HAL
open science

Tractographie globale sous contraintes anatomiques

Achille Teillac

To cite this version:

Achille Teillac. Tractographie globale sous contraintes anatomiques. Traitement des images [eess.IV]. Université Paris Saclay (COmUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLS357 . tel-01625324

HAL Id: tel-01625324

https://theses.hal.science/tel-01625324v1

Submitted on 27 Oct 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.

NNT : 2017SACLS357

Tractographie globale sous contraintes anatomiques

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°575
Electrical, Optical, bio-physics and Engineering (EOBE)
Spécialité de doctorat : Imagerie et Physique Médicale

Thèse présentée et soutenue à Gif-sur-Yvette, le 16 octobre 2017, par

Achille Teillac

Composition du Jury :

Jean-Philippe Thiran Directeur de Recherche, EPFL – Processing Lab (LTS5)	Président – Rapporteur
Christophe Destrieux PU - PH, Université F. R. de Tours	Rapporteur
Éric Bardinet Ingénieur de recherche, UPMC/CENIR	Examinateur
Jean-Christophe Ginefri Maître de conférences, Université Paris-Sud	Examinateur
Josselin Houenou Praticien hospitalier, IMRB – INSERM U955	Examinateur
Cyril Poupon Ingénieur-Chercheur, NeuroSpin (UNIRS)	Directeur de thèse
Jean-François Mangin Directeur de Recherche, NeuroSpin (UNATI)	Membre invité

Thèse de doctorat

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de thèse, Cyril Poupon, pour m'avoir offert l'opportunité de découvrir le monde fascinant de la recherche et d'avoir assez cru en moi pour me proposer ce projet aussi difficile que passionnant. Merci pour toute l'aide que tu as su me procurer, pour ton optimisme intarissable et ta gentillesse qui vont me manquer et pour toutes nos conversations.

Merci à tous les membres du jury en commençant par les deux rapporteurs Christophe Destrieux et Jean-Philippe Thiran pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon manuscrit de thèse et leurs remarques constructives. Je remercie également les Drs Éric Bardinet, Jean-Christophe Ginefri et Josselin Houenou pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Enfin, merci à Jean-François Mangin pour avoir accepté mon invitation à cette soutenance. Un merci plus général à l'ensemble du jury pour les questions et discussions lors de ma soutenance qui ont contribué à la qualité de cette thèse.

Je voudrais remercier toutes les personnes avec lesquelles j'ai travaillé de près ou de loin durant ces années dont Sandrine Lefranc, Edouard Duchesnay, Denis Rivière, Antoine Grigis, Jessica Lebenberg...

Merci aussi à toutes les personnes avec lesquelles j'ai partagé des moments culinaires tant à la cantine qu'en pause: Maryline Hevin, Chantal Ginisty, Nathalie Blancho, Christine Doublé, Émmanuelle Raboulin, Lionel Allirol, Denis Fournier, Joël Cotton, Bernadette Martins, Séverine Rorger parmi tant d'autres. Que ceux que j'ai oubliés ne m'en tiennent pas rigueur, je les remercie également.

Merci aux collègues avec qui je me suis défoulé à "l'urban soccer" (Mathieu, Charles, Édouard, Kévin, François, Philippe, Fawzi). Merci aussi aux équipes de badminton et de foot du CEA Saclay pour leur bonne humeur et pour m'avoir permis de m'épanouir et de me sentir intégré hors du travail. Ici, c'est Saclay !

