladie, la durée de la maladie le genre du patient et la forme clinique. Une synthèse de ces résultats est présentée dans la table 3.15.

On observe un effet significatif de la durée de la maladie sur la densité du graphe. En effet, la densité diminue quand la durée de la maladie augmente avec une pente de  $-3,006.10^{-3}$  ( $p < 0,01$ ). Cette corrélation est représentée sur la figure 3.20.

On observe également des différences significatives entre les formes cliniques pour la densité, l'assortativité et la modularité. En effet, on observe une densité plus élevée et une assortativité plus faible chez les patients CIS comparés aux patients PP ( $p < 0,01$ ). Une densité plus élevée ( $p < 0,05$ ), une assortativité et une modularité plus faible ( $p < 0,01$  et  $p < 0,05$ ) chez les patients CIS comparés aux patients SP est également observée. Lorsque l'on compare les patients PP aux patients RR, on constate qu'ils présentent une densité plus faible et une assortativité plus élevée ( $p < 0,01$ ). Enfin, une densité plus élevée ( $p < 0,05$ ), une assortativité et une modularité plus faible ( $p < 0,001$  et  $p < 0,01$ ) sont observés chez les patients RR comparés aux patients SP. Ces résultats sont représentés sous forme de graphiques dans la figure 3.21. Enfin, il faut noter que la modularité est significativement plus faible chez les femmes que chez les hommes ( $p < 0,05$ ).

	Age du patient au début de la maladie	Genre	Forme	Durée de la maladie
Densité	-	-	**	**
Assortativité	-	-	**	-
Transitivité	-	-	-	-
Modularité	-	**	*	-
Efficacité	-	-	-	-
Longueur caractéristique	-	-	*	-

TABLE 3.15 – Niveaux de significativité des termes des modèles mixtes linéaires pour les différentes métriques globales de graphes. (- Non significatif; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ).

Concernant les modèles ayant les scores cliniques (EDSS et MSFC) comme réponse, seule la durée de la maladie est significative pour le MSFC. On observe en effet une diminution du MSFC avec la durée de la maladie (cette corrélation a une pente de  $-0,25$ ,  $p < 0,05$ ). Pour l'EDSS, on observe également un lien entre ce score clinique et la durée de la maladie (pente de  $0,10$ ,  $p < 0,001$ ), mais aussi avec l'âge du patient au début de la maladie (pente de  $0,07$ ,  $p < 0,01$ ). Ce score clinique est également lié aux métriques de connectivité globale, puisqu'on observe une pente significative pour la densité ( $-2,65$ ,  $p < 0,05$ ), la modularité ( $4,46$ ,  $p < 0,05$ ) et l'efficacité ( $5,19$ ,  $p < 0,05$ ).

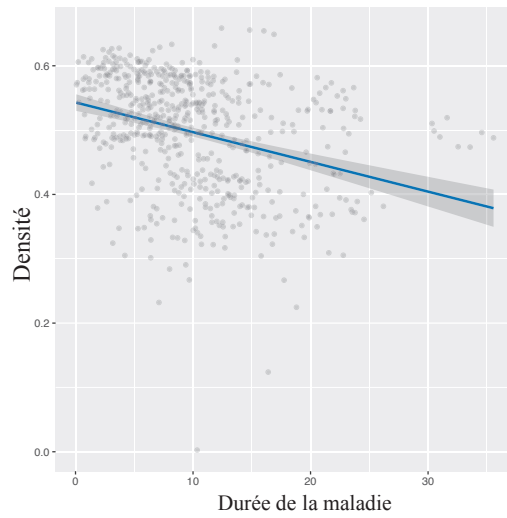


FIGURE 3.20 – Effet de la durée de la maladie sur la Densité du réseau cérébral chez les patients SEP.

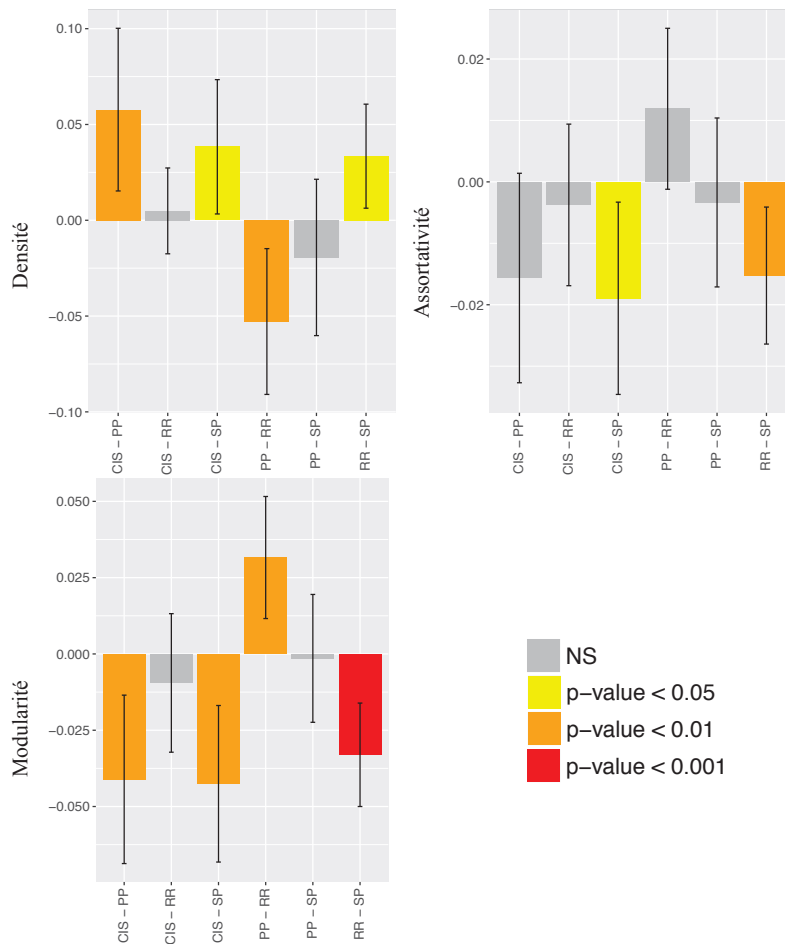


FIGURE 3.21 – Boxplot des différences significatives observées au niveau des métriques globales de graphe entre les différentes formes de la maladie.

### 4.3 Discussion

Dans cette dernière partie, nous avons étudié l'évolution longitudinale de la connectivité cérébrale chez des patients présentant les différentes formes cliniques de SEP. Cette étude a dans un premier temps permis de confirmer les résultats observés dans l'étude transversale. En effet, la densité est diminuée dans les formes progressives (SP et PP) de la maladie. On note également une forte augmentation de l'assortativité dans les formes progressives, mais plus marquée chez les patients SP. On observe une modularité augmentée dans les formes progressives comparées aux RR et aux CIS. De plus, on observe une différence significative pour cette métrique pour les hommes et les femmes pour le groupe RR. Ce résultat reste difficile à expliquer, mais peut être lié au nombre plus important de femmes que d'hommes dans ce groupe, introduisant un risque de biais. En effet dans le groupe des patients RR, il y a quatre fois plus de femmes que d'hommes. Cependant, ce rapport est habituel dans cette maladie qui touche préférentiellement les femmes.

Cette étude longitudinale nous a permis de caractériser l'évolution des métriques de connectivité avec la durée de la maladie. Si globalement, nous avons pu observer une diminution progressive de la densité, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence d'évolution entre les différentes formes cliniques. Cependant, des tendances laissent penser que la densité ainsi que la modularité évolueraient différemment en fonction de la forme clinique.

Enfin, nous avons également pu identifier un lien entre l'EDSS, qui mesure le niveau de handicap du patient, et les métriques globales de graphe. En effet, on a observé que des fortes valeurs d'EDSS sont corrélées avec une diminution de la densité, mais également avec une augmentation de l'efficacité et de la modularité. Si ces résultats pouvaient être confirmés sur une population plus importante, ils pourraient nous apporter une meilleure compréhension des mécanismes pathologiques à l'origine du handicap du patient et éventuellement une meilleure prédiction de l'évolution de la maladie. Néanmoins, les patients de cette étude sont sous médication, ce qui a probablement pour effet de réduire l'évolution des altérations engendrées par la maladie sur le réseau cérébral.

## Limitations Méthodologiques

Cette étude pourrait souffrir de plusieurs limitations méthodologiques. La première étant le choix arbitraire de la méthode de parcellisation pour définir les noeuds du graphe. En effet, les paramètres des graphes sont influencés par l'échelle spatiale (et donc par le nombre de noeuds) du réseau [Zalesky *et al.* (2010)]. Cependant, cette étude a montré que les comparaisons des métriques de graphes pouvaient être réalisées et étaient robustes pour des graphes de même échelle, ce qui est le cas ici. La seconde limitation concerne le nombre de sujets inclus, pouvant générer des biais. En effet, le faible nombre de patients dans chaque groupe, et en particulier dans le groupe des patients CIS, pourrait ne pas être représentatif de la population générale et induire des biais dans les mesures des métriques de graphes. Une autre limitation de cette étude vient du protocole d'acquisition employé pour l'imagerie pondérée en diffusion, ne comportant que 24 directions de gradients. Ce nombre de direction est relativement faible comparé aux standards employés dans d'autres études avec généralement 32 directions de gradients. Cependant, nous avons minimisé les erreurs liées aux croisements de fibres en utilisant un algorithme de déconvolution sphérique plutôt que le modèle classique du tenseur de diffusion. Dans les prochaines études, nous prévoyons d'augmenter la robustesse de cette méthode en augmentant le nombre de patients avec une nouvelle base de patients, acquis en utilisant un protocole de diffusion à haute diffusion spatiale et angulaire à 3T dont l'optimisation est présentée dans la partie II. Il est intéressant de noter que la tractographie peut être drastiquement modifiée par l'occurrence de lésion de SB comme c'est le cas dans la SEP. En effet, les dommages de la SB (lésions détectable en IRM conventionnelle ou altération diffuse de la SB apparemment normale) provoquent des modifications de la diffusion dans le tissu. Ces altérations induisent des modifications de la dODF et donc du tractogramme reconstruit. La conséquence directe de ces phénomènes est une modification des métriques de graphe. Il serait intéressant de masquer les lésions de SB pour individualiser les modification du réseau cérébrale dues uniquement aux altérations diffuses de la SB.