Un très grand merci à tous mes collègues de NeuroSpin en commençant par Arthur, Gabrielle, Émilie, Allegra, Lisa, Carole, Gaël, Raphaël (surtout aux quatre premiers pour notre séjour balinais qui restera un excellent souvenir de ces 3 ans). Également l'équipe METRIC avec Alexandre Vignaud, Nicolas Boulant, Alexis Amadon, Vincent Gras et les autres doctorants déjà mentionnés. Un très grand merci à Fabrice également pour ton aide fréquente et ta bonne humeur quotidienne (surtout vers 11h29 pour le déjeuner!). Puis, principalement ceux du bureau 1030 qui se sont succédés sans se ressembler: Delphine, Alice, Cyrille, Urielle, Clarisse, à l'origine (notamment notre séjour à Taïwan avec les 3 derniers qui fut une expérience riche d'échanges avec un laboratoire étranger et qui me laissera un souvenir impérissable de la qualité de Clarisse en tant

que conductrice!), puis Nicole (et ses multiples chansons!), Justine et enfin les petits derniers : Delphine (et ses imitations de personnages de dessins animés) et Kévin (et ses tentatives répétées à essayer de me vaincre au ping-pong). Merci à vous tous pour votre gentillesse, votre humour et votre bonne humeur que ce soit au sein de NeuroSpin ou en dehors. Merci aussi à Charles pour nos discussions, sa relecture et nos déjeuners autour de la politique et de la vie en général. Je tiens à faire deux dédicaces spéciales: l'une à Urielle (et Julien) qui sont devenus de vrais amis grâce à nos soirées jeux, nos festivals et vos conseils avisés en général, et l'autre à Justine qui a supporté mes accès de folie plus longtemps que les autres et en qui j'ai pu trouver plus une amie qu'une collègue grâce à des réflexions communes sur la vie et une oreille attentive dans les moments difficiles. Tes éternuements me manqueront très certainement ! Vous avez vraiment tous rendu cette expérience inoubliable.

J'aimerais aussi remercier mes amis proches du lycée ou d'ailleurs pour m'avoir écouté me plaindre parfois et avoir été là pour me changer les idées quand j'avais besoin de prendre du recul. Merci donc entre autres à Caro&Louis, Steph&Kévin, Noé&Aymeric, Johan, Tutur, Mainro&Céline (et même Maélia!), Tof&Manu, Kévin...

Merci à toute ma famille et belle-famille. Merci à Geneviève et Jean-François pour leur accueil et leurs nombreuses questions sur le déroulement de ma thèse. Merci aussi à Hugo et sa passion contagieuse pour le cinéma. Merci à mon père, à Domi et à Ariel pour les discussions sur mon sujet de thèse et leurs questions en tous genres. Merci à mes frères et sœurs (et conjoints respectifs) Julien et Tam, Pauline et Fred, Jeanne et Matthieu, Grégoire et Loulou pour toutes les explications que j'ai dû vous donner et qui m'ont fait travailler ma vulgarisation scientifique ! Merci pour votre écoute et votre intérêt pour mon travail. J'ai également une pensée pour ma grand-mère Dadu qui nous a quittés au début de cette thèse, mais qui aurait été, j'en suis sûr, très fière. Une autre pensée émue pour ma grand-mère Mamou : merci pour ton écoute et toutes nos discussions autour de succulentes pâtisseries. Je tiens surtout ici à remercier ma mère pour tout ce qu'elle a fait pour moi pendant ces 3 années et pour tout le reste. Je ne peux pas pleinement exprimer avec quelques mots à quel point je te suis reconnaissant pour ta présence et ton amour. Je peux simplement te dire que je suis fier d'être ton fils et de ce que je suis devenu grâce en grande partie à toi.

Enfin, je tiens à remercier tout spécialement et très chaleureusement Eva qui m'a suivi durant ces trois années malgré la distance, qui reste le moteur principal de ma vie et qui est en partie responsable du bon accomplissement de cette thèse. Merci d'avoir été là pendant toutes ces années, d'avoir su me conseiller intelligemment, d'avoir partagé les moments de joie et de m'avoir écouté dans les moments plus difficiles.

Sommaire

Remerciements **i**

Table des matières **iii**

Liste des images **vii**

Liste des tableaux **xi**

Glossaire **xii**

1 Introduction **1**
1.1 Contexte 1
1.2 Motivations 4
1.3 Organisation de la thèse 6
1.3.1 Chapitre 2 : Anatomie du cerveau humain 6
1.3.2 Chapitre 3 : L'IRM de diffusion, outil puissant pour l'exploration de l'architecture du cerveau 6
1.3.3 Chapitre 4 : Colocalisation des pics de densité neuritique et d'activité fonctionnelle 6
1.3.4 Chapitre 5 : Vers une tractographie globale sous contraintes anatomiques 7
1.3.5 Chapitre 6 : Conclusion, discussion et perspectives 7

2 Anatomie du cerveau humain **8**
2.1 À l'échelle macroscopique 8
2.1.1 Neurodéveloppement 9
2.1.2 Lobes cérébraux 11
2.1.2.1 Lobes principaux 13
2.1.2.2 Lobes supplémentaires 14
2.1.3 Tissus cérébraux 15
2.1.4 Substance grise 15
2.1.4.1 Cortex cérébral, gyri et sulci 16
2.1.4.2 Noyaux gris centraux 17
2.1.4.3 Parcellisations du cortex cérébral 18
2.1.5 Substance blanche 22
2.1.5.1 Les fibres de projection 23

2.1.5.2 Les fibres commissurales ou commissures interhémisphériques . . . 26
2.1.5.3 Les faisceaux d'association . . . 26
2.1.5.4 Faisceaux courts dits en U . . . 28
2.1.6 Système ventriculaire . . . 29
2.1.7 Système vasculaire . . . 30
2.2 À l'échelle microscopique . . . 31
2.2.1 Cytoarchitecture du cerveau humain . . . 32
2.2.1.1 Neurones . . . 32
2.2.1.2 Cellules gliales . . . 34
2.2.2 Lamination du ruban cortical . . . 35
2.3 Conclusion . . . 37

3 L'IRM de diffusion, outil puissant pour l'exploration de l'architecture du cerveau 39
3.1 Introduction . . . 39
3.2 Phénomènes physiques à l'origine de l'IRM . . . 39
3.2.1 Une histoire de spins . . . 39
3.2.2 Équations de Bloch et temps de relaxation . . . 41
3.2.3 Séquences conventionnelles d'écho de spin ou de gradient . . . 44
3.3 L'IRM pondérée en diffusion . . . 46
3.3.1 Processus de diffusion . . . 48
3.3.2 Séquence, artéfacts d'imagerie et signal pondéré en diffusion . . . 50
3.3.2.1 Séquence Pulsed Gradient Spin Echo (PGSE) . . . 51
3.3.2.2 Artéfacts en IRM de diffusion . . . 53
3.3.2.3 Expression du signal de diffusion . . . 54
3.4 Revue des modèles locaux du processus de diffusion . . . 57
3.4.1 Modèle du tenseur de diffusion (DTI) . . . 60
3.4.2 Modèles à haute résolution angulaire et hybrides . . . 63
3.4.2.1 Imagerie de l'espace q et imagerie du spectre de diffusion 64
3.4.2.2 Imagerie du Q-ball numérique et analytique . . . 65
3.4.2.3 Modèles du propagateur : SHORE et MAP-MRI . . . 68
3.4.2.4 Autres techniques sans *a priori* sur le modèle de réponse d'une fibre au processus de diffusion. . . . 69
3.4.2.5 Autres techniques *model-dependent* . . . 74
3.4.3 Modèles microstructuraux . . . 76
3.4.3.1 Modèles pour la matière blanche . . . 76
3.4.3.2 Modèles adaptés à la substance grise et modèles mixtes . 78
3.4.3.3 Approches en cours de développement . . . 79
3.5 Conclusion . . . 80

4 Corrélats régionaux de la densité neuritique et des pics d'activation fonctionnelle 81
4.1 Introduction . . . 81
4.2 Description du modèle NODDI . . . 82
4.3 Bases de l'IRM fonctionnelle . . . 85
4.4 Matériel et méthodes . . . 87