## 5 Conclusion

Dans cette étude, nous avons proposé une méthode basée sur la théorie des graphes pour, dans un premier temps, caractériser les altérations de la SB cérébrale de patients SEP à l'aide de métriques globales. L'étude transversale montre un fort potentiel de discrimination des quatre phénotypes de la maladie. Puis, nous avons

utilisé les métriques locales de graphes pour mettre en évidence la réorganisation topologique du réseau cérébral entre différentes formes de SEP et les sujets contrôles. Enfin, l'étude longitudinale a permis de confirmer les résultats observés dans l'étude transversale. Ce suivi a également permis de mettre en évidence la progression des altérations du réseau cérébral au cours de l'évolution de la maladie. Cependant ces résultats doivent être confirmés sur une base de patients plus importante telle que la base de l'observatoire français de la SEP (OFSEP) [Cotton *et al.* (2015)].



# Conclusion

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à l'emploi de techniques avancées d'IRM, que sont la spectroscopie par résonance magnétique et l'IRM de diffusion pour caractériser les altérations engendrées par la sclérose en plaques sur le système nerveux central. De plus, nous avons appliqué ces méthodes sur des suivis longitudinaux de patients afin de caractériser l'évolution temporelle de ces marqueurs pathologiques potentiels.

Un premier suivi hebdomadaire de lésions actives de SEP chez des patients atteints de la forme rémittente de la maladie, employant à la fois la SRM et l'IRM de diffusion a permis de mettre en évidence la complémentarité de ces deux techniques pour la caractérisation et la compréhension des processus pathologiques inflammatoires impliqués dans la formation des lésions de substance blanche. En effet, cette étude a permis de confirmer la sensibilité des mesures de diffusivité aux processus inflammatoires initiaux des lésions, avec notamment une augmentation de la diffusivité moyenne, probablement en lien avec la constitution d'un oedème et une diminution de la fraction d'anisotropie, reflétant la désorganisation initiale du tissu engendrée par la dégradation de la gaine de myéline entourant les axones. Les mesures métaboliques quant à elles, ont montré une meilleure spécificité aux phénomènes pathologiques avec notamment l'observation de valeurs élevées de choline dans les lésions dès le début du suivi, reflétant l'existence de phénomènes inflammatoires et démyélinisants dès la première semaine de la formation de la lésion et persistant durant tout le suivi. De plus, l'absence de modification des concentrations du N-Acetyl-Aspartate montre que ces phénomènes inflammatoires apparaissaient en l'absence de perte axonale. Enfin, grâce à la répétition hebdomadaire des examens, nous avons pu montrer que le myo-Inositol, également marqueur de l'inflammation, et plus particulièrement de la prolifération gliale, augmente après le début de la formation de la lésion de substance blanche. Ce résultat suggère que ce métabolite pourrait constituer un marqueur plus spécifique de phénomènes tardifs comme la remyélinisation, au moins partielle.



Grâce à cette étude, nous avons mis en évidence l'intérêt d'un suivi rapide des patients SEP par IRM multi-paramétrique. Cette étude nous a permis de mieux comprendre la dynamique des phénomènes pathologiques durant la formation d'une nouvelle lésion de SB, que sont la rupture de la barrière hémato-encéphalique, l'inflammation et la démyélinisation.

Un second suivi, s'étalant sur une période de sept ans, a également été réalisé dans ce travail afin de caractériser les modifications temporelles à plus long terme de la diffusivité et de la connectivité cérébrale dans les quatre formes cliniques de la maladie.

Dans un premier volet, nous nous sommes intéressés aux valeurs de diffusivité dans les principaux faisceaux de substance blanche grâce à un Modèle Anatomique (Atlas). Les mesures effectuées dans le corps calleux ont premièrement montré des différences de diffusivité entre les formes cliniques. Deuxièmement des diminutions de fraction d'anisotropie d'augmentations de diffusivités ont été observées avec la durée de la maladie. Ces altérations apparaissent essentiellement dans la partie postérieure du corps calleux, laissant penser que cette région est touchée de façon plus sévère par la maladie, et en particulier dans les formes progressives (SP et PP) de la maladie. Dans les autres faisceaux de substance blanche, nous avons également pu mettre en évidence de nombreuses différences significatives dans les valeurs de fraction d'anisotropie et de diffusivité. De plus, nous avons observé que les valeurs de fraction d'anisotropie ont tendance à diminuer indifféremment dans toutes les formes cliniques, alors que les valeurs de diffusivité axiale, radiale et moyenne augmentent. L'augmentation de ces valeurs dans le forceps mineur est particulièrement marquée chez les patients PP par rapport aux autres formes cliniques. Dans la mesure où les patients sont sous traitements médicamenteux, cette évolution observée chez les patients PP est peut-être liée à la faible efficacité des traitements dans cette forme clinique.

Un second volet de ce suivi a été consacré à l'étude et à la caractérisation de la connectivité structurelle cérébrale de ces patients par l'application de la théorie des graphes. Dans cette étude, nous avons pu montrer que les métriques globales, qu'il est possible d'estimer pour caractériser les propriétés du réseau, présentent un fort potentiel pour discriminer les différentes formes de la maladie. C'est en particulier le cas de la densité et de la modularité qui sont différentes entre les formes progressives de la maladie (SP et PP) comparés aux patients CIS et RR. Cependant, l'étude de l'évolution temporelle de ces métriques globales n'a montré qu'une diminution de la densité avec la durée de la maladie chez les patients sans pouvoir identifier de diffé-

rence d'évolution entre les formes cliniques. Cette absence de différence d'évolution est certainement masquée par l'effet des traitements médicamenteux dont l'efficacité est reconnue en particulier dans la forme RR.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux métriques locales, et notamment par l'estimation l'indice de réorganisation topologique du réseau cérébral. Cette analyse nous a permis de mettre en évidence une réorganisation différente des propriétés locales du réseau entre les formes cliniques de SEP (contrôles vers CIS et PP, CIS vers RR et RR vers SP).



# Perspectives

A travers ces deux suivis longitudinaux de patients atteints d'une sclérose en plaques, nous avons pu mettre en évidence l'importance et la complémentarité des techniques d'acquisition IRM, conventionnelle, de spectroscopie et de diffusion. De plus le développement de méthodes de traitement des images de diffusion comme la déconvolution sphérique et la tractographie de fibres, la segmentation d'atlas et la théorie des graphes ont permis une caractérisation plus fine des modifications micro-structurales. Ces approches ont permis d'apporter une meilleure compréhension des phénomènes pathologiques survenant durant la formation de lésions de substance blanche et au cours de l'histoire naturelle de la maladie. Cependant, ces deux suivis souffraient de plusieurs limitations à la fois cliniques et méthodologiques.

Dans la première étude longitudinale, les résultats du suivi multiparamétrique ont permis de mettre en évidence des profils d'évolution particuliers des concentrations métaboliques chez les patients. Cependant le faible nombre de patients inclus dans cette étude rend difficile la généralisation de ces résultats. Il aurait été intéressant d'augmenter l'effectif de cette population. Néanmoins, depuis la mise en évidence d'une accumulation potentielle de gadolinium dans les noyaux gris centraux consécutive à l'injection répétée de produit de contraste, ce type d'étude n'est plus réalisable. Dans la seconde étude longitudinale à long terme, les patients étudiés étaient sous traitement chronique pendant toute l'étude. Ces conditions cliniques ont potentiellement masqué des effets de la maladie. Par contre, la sensibilité des techniques développées dans ce travail pourrait permettre d'évaluer les effets de différents traitements, aussi bien à court terme, qu'à plus long terme.

Ces études souffrent également de limitations méthodologiques, dont la principale est la résolution à la fois spatiale et angulaire des images de diffusion. En effet, l'emploi d'un protocole optimisé, rendu possible par les avancées technologiques et notamment la technique dite "multi-band", comme nous l'avons démontré dans le chapitre 1 de la partie III, permettrait d'acquérir des images à plus haute résolution spatiale et à très haute résolution angulaire, le tout dans un temps compatible avec

les contraintes temporelles de la clinique.

En effet, l'acquisition de données à plus haute résolution spatiale, ( $1,5 \text{ mm}^3$ ) permettrait d'estimer plus finement les modifications locales de la connectivité cérébrale en relation avec le handicap du patient.

De plus, l'acquisition de données de diffusion à haute résolution angulaire permettrait deux principales avancées. Premièrement, la haute résolution angulaire permettra une meilleure estimation des principales directions de diffusion dans chaque voxel et ainsi, une estimation plus robuste de la tractographie des fibres de substance blanche. Deuxièmement, l'emploi d'une plus haute résolution angulaire rend possible l'estimation de métriques basées sur les propriétés des ODF qui permettent d'extraire de nouveaux marqueurs pour la caractérisation des altérations pathologiques. C'est notamment le cas de métriques comme la densité apparente de fibres (ou AFD) qui peut permettre de différencier plus précisément que la fraction d'anisotropie les phénomènes de démyélinisation et de perte axonale.

Egalement, l'emploi de plusieurs valeurs de  $b$ , d'intensité élevées (3 000 – 5 000), permettrait d'appliquer de nouvelles techniques prometteuses, comme NODDI ou la mesure de l'excès de kurtosis. Ces techniques plus spécifiques et plus précises permettraient une détection plus sensible des phénomènes pathologique survenant dans la substance d'apparence normale et ainsi une meilleure compréhension de la sclérose en plaques.

# Bibliographie

- [Achard *et al.* (2012)] Achard, S., Delon-Martin, C., Vértes, P. E., Renard, F., Schenck, M., Schneider, F., Heinrich, C., Kremer, S., and Bullmore, E. T. (2012). Hubs of brain functional networks are radically reorganized in comatose patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(50) :20608–13.
- [Achard and Bullmore (2007)] Achard, S. and Bullmore, E. (2007). Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Computational Biology*, 3(2) :0174–0183.
- [Alger *et al.* (1990)] Alger, J. R., Frank, J. A., Bizzi, A., Fulham, M. J., DeSouza, B. X., Duhaney, M. O., Inscoc, S. W., Black, J. L., van Zijl, P. C., and Moonen, C. T. (1990). Metabolism of human gliomas : assessment with H-1 MR spectroscopy and F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Radiology*, 177(3) :633–41.
- [Assaf *et al.* (2004)] Assaf, Y., Freidlin, R. Z., Rohde, G. K., and Basser, P. J. (2004). New modeling and experimental framework to characterize hindered and restricted water diffusion in brain white matter. *Magnetic Resonance in Medicine*, 52(5) :965–978.
- [Bagory *et al.* (2012)] Bagory, M., Durand-Dubief, F., Ibarrola, D., Comte, J. C., Cotton, F., Confavreux, C., and Sappey-Marinier, D. (2012). Implementation of an absolute brain 1H-MRS quantification method to assess different tissue alterations in multiple sclerosis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 59(10) :2687–2694.
- [Barker *et al.* (1994)] Barker, P. B., Breiter, S. N., Soher, B. J., Chatham, J. C., Forder, J. R., Samphilipo, M. A., Magee, C. A., and Anderson, J. H. (1994). Quantitative proton spectroscopy of canine brain : In vivo and in vitro correlations. *Magnetic Resonance in Medicine*, 32(2) :157–163.

- [Barkhof (2002)] Barkhof, F. (2002). The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Current opinion in neurology*, 15(3) :239–245.
- [Basser *et al.* (1992)] Basser, P. J., Mattiello, J., and LeBihan, D. (1992). Diagonal and off-diagonal components of the self-diffusion tensor : their relation to and estimation from the NMR spin-echo signal. In *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance in Medicine Meeting*, page 1222.
- [Basser *et al.* (1994)] Basser, P., Mattiello, J., and Lebihan, D. (1994). Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo.
- [Bates *et al.* (2015)] Bates, D., Mächler, M., Bolker, B. M., and Walker, S. C. (2015). Fitting linear mixed-effects models using lme4. *Journal of Statistical Software*, 67(1) :1–48.
- [Behrens *et al.* (2003)] Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R. G., Clare, S., Matthews, P. M., Brady, J. M., and Smith, S. M. (2003). Characterization and Propagation of Uncertainty in Diffusion-Weighted MR Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 50(5) :1077–1088.
- [Bhakoo and Pearce (2000)] Bhakoo, K. K. and Pearce, D. (2000). In vitro expression of N-acetyl aspartate by oligodendrocytes : Implications for proton magnetic resonance spectroscopy signal in vivo. *Journal of Neurochemistry*, 74(1) :254–262.
- [Bitsch *et al.* (1999)] Bitsch, A., Bruhn, H., Vougioukas, V., Stringaris, A., Lassmann, H., Frahm, J., and Brück, W. (1999). Inflammatory CNS demyelination : histopathologic correlation with in vivo quantitative proton MR spectroscopy. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 20(9) :1619–27.
- [Bloch (1946)] Bloch, F. (1946). Nuclear induction. *Physical Review*, 70(7-8) :460–474.
- [Bottomley (1987)] Bottomley, P. A. (1987). Spatial Localization in NMR Spectroscopy in Vivo. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 508 :333–348.
- [Brand *et al.* (1993)] Brand, A., Richter-Landsberg, C., and Leibfritz, D. (1993). Multinuclear NMR studies on the energy metabolism of glial and neuronal cells. *Dev Neurosci*, 15(3-5) :289–298.
- [Brenner *et al.* (1993)] Brenner, R. E., Munro, P. M., Williams, S. C., Bell, J. D., Barker, G. J., Hawkins, C. P., Landon, D. N., and McDonald, W. I. (1993). The

- proton NMR spectrum in acute EAE : the significance of the change in the Cho/Cr ratio. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 29(6) :737–745.
- [Brown (1828)] Brown, R. (1828). A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. *Philosophical Magazine Series 2*, 4(21) :161–173.
- [Bullmore and Sporns (2009)] Bullmore, E. T. and Sporns, O. (2009). Complex brain networks : graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature reviews. Neuroscience*, 10(3) :186–198.
- [Carr and Purcell (1954)] Carr, H. Y. and Purcell, E. M. (1954). Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Physical Review*, 94(3) :630–638.
- [Caruyer *et al.* (2013)] Caruyer, E., Lenglet, C., Sapiro, G., and Deriche, R. (2013). Design of multishell sampling schemes with uniform coverage in diffusion MRI. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 69(6) :1534–40.
- [Caruyer *et al.* (2014)] Caruyer, E., Daducci, A., Descoteaux, M., Houde, J.-c., Thiran, J.-p., and Verma, R. (2014). Phantomas : a flexible software library to simulate diffusion MR phantoms. *Ismrm*, 17 :20013.
- [Cedervall *et al.* (1997)] Cedervall, M., Stoica, P., and Moses, R. (1997). MODE-type algorithm for estimating damped, undamped, or explosive modes. *Circuits Systems and Signal Processing*, 16(3) :349–362.
- [Ciccarelli *et al.* (2003)] Ciccarelli, O., Werring, D. J., Barker, G. J., Griffin, C. M., Wheeler-Kingshott, C. a. M., Miller, D. H., and Thompson, A. J. (2003). A study of the mechanisms of normal-appearing white matter damage in multiple sclerosis using diffusion tensor imaging : Evidence of Wallerian degeneration. *Journal of Neurology*, 250(3) :287–292.
- [Correale and Villa (2004)] Correale, J. and Villa, A. (2004). The neuroprotective role of inflammation in nervous system Injuries. *Journal of Neurology*, 251(11) :1304–1316.



- [Cotton *et al.* (2015)] Cotton, F., Kremer, S., Hannoun, S., Vukusic, S., Dousset, V., and Imaging Working Group of the "OFSEP" (2015). OFSEP, a nationwide cohort of people with multiple sclerosis : Consensus minimal MRI protocol. *Journal of Neuroradiology*, 42(3) :133–140.
- [Desikan *et al.* (2006)] Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., and Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3) :968–980.
- [Dhollander *et al.* (2014)] Dhollander, T., Emsell, L., Van Hecke, W., Maes, F., Sunaert, S., and Suetens, P. (2014). Track orientation density imaging (TODI) and track orientation distribution (TOD) based tractography. *NeuroImage*, 94 :312–336.
- [Dijkstra (1959)] Dijkstra, E. W. (1959). A note on two problems in connexion with graphs. *Numerische Mathematik*, 1(1) :269–271.
- [Eguiluz *et al.* (2005)] Eguiluz, V. M., Chialvo, D. R., Cecchi, G. A., Baliki, M., and Apkarian, A. V. (2005). Scale-free brain functional networks. *Physical Review Letters*, 94(1) :1–4.
- [Einstein (1905)] Einstein, A. (1905). Investigations on the Theory of the Brownian Movement.
- [Elshayeb *et al.* (2009)] Elshayeb, M., MacKinnon, M. D., George Dixon, D., and Power, M. (2009). The use of carbon and nitrogen stable isotope analysis to characterize food web changes in aquatic systems for reclamation of oil sands process-affected materials. *Water Quality Research Journal of Canada*, 44(4) :313–322.
- [Ernst *et al.* (1998)] Ernst, T., Chang, L., Walot, I., and Huff, K. (1998). Physiologic MRI of a tumefactive multiple sclerosis lesion. *Neurology*, 51(5) :1486–8.
- [Eyal *et al.* (2012)] Eyal, E., Shapiro-Feinberg, M., Furman-Haran, E., Grobgeld, D., Golan, T., Itzhak, Y., Catane, R., Papa, M., and Degani, H. (2012). Parametric diffusion tensor imaging of the breast. *Investigative radiology*, 47(5) :284–91.
- [Fernando *et al.* (2004)] Fernando, K. T. M., McLean, M. a., Chard, D. T., MacManus, D. G., Dalton, C. M., Miszkiel, K. a., Gordon, R. M., Plant, G. T., Thompson,

- a. J., and Miller, D. H. (2004). Elevated white matter myo-inositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain*, 127(6) :1361–1369.
- [Fick (1855)] Fick, A. (1855). On liquid diffusion. *Journal of Membrane Science*, 100(1) :33–38.
- [Filippi *et al.* (2000)] Filippi, M., Iannucci, G., Cercignani, M., Assunta Rocca, M., Pratesi, A., and Comi, G. (2000). A quantitative study of water diffusion in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter using echo-planar imaging. *Arch Neurol*, 57(7) :1017–1021.
- [Filippi *et al.* (2001)] Filippi, M., Cercignani, M., Inglese, M., and Horsfield, M. (2001). Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology*.
- [Fox *et al.* (2010)] Fox, R. J., Cronin, T., Lin, J., Wang, X., Sakaie, K., Ontaneda, D., Mahmoud, S. Y., Lowe, M. J., and Phillips, M. D. (2010). Measuring Myelin Repair and Axonal Loss with Diffusion Tensor Imaging. *American Journal of Neuroradiology*, pages 85–91.
- [Frahm *et al.* (1987)] Frahm, J., Merboldt, K. D., and Hänicke, W. (1987). Localized proton spectroscopy using stimulated echoes. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 72(3) :502–508.
- [Fromont *et al.* (2012)] Fromont, A., Binquet, C., Sauleau, E., Fournel, I., Despalins, R., Rollot, F., Weill, A., Clerc, L., Bonithon-Kopp, C., and Moreau, T. (2012). National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001-2007). *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(8) :1108–15.
- [Garrison *et al.* (2015)] Garrison, K. A., Scheinost, D., Finn, E. S., Shen, X., and Constable, R. T. (2015). The (in)stability of functional brain network measures across thresholds. *NeuroImage*, 118 :651–661.
- [Gill *et al.* (1990)] Gill, S. S., Thomas, D. G., Van Bruggen, N., Gadian, D. G., Peden, C. J., Bell, J. D., Cox, I. J., Menon, D. K., Iles, R. A., and Bryant, D. J. (1990). Proton MR spectroscopy of intracranial tumours : in vivo and in vitro studies. *Journal of computer assisted tomography*, 14(4) :497–504.
- [Govindaraju *et al.* (2000)] Govindaraju, V., Young, K., and Maudsley, A. A. (2000). Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR Biomed*, 13 :129–153.