4.4.1 La base de données CONNECT/Archi 88
4.4.2 Cartes individuelles issues du modèle NODDI 89
4.4.3 Cartes fonctionnelles individuelles 91
4.4.4 Surfaces piale et interface gris/blanc 92
4.4.5 Cartes individuelles et quantitatives de densité neuritique 92
4.4.6 Co-localisation de la densité neuritique et de l'activité fonctionnelle 92
4.4.7 Coefficient de Sørensen - Dice 93
4.5 Résultats et discussion 94
4.5.1 Évaluations statistiques des asymétries gauche/droite en densité neuritique 94
4.5.2 Étude de la densité neuritique dans le cortex sensori-moteur 96
4.5.3 Étude de la densité neuritique dans les aires du langage 98
4.5.4 Étude de la densité neuritique au sein du cortex visuel 99
4.5.5 Comparaison homme-femme 99
4.6 Conclusion et perspectives 101

5 Vers une tractographie globale sous contraintes anatomiques 103
5.1 Enjeux et contexte de la tractographie 103
5.2 Représentations locales du processus de diffusion 106
5.3 État de l'art des méthodes de tractographie 108
5.3.1 Locales 108
5.3.1.1 Approche déterministe 110
5.3.1.2 Approche probabiliste 112
5.3.2 Globales 114
5.3.2.1 Méthodes probabilistes globales 116
5.3.2.2 Utilisation d'approches géodésiques ou d'approches par graphes 116
5.3.2.3 Approche par modèle de verres de spin 117
5.3.3 Limites intrinsèques de la tractographie 119
5.4 Filtrage des connectogrammes *a posteriori*, validation et outils de comparaison des techniques de tractographie 121
5.4.1 Filtrage des connectogrammes 122
5.4.2 Outils d'évaluation des techniques de tractographie 123
5.4.3 Outils de *benchmarking* des méthodes de tractographie 125
5.5 De l'utilité des contraintes anatomiques 125
5.5.1 Prise en compte d'*a priori* microstructurels 126
5.5.2 Correction *a posteriori* de la géométrie des tractes 127
5.5.3 Correction composite mélangeant *a priori* microstructurels et filtrage des fibres 128
5.5.4 Relaxation de la contrainte de courbure des fibres en région sous-corticale 129
5.6 Tractographie globale sous contraintes anatomiques 132
5.6.1 Description du modèle et cadre de l'algorithme 132
5.6.1.1 Initialisation des graines 133
5.6.1.2 Énergie d'attache aux données 134
5.6.1.3 Énergie interne 135

5.6.1.4 Prise en compte de la dispersion angulaire à proximité du cortex . . . 136
5.6.1.5 Processus d'optimisation . . . 142
5.6.1.6 Design logiciel . . . 146
5.6.1.7 Un résumé des paramètres à régler . . . 147
5.6.2 Évaluation de l'algorithme sur un fantôme numérique . . . 148
5.6.2.1 Description du fantôme numérique . . . 148
5.6.2.2 Résultats de tractographie sans *a priori* anatomique . . . 152
5.6.2.3 Résultats de tractographie avec *a priori* anatomiques . . . 159
5.6.2.4 Comparaison avec méthodes dite de streamlining locales (déterministe et probabiliste) . . . 164
5.6.2.5 Influence du réglage des paramètres . . . 168
5.6.2.6 Rôle des différentes perturbations . . . 169
5.6.2.7 Efficacité computationnelle . . . 179
5.6.3 Évaluation sur pièce anatomique *post-mortem* . . . 179
5.6.3.1 Description de la pièce anatomique et du protocole d'imagerie . . . 179
5.6.3.2 Méthode et réglage des paramètres . . . 182
5.6.3.3 Tractographie globale avec contraintes anatomiques sur l'échantillon à haute résolution . . . 184
5.6.3.4 Tractographie déterministe sur l'échantillon sous-échantillonné 185
5.6.3.5 Tractographie globale avec contraintes anatomiques sur l'échantillon sous-échantilloné . . . 186
5.6.4 Évaluation sur sujet sain *in vivo* . . . 187
5.6.4.1 Réglages des paramètres . . . 187
5.6.4.2 Résultats de la métode de tractographie globale sous contraintes anatomiques . . . 188