- [Graveron-Demilly *et al.* (1993)] Graveron-Demilly, D., Diop, A., Briguet, A., and Fenet, B. (1993). Product-Operator Algebra for Strongly Coupled Spin Systems. *Journal of Magnetic Resonance, Series A*, 101(3) :233–239.
- [Haase *et al.* (1985)] Haase, a., Frahm, J., Hänicke, W., and Matthaei, D. (1985). 1H NMR chemical shift selective (CHESS) imaging. *Physics in medicine and biology*, 30(4) :341–344.
- [Hagmann *et al.* (2008)] Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., Wedeen, V. J., and Sporns, O. (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS biology*, 6(7) :e159.
- [Hahn (1950)] Hahn, E. L. (1950). Spin echoes. *Physical Review*, 80(4) :580–594.
- [Hannoun *et al.* (2012)] Hannoun, S., Bagory, M., Durand-Dubief, F., Ibarrola, D., Comte, J. C., Confavreux, C., Cotton, F., and Sappey-Marinier, D. (2012). Correlation of diffusion and metabolic alterations in different clinical forms of multiple sclerosis. *PLoS ONE*, 7(3) :e32525.
- [Hannoun *et al.* (2015)] Hannoun, S., Roch, J.-A., Durand-Dubief, F., Vukusic, S., Sappey-Marinier, D., Guttmann, C. R. G., and Cotton, F. (2015). Weekly multi-modal MRI follow-up of two multiple sclerosis active lesions presenting a transient decrease in ADC. *Brain and behavior*, 5(2) :e00307.
- [Harrison *et al.* (2011)] Harrison, D. M., Shiee, N., and Bazin, P. (2011). Longitudinal changes in diffusion tensor - based quantitative MRI in multiple sclerosis. pages 179–186.
- [He *et al.* (2007)] He, Y., Chen, Z. J., and Evans, A. C. (2007). Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cerebral Cortex*, 17(10) :2407–2419.
- [He *et al.* (2009)] He, Y., Dagher, A., Chen, Z., Charil, A., Zijdenbos, A., Worsley, K., and Evans, A. (2009). Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load. *Brain*, 132(12) :3366–3379.
- [Inglese and Bester (2011)] Inglese, M. and Bester, M. (2011). Diffusion imaging in multiple sclerosis : research and clinical implications. *NMR Biomed*, 23(7) :865–872.

- 
- [Jenkinson *et al.* (2012)] Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W., and Smith, S. M. (2012). Fsl. *NeuroImage*, 62(2) :782–790.
- [Jensen *et al.* (2005)] Jensen, J. H., Helpert, J. A., Ramani, A., Lu, H., and Kaczynski, K. (2005). Diffusional kurtosis imaging : The quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 53(6) :1432–1440.
- [Johansen-Berg and Behrens (2009)] Johansen-Berg, H. and Behrens, T. E. (2009). *Diffusion MRI : From quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy*.
- [Koch and Laurent (1999)] Koch, C. and Laurent, G. (1999). Complexity and the nervous system. *Science*, 284(April) :96–98.
- [Kurtzke (1980)] Kurtzke, J. (1980). Geographic distribution of multiple sclerosis : An update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol Scand*, 62(2) :65–80.
- [Kurtzke (2000)] Kurtzke, J. F. (2000). Multiple sclerosis in time and space—geographic clues to cause. *Journal of neurovirology*, 6(Suppl 2) :S134–S140.
- [Kuznetsova *et al.* (2016)] Kuznetsova, A., Bruun Brockhoff, P., and Haubo Bojesen Christensen, R. (2016). lmerTest : Tests in Linear Mixed Effects Models Title.
- [Latora and Marchiori (2001)] Latora, V. and Marchiori, M. (2001). Efficient behavior of small-world networks. *Physical review letters*, 87(19) :198701.
- [Lee *et al.* (2013)] Lee, M. H., Smyser, C. D., and Shimony, J. S. (2013). Resting-state fMRI : a review of methods and clinical applications. *AJNR Am J Neuro-radiol*, 34(10) :1866–1872.
- [Lee and Kim (2015)] Lee, Y. and Kim, H. (2015). Assessment of diffusion tensor MR imaging (DTI) in liver fibrosis with minimal confounding effect of hepatic steatosis. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(4) :1602–1608.
- [Li *et al.* (2013)] Li, Y., Jewells, V., Kim, M., Chen, Y., Moon, A., Armao, D., Troiani, L., Markovic-Plese, S., Lin, W., and Shen, D. (2013). Diffusion tensor imaging based network analysis detects alterations of neuroconnectivity in patients with clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Human brain mapping*, 34(12) :3376–91.

- [Liu *et al.* (2007)] Liu, Y., D'Arceuil, H. E., Westmoreland, S., He, J., Duggan, M., Gonzalez, R. G., Pryor, J., and De Crespigny, A. J. (2007). Serial diffusion tensor MRI after transient and permanent cerebral ischemia in nonhuman primates. *Stroke*, 38(1) :138–145.
- [Liu *et al.* (2012)] Liu, Y., Mitchell, P. J., Kilpatrick, T. J., Stein, M. S., Harrison, L. C., Baker, J., Ditchfield, M., Li, K., Egan, G. F., Butzkueven, H., and Kolbe, S. C. (2012). Diffusion tensor imaging of acute inflammatory lesion evolution in multiple sclerosis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 19(12) :1689–94.
- [Llufriu *et al.* (2014)] Llufriu, S., Kornak, J., Ratiney, H., Oh, J., Brenneman, D., Cree, B. a., Sampat, M., Hauser, S. L., Nelson, S. J., and Pelletier, D. (2014). Magnetic Resonance Spectroscopy Markers of Disease Progression in Multiple Sclerosis. *JAMA neurology*, 06519(7) :1–8.
- [Lublin *et al.* (2014)] Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos, L., Kieseier, B. C., Lincoln, J. A., Lubetzki, C., Miller, A. E., Montalban, X., O'Connor, P. W., Petkau, J., Pozzilli, C., Rudick, R. A., Sormani, M. P., Stüve, O., Waubant, E., and Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis : The 2013 revisions. *Neurology*, 83(3) :278–286.
- [Lublin and Reingold (1996)] Lublin, F. D. and Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*, 46 :907–912.
- [Mandelstam *et al.* (1998)] Mandelstam, V., Taylor, H., and Shaka, A. (1998). Application of the filter diagonalization method to one- and two-dimensional NMR spectra. *Journal of magnetic resonance (San Diego, Calif. : 1997)*, 133(2) :304–12.
- [McDonald *et al.* (2001)] McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Paty, D. W., Polman, C. H., Reingold, S. C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., Van Den Noort, S., Weinshenker, B. Y., and Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, 50(1) :121–127.

- [Meyer *et al.* (1988)] Meyer, R. A., Fisher, M. J., Nelson, S. J., and Brown, T. R. (1988). Evaluation of manual methods for integration of in vivo phosphorus NMR spectra. *NMR in Biomedicine*, 1(3) :131–135.
- [Modat *et al.* (2010)] Modat, M., Ridgway, G. R., Taylor, Z. A., Lehmann, M., Barnes, J., Hawkes, D. J., Fox, N. C., and Ourselin, S. (2010). Fast free-form deformation using graphics processing units. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 98(3) :278–284.
- [Murakami *et al.* (2007)] Murakami, R., Sugahara, T., Nakamura, H., Hirai, T., Kitajima, M., Hayashida, Y., Baba, Y., Oya, N., Kuratsu, J.-i., and Yamashita, Y. (2007). Malignant supratentorial astrocytoma treated with postoperative radiation therapy : prognostic value of pretreatment quantitative diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*, 243(2) :493–499.
- [Muthuraman *et al.* (2016)] Muthuraman, M., Fleischer, V., Kolber, P., Luessi, F., Zipp, F., and Groppa, S. (2016). Structural brain network characteristics can differentiate CIS from early RRMS. *Frontiers in Neuroscience*, 10(FEB) :1–12.
- [Neil *et al.* (1998)] Neil, J. J., Shiran, S. I., McKinstry, R. C., Schefft, G. L., Snyder, a. Z., Almlı, C. R., Akbudak, E., Aronovitz, J. a., Miller, J. P., Lee, B. C., and Conturo, T. E. (1998). Normal brain in human newborns : apparent diffusion coefficient and diffusion anisotropy measured by using diffusion tensor MR imaging. *Radiology*, 209(1) :57–66.
- [Newman (2002)] Newman, M. E. J. (2002). Assortative Mixing in Networks. *Physical Review Letters*, 89(20) :208701.
- [Newman (2003)] Newman, M. E. J. (2003). The structure and function of complex networks. *Siam Review*, 45(2) :167–256.
- [Newman (2006)] Newman, M. E. J. (2006). Modularity and community structure in networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(23) :8577–8582.
- [Ni *et al.* (2006)] Ni, H., Kavcic, V., Zhu, T., Ekholm, S., and Zhong, J. (2006). Effects of number of diffusion gradient directions on derived diffusion tensor imaging indices in human brain. *American Journal of Neuroradiology*, 27 :1776–1781.
- [Nigro *et al.* (2015)] Nigro, S., Passamonti, L., Riccelli, R., Toschi, N., Rocca, F., Valentino, P., Nisticò, R., Fera, F., and Quattrone, A. (2015). Structural 'connectomic' alterations in the limbic system of multiple sclerosis patients with major

- depression. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(8) :1003–12.
- [Nucifora *et al.* (2007)] Nucifora, P. G. P., Verma, R., Lee, S.-k., and Melhem, E. R. (2007). Diffusion-Tensor MR Imaging. 245(2) :367–384.
- [Ontaneda *et al.* (2014)] Ontaneda, D., Sakaie, K., Lin, J., Wang, X., Lowe, M. J., Phillips, M. D., and Fox, R. J. (2014). Identifying the start of multiple sclerosis injury : a serial DTI study. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, 24(6) :569–76.
- [Ontaneda *et al.* (2016)] Ontaneda, D., Sakaie, K., Lin, J., Wang, X.-F., Lowe, M. J., Phillips, M. D., and Fox, R. J. (2016). Measuring Brain Tissue Integrity during 4 Years Using Diffusion Tensor Imaging. *AJNR. American journal of neuroradiology*, pages 31–38.
- [Ouallet and Brochet (2004)] Ouallet, J.-C. and Brochet, B. (2004). Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurologie*, 1 :415–457.
- [Ourselin *et al.* (2001)] Ourselin, S., Roche, A., Subsol, G., Pennec, X., and Ayache, N. (2001). Reconstructing a 3D structure from serial histological sections. *Image and Vision Computing*, 19(1-2) :25–31.
- [Polman *et al.* (2005)] Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Metz, L. M., McFarland, H. F., O'Connor, P. W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Weinshenker, B. G., and Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2005 Revisions to the "McDonald Criteria".
- [Polman *et al.* (2011)] Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., and Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2) :292–302.
- [Pouillet *et al.* (2007)] Pouillet, J.-b., Sima, D. M., Simonetti, A. W., De Neuter, B., Vanhamme, L., Lemmerling, P., Van Huffel, S., Neuter, B. D., and Vanhamme, L. (2007). An automated quantitation of short echo time MRS spectra in an open source software environment : AQSES. *NMR in biomedicine*, 20(5) :493–504.



- 
- [Pouillet *et al.* (2008)] Pouillet, J. B., Sima, D. M., and Van Huffel, S. (2008). MRS signal quantitation : A review of time- and frequency-domain methods. *Journal of Magnetic Resonance*, 195(2) :134–144.
- [Provencher (1993)] Provencher, S. W. (1993). Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magnetic Resonance in Medicine*, 30(6) :672–9.
- [Radbruch (2016)] Radbruch, A. (2016). Are some agents less likely to deposit gadolinium in the brain? *Magnetic Resonance Imaging*.
- [Rashid *et al.* (2008)] Rashid, W., Hadjiprocopis, A., Davies, G., Griffin, C., Chard, D., Tiberio, M., Altmann, D., Wheeler-Kingshott, C., Tozer, D., Thompson, A., and Miller, D. H. (2008). Longitudinal evaluation of clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis with diffusion tensor imaging. *Journal of Neurology*, 255(3) :390–397.
- [Ratiney *et al.* (2005)] Ratiney, H., Sdika, M., Coenradie, Y., Cavassila, S., van Ormondt, D., and Graveron-Demilly, D. (2005). Time-domain semi-parametric estimation based on a metabolite basis set. *NMR in Biomedicine*, 18(1) :1–13.
- [Reuter *et al.* (2012)] Reuter, M., Schmansky, N. J., Rosas, H. D., and Fischl, B. (2012). Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage*, 61(4) :1402–1418.
- [Richiardi *et al.* (2012)] Richiardi, J., Gschwind, M., Simioni, S., Annoni, J.-M., Greco, B., Hagmann, P., Schlupe, M., Vuilleumier, P., and Van De Ville, D. (2012). Classifying minimally disabled multiple sclerosis patients from resting state functional connectivity. *NeuroImage*, 62(3) :2021–33.
- [Rocca *et al.* (2013)] Rocca, M. A., Messina, R., and Filippi, M. (2013). Multiple sclerosis imaging : Recent advances. *Journal of Neurology*, 260(3) :929–935.
- [Romascano *et al.* (2015)] Romascano, D., Meskaldji, D. E., Bonnier, G., Simioni, S., Rotzinger, D., Lin, Y. C., Menegaz, G., Roche, A., Schlupe, M., Pasquier, R. D., Richiardi, J., Van De Ville, D., Daducci, A., Sumpf, T., Fraham, J., Thiran, J. P., Krueger, G., and Granziera, C. (2015). Multicontrast connectometry : A new tool to assess cerebellum alterations in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Human Brain Mapping*, 36(4) :1609–1619.



- [Rovira *et al.* (2013)] Rovira, A., Auger, C., and Alonso, J. (2013). Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 6(5) :298–310.
- [Rubinov and Sporns (2010)] Rubinov, M. and Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity : Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3) :1059–1069.
- [Sajja *et al.* (2009)] Sajja, B. R., Wolinsky, J. S., and Narayana, P. a. (2009). Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*, 19(1) :45–58.
- [Sandgren *et al.* (2004)] Sandgren, N., Selén, Y., Stoica, P., and Li, J. (2004). Parametric methods for frequency-selective MR spectroscopy - A review. *Journal of Magnetic Resonance*, 168(2) :259–272.
- [Shonk *et al.* (1995)] Shonk, T. K., Moats, R. A., Gifford, P., Michaelis, T., Mandigo, J. C., Izumi, J., and Ross, B. D. (1995). Probable Alzheimer disease : diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology*, 195(1) :65–72.
- [Shu *et al.* (2011)] Shu, N., Liu, Y., Li, K., Duan, Y., Wang, J., Yu, C., Dong, H., Ye, J., and He, Y. (2011). Diffusion Tensor Tractography Reveals Disrupted Topological Efficiency in White Matter Structural Networks in Multiple Sclerosis. *Cerebral Cortex*, 21(11) :2565–2577.
- [Simmons *et al.* (1991)] Simmons, M. L., Frondoza, C. G., and Coyle, J. T. (1991). Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies. *Neuroscience*, 45(1) :37–45.
- [Simpson *et al.* (2013)] Simpson, S. L., Bowman, F. D., and Laurienti, P. J. (2013). Analyzing complex functional brain networks : Fusing statistics and network science to understand the brain. *Statistics Surveys*, 7 :1–36.
- [Skudlarski *et al.* (2008)] Skudlarski, P., Jagannathan, K., Calhoun, V. D., Hampson, M., Skudlarska, B. A., and Pearlson, G. (2008). Measuring brain connectivity : Diffusion tensor imaging validates resting state temporal correlations. *NeuroImage*, 43(3) :554–561.
- [Smith *et al.* (1994)] Smith, S., Levante, T., Meier, B., and Ernst, R. (1994). Computer Simulations in Magnetic Resonance. An Object-Oriented Programming Approach. *Journal of Magnetic Resonance*, 106(1) :75–105.

- [Smith *et al.* (2012)] Smith, R. E., Tournier, J. D., Calamante, F., and Connelly, A. (2012). Anatomically-constrained tractography : Improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of anatomical information. *NeuroImage*, 62(3) :1924–1938.
- [Srinivasan *et al.* (2005)] Srinivasan, R., Sailasuta, N., Hurd, R., Nelson, S., and Pelletier, D. (2005). Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *Brain*, 128(5) :1016–1025.
- [Starčuk *et al.* (2009)] Starčuk, Z., Starčuková, J., Štrbák, O., and Graveron-Demilly, D. (2009). Simulation of coupled-spin systems in the steady-state free-precession acquisition mode for fast magnetic resonance (MR) spectroscopic imaging. *Measurement Science and Technology*, 20(10) :104033.
- [Stefan *et al.* (2009)] Stefan, D., Cesare, F. D., Andrasescu, a., Popa, E., Lazariev, a., Vescovo, E., Strbak, O., Williams, S., Starcuk, Z., Cabanas, M., van Ormondt, D., and Graveron-Demilly, D. (2009). Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals : the jMRUI software package. *Measurement Science and Technology*, 20(10) :104035.
- [Stejskal and Tanner (1965)] Stejskal, E. O. and Tanner, J. E. (1965). Spin Diffusion Measurements : Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics*, 42(1) :288.
- [Stoica *et al.* (2003)] Stoica, P., Sandgren, N., Selén, Y., Vanhamme, L., and Van Huffel, S. (2003). Frequency-domain method based on the singular value decomposition for frequency-selective NMR spectroscopy. *Journal of Magnetic Resonance*, 165(1) :80–88.
- [Sá (2012)] Sá, M. J. (2012). Physiopathology of symptoms and signs in multiple sclerosis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 70(9) :733–40.
- [Tartaglia *et al.* (2002)] Tartaglia, M. C., Narayanan, S., De Stefano, N., Arnaoutelis, R., Antel, S. B., Francis, S. J., Santos, a. C., Lapierre, Y., and Arnold, D. L. (2002). Choline is increased in pre-lesional normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 249(10) :1382–1390.
- [Tomczak and Djermoune (2002)] Tomczak, M. and Djermoune, E. H. (2002). A subband ARMA modeling approach to high-resolution NMR spectroscopy. *Journal of Magnetic Resonance*, 158(1-2) :86–98.