6 Conclusions et perspectives 202
6.1 Conclusions . . . 202
6.1.1 Asymétries interhémisphériques de la densité neuritique, différences liées au genre et colocalisation des pics de densité dendritique et d'activations fonctionnelles . . . 203
6.1.2 Tractographie globale sous contraintes anatomiques . . . 203
6.1.3 Contributions . . . 204
6.2 Perspectives . . . 205

A Nomenclature des sillons de l'outil Morphologist 207

B Nomenclature des régions anatomiques de l'atlas de Destrieux 209

Références 213

Liste des images

2.1 Les différentes couches protectrices du cerveau 9
2.2 Les différentes structures de l'encéphale humain en vue sagittale 10
2.3 Plissement cortical suivant l'espèce et les semaines de développement . . . 11
2.4 Les différents lobes du cerveau humain 12
2.5 Les principaux lobes et sulci du cerveau humain 13
2.6 Vue sagittale gauche de l'insula et de ses gyri 15
2.7 Vue coronale d'un cerveau humain 16
2.8 Détection et labellisation des principaux sulci du cerveau humain 17
2.9 Aspect latéral de l'hémisphère gauche 18
2.10 Ganglions de la base en vue coronale 19
2.11 Numérotation des aires de Brodmann 20
2.12 Homonculus sensoriel et moteur de Penfield 21
2.13 Surface piale d'un hémisphère avec la parcellisation manuelle de Destrieux 22
2.14 Représentation des faisceaux longs de matière blanche 23
2.15 Faisceau cortico-spinal : principal faisceau de projection 25
2.16 Représentation des commissures interhémisphériques 27
2.17 Illustration de quelques fibres d'association 28
2.18 Représentations des fibres d'association 29
2.19 Atlas de fibres courtes (Guevara et al. [2016]) 29
2.20 Système ventriculaire du corps humain 30
2.21 Représentation du système neurovasculaire (R F Spetzler [2015]) 31
2.22 Schéma des différentes artères composant le système neurovasculaire . . . 32
2.23 Schéma d'un neurone 33
2.24 Représentation des différents types de cellules gliales 36
2.25 Schéma des couches cellulaires du néocortex 37
2.26 Lamination corticale et colorations utilisées 38

3.1 Précessession et orientations des spins 40
3.2 Phénomènes d'excitation et de relaxation (Lebois [2014]) 41
3.3 Relaxation T1 43
3.4 Relaxation T_2 et T_{2^*} 44
3.5 Séquence d'écho de spin 45
3.6 Séquence d'écho de gradient 47
3.7 Processus de diffusion isotrope de l'eau 49
3.8 Processus de diffusion restreinte dans la matière blanche 50
3.9 Séquence PGSE définie par Stejskal and Tanner [1965] 51
3.10 Carte de phase et corrections de la susceptibilité 55
3.11 Images pondérées en diffusion selon plusieurs valeurs de b 56

3.12 Histoire des différents échantillonnages de l'espace q. 58
3.13 Des images pondérées en diffusion aux densités de probabilité locales . . . 59
3.14 Comportement isotrope et anisotrope avec vecteurs propres 61
3.15 Cartes quantitatives obtenues par le modèle DTI 62
3.16 Limites du modèle DTI dans un voxel avec croisement de fibres 63
3.17 Schéma non-exhaustif des principaux modèles de reconstruction HARDI . 64
3.18 Résumé du modèle DSI 65
3.19 Représentation de la FRT sur une sphère 66
3.20 Reconstruction des dODF avec la méthode du QBall analytique 68
3.21 PDF et ODF avec la méthode SHORE 70
3.22 PDF obtenues avec le modèle SHORE pour un déplacement de $1\mu m$ . . . 71
3.23 PDF obtenues avec le modèle SHORE pour un déplacement de $5\mu m$ . . . 72
3.24 PDF obtenues avec le modèle SHORE pour un déplacement de $10\mu m$ . . 73
3.25 Reconstruction des fODF avec la méthode CSD 75
3.26 Compartiments CHARMED 76
3.27 Modélisations des tissus cérébraux 79