- [Tournier *et al.* (2004)] Tournier, J. D., Calamante, F., Gadian, D. G., and Connelly, A. (2004). Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *NeuroImage*, 23(3) :1176–1185.
- [Tournier *et al.* (2007)] Tournier, J.-D., Calamante, F., and Connelly, A. (2007). Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI : Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage*, 35(4) :1459–1472.
- [Tournier *et al.* (2012)] Tournier, J. D., Calamante, F., and Connelly, A. (2012). MRtrix : Diffusion tractography in crossing fiber regions. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 22(1) :53–66.
- [Tournier *et al.* (2013)] Tournier, J. D., Calamante, F., and Connelly, A. (2013). Determination of the appropriate b value and number of gradient directions for high-angular-resolution diffusion-weighted imaging. *NMR in Biomedicine*, 26(12) :1775–1786.
- [Trebst *et al.* (2008)] Trebst, C., König, F., Ransohoff, R., Brück, W., and Stangel, M. (2008). CCR5 expression on macrophages/microglia is associated with early remyelination in multiple sclerosis lesions. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(6) :728–733.
- [Tuch (2004)] Tuch, D. S. (2004). Q-ball imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 52(6) :1358–1372.
- [Tuch *et al.* (2002)] Tuch, D. S., Reese, T. G., Wiegell, M. R., Makris, N., Belliveau, J. W., and Van Wedeen, J. (2002). High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magnetic Resonance in Medicine*, 48(4) :577–582.
- [Vanhamme *et al.* (1997)] Vanhamme, L., van den Boogaart A, and Van Huffel S (1997). Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *Journal of Magnetic Resonance*, 129(1) :35–43.
- [Varentsova *et al.* (2014)] Varentsova, A., Zhang, S., and Arfanakis, K. (2014). Development of a high angular resolution diffusion imaging human brain template. *NeuroImage*, 91 :177–186.

- [Veraart *et al.* (2015)] Veraart, J., Fieremans, E., and Novikov, D. S. (2015). Diffusion MRI noise mapping using random matrix theory. *Magnetic Resonance in Medicine*, 76(5) :1582–1593.
- [Veraart *et al.* (2016)] Veraart, J., Novikov, D. S., Christiaens, D., Ades-aron, B., Sijbers, J., and Fieremans, E. (2016). Denoising of diffusion MRI using random matrix theory. *NeuroImage*, 142 :394–406.
- [Vrenken *et al.* (2005)] Vrenken, H., Barkhof, F., Uitdehaag, B. M. J., Castelijns, J. a., Polman, C. H., and Pouwels, P. J. W. (2005). MR spectroscopic evidence for glial increase but not for neuro-axonal damage in MS normal-appearing white matter. *Magnetic Resonance in Medicine*, 53(2) :256–266.
- [Watts and Strogatz (1998)] Watts, D. J. and Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393(6684) :440–442.
- [Zaaraoui *et al.* (2010)] Zaaraoui, W., Rico, A., Audoin, B., Reuter, F., Malikova, I., Soulier, E., Viout, P., Le Fur, Y., Confort-Gouny, S., Cozzone, P. J., Pelletier, J., and Ranjeva, J.-P. (2010). Unfolding the long-term pathophysiological processes following an acute inflammatory demyelinating lesion of multiple sclerosis. *Magnetic resonance imaging*, 28(4) :477–86.
- [Zalesky *et al.* (2010)] Zalesky, A., Fornito, A., Harding, I. H., Cocchi, L., Yücel, M., Pantelis, C., and Bullmore, E. T. (2010). Whole-brain anatomical networks : Does the choice of nodes matter? *NeuroImage*, 50(3) :970–983.
- [Zhang *et al.* (2012)] Zhang, H., Schneider, T., Wheeler-Kingshott, C. A., and Alexander, D. C. (2012). NODDI : Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *NeuroImage*, 61(4) :1000–1016.
- [Zhou *et al.* (2010)] Zhou, F., Shiroishi, M., Gong, H., and Zee, C. S. (2010). Multiple sclerosis : Hyperintense lesions in the brain on T1-weighted MR images assessed by diffusion tensor imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 31(4) :789–795.
- [van Gelderen *et al.* (1994)] van Gelderen, P., de Vleeschouwer, M. H., DesPres, D., Pekar, J., van Zijl, P. C., and Moonen, C. T. (1994). Water diffusion and acute stroke. *Magnetic Resonance in Medicine*, 31(2) :154–63.
- [van der Veen *et al.* (1988)] van der Veen, J. W. C., de Beer, R., Luyten, P. R., and van Ormondt, D. (1988). Accurate quantification of in vivo <sup>31</sup>P NMR signals

using the variable projection method and prior knowledge. *Magnetic Resonance in Medicine*, 6(1) :92–98.

[R Development Core Team (2015)] R Development Core Team (2015). R : A Language and Environment for Statistical Computing.

[Van Hecke *et al.* (2009)] Van Hecke, W., Sijbers, J., De Backer, S., Poot, D., Parizel, P. M., and Leemans, A. (2009). On the construction of a ground truth framework for evaluating voxel-based diffusion tensor MRI analysis methods. *NeuroImage*, 46(3) :692–707.

## Annexe

---

# Résultats des Comparaisons des Métriques de Diffusion dans les Faisceaux de Substance Blanche Entre les Différentes Formes de SEP

---

## Comparaison Entre les Sujets Contrôles et les Patients RR

	G/D	RR-HC			
		FA	AD	RD	MD
CC1	-	-0,047 *	0,119 *	-	0,127 *
CC2	-	-0,070 *	-	-	-
CC3	-	-	-	-	-
CC4	-	-0,072 *	-	-	-
CC5	-	-	-	-	-
CC Total	-	-0,059 *	-	-	-
Fmajor	-	-0,081 *	-	-	-
Fminor	-	-	0,075 **	-	0,072 *
Fornix	-	-0,088 **	0,662 ***	-	0,705 ***
Cing	Gauche	-0,066 *	-	-	-
	Droite	-	-	-	-
Cing2	Gauche	-	-	-	-
	Droite	-	0,081 *	0,093 *	0,089 *
CST	Gauche	-0,026 *	-	-	-
	Droite	-	-	-	-
IFO	Gauche	-	0,060 *	-	-
	Droite	-	-	-	0,050 *
ILF	Gauche	-	0,072 *	-	-
	Droite	-	0,088 **	0,059 *	0,069 **
SLF	Gauche	-	0,069 *	-	-
	Droite	-	-	-	-
Unc	Gauche	-	-	-	-
	Droite	-	0,058 *	-	-

TABLE 1 – Différences des moyennes des métriques de diffusion (FA, AD, RD et MD), mesurées dans les différents faisceaux de substance blanche chez les sujets contrôles et les patients RR. Les niveaux de significativité, estimés à l'aide d'un test d'analyse de variance (ANOVA) et d'un test post-Hoc de Tukey, sont également rapportés (- :  $p > 0,05$ ; \* :  $p < 0,05$ ; \*\* :  $p < 0,01$ ; \*\*\* :  $p < 0,001$ ).

## Comparaison Entre les Sujets Contrôles et les Patients PP

	G/D	PP-HC			
		FA	AD	RD	MD
CC1	-	-0,108 ***	0,227 ***	0,319 ***	0,289 ***
CC2	-	-0,146 ***	0,312 ***	0,459 ***	0,410 ***
CC3	-	-0,136 ***	0,318 ***	0,442 ***	0,400 ***
CC4	-	-0,162 ***	0,322 ***	0,496 ***	0,438 ***
CC5	-	-0,146 ***	0,339 ***	0,430 ***	0,400 ***
CC Total	-	-0,138 ***	0,302 ***	0,419 ***	0,380 ***
Fmajor	-	-0,179 ***	0,313 ***	0,454 ***	0,407 ***
Fminor	-	-0,082 ***	0,068 *	0,142 ***	0,118 ***
Fornix	-	-0,136 ***	0,720 ***	0,925 ***	0,857 ***
Cing	Gauche	-0,084 **	-	0,156 **	0,130 *
	Droite	-0,076 **	0,134 *	0,182 ***	0,166 **
Cing2	Gauche	-0,051 *	0,074 *	0,117 **	0,102 **
	Droite	-0,069 **	-	0,125 **	0,104 *
CST	Gauche	-0,039 **	-	0,057 *	-
	Droite	-0,023 *	-	-	-
IFO	Gauche	-0,062 ***	0,102 ***	0,146 ***	0,131 ***
	Droite	-0,050 *	0,051 *	0,090 ***	0,077 ***
ILF	Gauche	-0,058 ***	0,127 ***	0,147 ***	0,140 ***
	Droite	-0,050 **	0,081 *	0,101 ***	0,094 ***
SLF	Gauche	-	0,079 *	-	0,074 *
	Droite	-0,041 **	-	0,065 **	0,054 **
Unc	Gauche	-0,057 **	0,090 **	0,121 ***	0,111 ***
	Droite	-	0,057 *	0,082 *	0,073 *

TABLE 2 – Différences des moyennes des métriques de diffusion (FA, AD, RD et MD), mesurées dans les différents faisceaux de substance blanche chez les sujets contrôles et les patients PP. Les niveaux de significativité, estimés à l'aide d'un test d'analyse de variance (ANOVA) et d'un test post-Hoc de Tukey, sont également rapportés (- :  $p > 0,05$ ; \* :  $p < 0,05$ ; \*\* :  $p < 0,01$ ; \*\*\* :  $p < 0,001$ ).



## Comparaison Entre les Patients RR et les Patients PP

	G/D	RR-PP			
		FA	AD	RD	MD
CC1	-	0,061 **	-	-0,189 **	-0,162 *
CC2	-	0,076 *	-0,211 *	-0,314 *	-0,280 *
CC3	-	0,083 *	-0,251 *	-0,344 *	-0,313 *
CC4	-	0,090 *	-0,247 **	-0,363 **	-0,324 **
CC5	-	0,086 **	-0,206 **	-0,295 **	-0,265 **
CC Total	-	0,079 **	-0,194 **	-0,287 **	-0,256 **
Fmajor	-	0,097 *	-0,203 **	-0,306 **	-0,271 **
Fminor	-	0,049 **	-	-	-
Fornix	-	-	-	-	-
Cing	Gauche	-	-	-	-
	Droite	-	-	-0,124 *	-
Cing2	Gauche	-	-	-	-
	Droite	-	-	-	-
CST	Gauche	-	-	-	-
	Droite	-	-	-	-
IFO	Gauche	0,044 *	-	-0,091 **	-0,075 *
	Droite	-	-	-	-
ILF	Gauche	0,040 *	-	-0,088 *	-0,077 *
	Droite	-	-	-	-
SLF	Gauche	-	-	-	-
	Droite	-	-	-	-
Unc	Gauche	-	-	-	-
	Droite	-	-	-	-

TABLE 3 – Différences des moyennes des métriques de diffusion (FA, AD, RD et MD), mesurées dans les différents faisceaux de substance blanche chez les patients RR et les PP. Les niveaux de significativité, estimés à l'aide d'un test d'analyse de variance (ANOVA) et d'un test post-Hoc de Tukey, sont également rapportés (- :  $p > 0,05$ ; \* :  $p < 0,05$ ; \*\* :  $p < 0,01$ ; \*\*\* :  $p < 0,001$ ).

## Comparaison Entre les Patients RR et les Patients SP

	G/D	SP-RR			
		FA	AD	RD	MD
CC1	-	-0,077 ***	0,118 *	0,209 ***	0,178 **
CC2	-	-0,086 **	0,161 *	0,275 *	0,237 *
CC3	-	-0,082 *	0,221 *	0,312 *	0,282 *
CC4	-	-0,078 *	0,206 *	0,294 *	0,264 *
CC5	-	-0,089 **	0,187 **	0,263 **	0,238 **
CC Total	-	-0,083 ***	0,172 **	0,261 **	0,232 **
Fmajor	-	-0,102 **	0,209 **	0,292 **	0,264 **
Fminor	-	-0,068 ***	-	0,118 ***	0,089 **
Fornix	-	-	-	-	-
Cing	Gauche	-	-	-	-
	Droite	-0,057 *	-	-	-
Cing2	Gauche	-0,040 *	-	0,075 *	-
	Droite	-0,060 *	-	0,128 **	0,104 **
CST	Gauche	-0,025 *	-	0,050 *	-
	Droite	-0,031 ***	-	0,054 ***	0,046 **
IFO	Gauche	-0,050 **	-	0,086 **	0,065 *
	Droite	-0,055 ***	-	0,085 ***	0,063 **
ILF	Gauche	-0,037 *	-	0,078 *	0,066 *
	Droite	-0,053 ***	-	0,091 ***	0,074 **
SLF	Gauche	-	-	-	-
	Droite	-0,031 *	-	0,058 **	0,049 **
Unc	Gauche	-	-	-	-
	Droite	-0,052 *	-	0,074 *	-

TABLE 4 – Différences des moyennes des métriques de diffusion (FA, AD, RD et MD), mesurées dans les différents faisceaux de substance blanche chez les patients RR et les patients SP. Les niveaux de significativité, estimés à l'aide d'un test d'analyse de variance (ANOVA) et d'un test post-Hoc de Tukey, sont également rapportés (- :  $p > 0,05$ ; \* :  $p < 0,05$ ; \*\* :  $p < 0,01$ ; \*\*\* :  $p < 0,001$ ).



# *Curriculum Vitae*



# KOCEVAR Gabriel

Né le 23 Juin 1989 à Thionville

Téléphone : 06 80 74 79 87

Nationalité : Française

Mail : kocevar.gabriel@gmail.com

Adresse : 3 rue Jean de Tournes - 69002 Lyon

## Formation :

Doctorat	<b>Ingénierie Biomédicale</b> Université Claude Bernard Lyon 1 Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences Santé CREATIS UMR 5220 CNRS-U1206 INSERM	<b>2013-2017</b>
Master 2	<b>Ingénierie pour la Santé et le Médicament</b> Parcours Imagerie et Instrumentation Médicale Université Claude Bernard Lyon 1 - Polytech LYON Co-habilité avec l'École Centrale de Lyon	<b>2012-2013</b>
Master 1	<b>Sciences Physiques et Matériaux</b> Parcours Physique Théorique Université de Lorraine	<b>2011-2012</b>
Licence	<b>Physique Chimie</b> Parcours Physique Fondamentale Université de Metz	<b>2009-2011</b>
PCEM1	Reçu collé Faculté de Médecine - Université de Nancy	<b>2007-2009</b>
Baccalauréat	<b>Général Série Scientifique</b> Spécialité Mathématiques Académie de Metz - Nancy	<b>2007</b>

## Expérience de Recherche :

- **Thèse de Doctorat** **2013-2016**  
*Développement de Méthodes d'IRM Avancées pour l'Étude Longitudinale de la Sclérose en Plaques*  
Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences Santé  
Laboratoire CREATIS UMR CNRS 5220 INSERM 1206  
Université Claude Bernard Lyon 1  
Superviseur : Dr. D. SAPPEY-MARINIER.  
Comité de suivi de thèse : Pr. S. Vukusic, Pr. L. Boussel

- **Stage de Master 2 :** *Avril à Juin 2013*  
*Recalage de Données de Spectroscopie RMN et d'IRM de Diffusion dans une Etude de Suivi Longitudinal de Patients Atteints de Sclérose en Plaques.*  
Laboratoire CREATIS UMR CNRS 5220 INSERM 1206  
Université Claude Bernard Lyon 1  
Superviseur : Dr. D. SAPPEY-MARINIER.
- **Stage de Master 1 :** *Février à Juillet 2013*  
*Étude des membranes Biologiques sous confinement.*  
Laboratoire BioPhysStat - Université de Lorraine  
Superviseur : Dr. M-M. MÜLLER

**Expérience d'Enseignement :**

- **Bases de Physique pour les SVT** *2013 - 2016*  
Licence 1 - Sciences de la Vie  
Chargé de travaux dirigés et de travaux pratiques
- **Culture Numérique** *Automne 2015*  
Chargé de travaux dirigés
- **Génie Électrique et Procédés** *2013 - 2015*  
Licence 1 - Electronique énergie électrique automatique  
Chargé de travaux pratiques

**Compétences :**

Traitement d'images médicales RMN

Bon niveau de programmation (Shell, Matlab, R, Python et C)

Maîtrise des outils bureautiques (Office, L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X)

Langues : Français (langue maternelle), Anglais (niveau B2), Allemand (niveau B2)

**Autre :**

Représentant des doctorants auprès du conseil scientifique de l'École Doctorale Interdisciplinaire Sciences Santé (EDISS) d'Octobre 2013 à Septembre 2016.

Membre du comité d'organisation de la Journée scientifique de l'ÉDISS.

# Publications et Communications

## Publications

- "Graph Theory-Based Brain Connectivity for Automatic Classification of Multiple Sclerosis Clinical Courses."  
**Kocevar Gabriel**, Stamile Claudio, Hannoun Salem, Cotton François, Vukusic Sandra, Durand-Dubief Françoise, Sappey-Marinier Dominique  
Frontiers in Neurosciences 2016 10 :478
- "Weekly follow up of acute lesions in three early multiple sclerosis patients using MR spectroscopy and diffusion."  
**Kocevar Gabriel**, Stamile Claudio, Hannoun Salem, Roch Jean-Amédée, Durand-Dubief Françoise, Vukusic Sandra, Cotton François, Sappey-Marinier Dominique  
Journal of Neuroradiology, 2016 (En révision)
- "A Sensitive and Automatic White Matter Fiber Tracts Model for Longitudinal Analysis of Diffusion Tensor Images in Multiple Sclerosis."  
Stamile Claudio, **Kocevar Gabriel**, Cotton François, Durand-Dubief Françoise, Hannoun Salem, Frindel Carole, Rousseau David, Sappey-Marinier Dominique  
PlosOne, 2016 11(5) : e0156405.
- "Multi-Parametric Non-Negative Matrix Factorization for Longitudinal Variations Detection in WhiteMatter Fiber-Bundles."  
Stamile Claudio, **Kocevar Gabriel**, Cotton François, Maes Frederik, Sappey-Marinier Dominique, Van Huffel Sabine  
Journal of Biomedical and Health Informatics, 2016 Aug 3



- "Hemispheric Differences of White Matter Microstructure in two Profiles of High Potential Children : A Track Based Spatial Statistics Study"  
Nusbaum Fany, Hannoun Salem, **Kocevar Gabriel**, Stamile Claudio, Fournieret Pierre, Revol Olivier, Sappey-Marinier Dominique  
Frontiers in Neurosciences (En révision)
- "Intracellular Phosphate Dynamics in Muscle Measured by Magnetic Resonance Spectroscopy during Hemodialysis."  
Lemoine Sandrine, Fournier Thomas, **Kocevar Gabriel**, Belloi Amélie, Normand Gabrielle, Ibarrola Danielle, Sappey-Marinier Dominique, Juillard Laurent  
Journal of the American Society of Nephrology, 2016 Jul ;27(7) : 2062-8
- "La lésion fonctionnelle dans la conversion hystérique : des aliénistes à l'imagerie cérébrale."  
Luauté Jacques, Saladini Olivier, Cojan Yann, **Kocevar Gabriel**, Sappey-Marinier Dominique, Luauté Jean-Pierre  
Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique, 2015 173(3) : 267-274
- "Quantitative longitudinal imaging of activated microglia as a marker of inflammation in the pilocarpine rat model of epilepsy using [11C]-(R)-PK11195 PET and MRI."  
Njiwa Josianne, Costes Nicolas, Bouillot Caroline, Bouvard Sandrine, Fieux Sylvain, Becker Guillaume, Levigoureux Elise, **Kocevar Gabriel**, Stamile Claudio, Langlois Jean-Baptiste, Bolbos Radu, Bonnet Chantal, Bezin Laurent, Zimmer Luc, Hammers Alexander  
Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2016 Jul 5
- "Multi-atlas label propagation for accurate anatomical segmentation of rat brain images and quantification of MRI changes in a pilocarpine model of epilepsy."  
Njiwa Josianne, Heckemann Rolf, Bouvard Sandrine, Bouillot Caroline, **Kocevar Gabriel**, Stamile Claudio, Langlois Jean-Baptiste, Bolbos Radu, Bonnet Chantal, Costes Nicolas, Bezin Laurent, Hammers Alexander  
En Préparation

- "Cerebellar Peduncle Damage in Multiple Sclerosis : Evidence for Axonal Damage in the Absence of T2-Lesions."  
Hannoun Salem, Sappey-Marinier Dominique, Durand-Dubief Françoise, Cavallari Michelle, Stamile Claudio, **Kocevar Gabriel**, Cotton François, Guttmann Charles RG  
En Preparation

## Communications orales

### ARSEP MRI Workshop 2017 - Paris

- "Graph-Theory Based Classification of Multiple Sclerosis Clinical Courses."  
**Kocevar Gabriel**, Stamile Claudio, Hannoun Salem, Cotton François, Vukusic Sandra, Durand-Dubief Françoise, Sappey-Marinier Dominique

### GRETSI 2015 - Lyon

- "A Random Forest Based Method for classification of White Matter Fiber-Bundles in Multiple Sclerosis."  
Stamile Claudio, **Kocevar Gabriel**, Hannoun Salem, Frindel Carole, Cotton François, Durand-Dubief Françoise, Rousseau David, Sappey-Marinier Dominique

### SFRMBM 2015 - Grenoble

- "Caractérisation de la connectivité structurelle cérébrale par la théorie des graphes dans différentes formes cliniques de Sclérose en Plaques."  
**Kocevar Gabriel**, Stamile Claudio, Hannoun Salem, Cotton François, Durand-Dubief Françoise, Sappey-Marinier Dominique
- "Classification des différentes formes cliniques de Sclérose en Plaques basée sur l'Analyse des Faisceaux de Substance Blanche."  
Stamile Claudio, **Kocevar Gabriel**, Durand-Dubief Françoise, Cotton François, Frindel Carole, Hannoun Salem, Sappey-Marinier Dominique

## Communications affichées

### ARSEP 2016 - Paris

- "Classification of Multiple Sclerosis Clinical Forms Using Structural Connectome."  
**Kocevar Gabriel**, Stamile Claudio, Hannoun Salem, Cotton François, Vukusic Sandra, Durand-Dubief Françoise, Sappey-Marinière Dominique

### ESMRMB 2015 - Edinburgh

- "Characterization of Brain Structural Connectivity in Different Clinical Forms of Multiple Sclerosis Patients."  
**Kocevar Gabriel**, Stamile Claudio, Hannoun Salem, Cotton François, Durand-Dubief Françoise, Sappey-Marinière Dominique
- "Classification of Multiple Sclerosis Clinical Forms Using DTI Fiber-Bundles Information."  
Stamile Claudio, **Kocevar Gabriel**, Durand-Dubief Françoise, Cotton François, Frindel Carole, Hannoun Salem, Sappey-Marinière Dominique

### GRETSI 2015 - Lyon

- "Connectivité structurelle par Graphes : Application à la Sclérose en Plaques."  
**Kocevar Gabriel**, Stamile Claudio, Hannoun Salem, Cotton François, Durand-Dubief Françoise, Rousseau David, Sappey-Marinière Dominique

### SFRMBM 2015 - Grenoble

- "Le Myo-Inositol, un marqueur métabolique de l'évolution rapide des lésions de Sclérose en Plaques."  
**Kocevar Gabriel**, Stamile Claudio, Hannoun Salem, Durand-Dubief Françoise, Cotton François, Sappey-Marinière Dominique
- "Détection des changements longitudinaux rapides chez les patients SEP par une modélisation des faisceaux de substance blanche."

Stamile Claudio, **Kocevar Gabriel**, Cotton François, Durand-Dubief Françoise, Hannoun Salem, Frindel Carole, Rousseau David, Sappey-Marinier Dominique

#### ISMRM 2015 - Toronto

- "Characterization of DTI Brain Connectivity in Different Clinical Forms of Multiple Sclerosis Patients Based on Graph Theory."  
**Kocevar Gabriel**, Stamile Claudio, Hannoun Salem, Cotton François, Durand-Dubief Françoise, Sappey-Marinier Dominique
- "Detection of Longitudinal DTI Changes in Multiple Sclerosis Patients Based on Sensitive WM Fiber Modeling."  
Stamile Claudio, **Kocevar Gabriel**, Cotton François, Durand-Dubief Françoise, Hannoun Salem, Frindel Carole, Rousseau David, Sappey-Marinier Dominique
- "Multiple Sclerosis Clinical Classification Based on DTI Fiber Analysis."  
Stamile Claudio, **Kocevar Gabriel**, Durand-Dubief Françoise, Cotton François, Frindel Carole, Hannoun Salem, Sappey-Marinier Dominique

#### ISMRM-ESMRMB 2014 - Milan

- "Distant Effects of Multiple Sclerosis Lesions : A weekly follow-up."  
**Kocevar Gabriel**, Hannoun Salem, Durand-Dubief Françoise, Roch Jean-Amedée, Cotton François, Sappey-Marinier Dominique

---

## Développement de Méthodes d'IRM Avancées pour l'Etude Longitudinale de la Sclérose en Plaques

---

Afin de mieux caractériser les phénomènes pathologiques de la SEP, nous avons développé des techniques d'IRM avancées pour l'analyse de données longitudinales à court et long terme. Dans une première étude hebdomadaire, nous développons les techniques de SRM et d'IRM de diffusion pour l'analyse des lésions de substance blanche (SB) en cours de formation. Cette étude a montré la sensibilité de la diffusion grâce aux marqueurs de FA et de MD, et la spécificité de la spectroscopie grâce à la mesure des variations du myo-Inositol, pour la détection des processus inflammatoires et démyélinisants. Dans une seconde étude à plus long terme (6 mois à 1 an), l'analyse des faisceaux de SB par un modèle anatomique d'atlas a permis de calculer les métriques de diffusivité dans les faisceaux de SB. Cette étude a montré une atteinte de tous les faisceaux de SB, et en particulier du corps calleux. L'analyse longitudinale montre en général une diminution de FA et une augmentation de RD avec la durée de la maladie. De plus, ces altérations sont plus rapides et plus sévères chez les patients PP, probablement en lien avec l'aspect neurodégénératif de cette forme. Enfin, la mise en oeuvre de la théorie des graphes pour l'analyse des réseaux de SB a permis de mettre en évidence de nombreuses altérations des métriques de connectivité. On observe une diminution générale de la densité, résultant des dommages tissulaires, une augmentation de l'assortativité dans les formes progressives en lien avec les mécanismes neurodégénératifs et une augmentation de la transitivité dans la forme rémittente, où se produisent des phénomènes compensatoires. De plus, l'analyse longitudinale montre une diminution de la densité avec la durée de la maladie, traduisant l'accumulation d'altérations dans la SB, comme le confirme sa corrélation avec l'EDSS. En conclusion, ces techniques avancées d'IRM apportent une meilleure sensibilité pour la caractérisation des altérations pathologiques et de leur évolution selon les formes cliniques de la SEP.

**Mots clés :** Sclérose en plaques, IRM, Spectroscopie RMN, IRM de diffusion, Connectome.

---

## Development of Advanced MRI Techniques for the Longitudinal Study of Multiple Sclerosis

---

In order to better characterize the pathological processes occurring in MS, we developed advanced MRI techniques for the analysis of short and long term longitudinal data. In a first weekly study, we developed MR spectroscopy (MRS) and diffusion MRI techniques to analyze newly formed white matter (WM) lesions. This study showed the sensitivity of diffusion, with FA and MD markers, and the specificity of MRS by measuring changes in myo-Inositol for the detection of inflammatory and demyelinating processes. In a second longer-term study (6 months to 1 year), the analysis of the WM fiber bundles by an atlas-based anatomical model allowed to estimate the diffusivity metrics in the bundles. This study showed alterations in all WM bundles, and in particular in the corpus callosum. Longitudinal analysis showed an FA decrease and an RD increase with disease duration. Moreover, these alterations are faster and more severe in PP patients, probably related to the neurodegenerative aspect of this form. Finally, the implementation of graph theory to analyze WM networks allowed to highlight many alterations of the connectivity metrics. We observed a general decrease in density resulting from tissue damage, an increased assortativity in progressive forms related to neurodegenerative mechanisms, and an increased transitivity in the remitting form, where compensatory phenomena occur. In addition, longitudinal analysis showed a decrease in density with disease duration, reflecting the accumulation of WM alterations, as confirmed by its correlation with EDSS. In conclusion, these advanced MRI techniques provide a better sensitivity for the characterization of pathological alterations and their evolution according to MS clinical forms.

**Keywords :** Multiple Sclerosis, MRI, MR Spectroscopy, Diffusion MRI, Connectome.

---

## INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE

CREATIS - CNRS UMR5220 - Inserm U1206 - Université de Lyon - Université Lyon1 - INSA-Lyon  
7 Av. Jean Capelle, 69621 VILLEURBANNE, France.

---