4.1 Distributions de Watson 85
4.2 Schéma simplifié de l'obtention du signal en IRMf 86
4.3 Différentes étapes de traitement en IRMf 87
4.4 Cartes quantitatives individuelles NODDI 90
4.5 Cartes quantitatives individuelles d'activation fonctionnelle 91
4.6 Méthode d'échantillonnage cortical de f_{intra} pour un sujet 93
4.7 Cartes de densité neuritique et d'activité fonctionnelle à l'échelle du groupe 94
4.8 Pipeline de traitement pour le calcul du coefficient de Dice 95
4.9 Asymétries de densité neuritique 96
4.10 Cartes des contrastes moteurs de la main 97
4.11 Cartes du contraste de lecture 98
4.12 Cartes du contraste visuel 99
4.13 Cartes des différences homme/femme en densité neuritique 100
4.14 Cartes des différences homme/femme en densité neuritique 101

5.1 Processus de propagation avec pas et angle d'ouverture 110
5.2 Schéma de reconstructions basées sur le DTI 111
5.3 Résultat d'une tractographie déterministe *streamlining* 112
5.4 Incertitude de fonction de densité d'orientation 115
5.5 Reconstruction dans le cadre du challenge DTI pour un sujet 120
5.6 Hypothèse principale de la méthode SIFT et schéma simplifié de son pipeline 123
5.7 Distinction entre croisement et embrassement de fibres grâce à MicroTrack 127
5.8 Pipeline de traitement de la méthode présentée par Lemkaddem et al. [2014] 128
5.9 Principe du modèle COMMIT et résultats des cartes de paramètres estimés avec cette méthode 130
5.10 Résultats de la méthode AxTract dans le cas d'un embrassement de fibres 131
5.11 Initialisation des fibres avec contrainte de courbure d'après St-Onge et al. [2015] 131
5.12 Initialisation des spins sur fantôme numérique 134
5.13 Exemple de configuration de deux spins 136

5.14 Surface piale reconstruite sur cerveau sain entier 137
5.15 Longueur du spin en fonction de la distance au cortex 138
5.16 Utilisation de la carte de distance aux ventricules lors de l'initialisation . 139
5.17 Courbe du facteur de régularisation 141
5.18 Schéma simplifié du diagramme UML de l'algorithme 143
5.19 Arbres décisionnels du choix de la modification 144
5.20 Schéma simplifié du diagramme UML de l'algorithme 146
5.21 Échantillonnage de l'espace q pour le fantôme numérique 149
5.22 Cartes des ODFs avec et sans bruit associées au croisement à 90° 150
5.23 Surface associée au croisement à 90° 151
5.24 Carte de distance aux ventricules et carte de dispersion angulaire associées au croisement à 90° 151
5.25 Fibres reconstruites sans *a priori* anatomiques 155
5.26 Fibres reconstruites sans *a priori* anatomiques 156
5.27 Évolutions des énergies pour le fantôme sans les *a priori* anatomiques . . 157
5.28 Matrice de connectivité et son interprétation sans les *a priori* anatomiques 158
5.29 Fibres reconstruites avec *a priori* anatomiques 160
5.30 Fibres reconstruites sans *a priori* anatomiques 161
5.31 Évolutions des énergies pour le fantôme avec les *a priori* anatomiques . . 162
5.32 Matrice de connectivité et son interprétation avec les *a priori* anatomiques 163
5.33 Tractographie déterministe sur fantôme numérique 165
5.34 Tractographie probabiliste sur fantôme numérique 166
5.35 Conséquence de la variation du SNR sur les reconstructions 167
5.36 Conséquence de la variation des poids attribués aux énergies 169
5.37 Conséquence de la variation de la distance maximum au cortex 170
5.38 Évolutions des sous-ensembles de spins 171
5.39 Comparaison avec et sans la proposition de suppression 173
5.40 Comparaison avec et sans la proposition de mouvement aléatoire 176
5.41 Comparaison avec et sans la proposition de mouvement optimal 177
5.42 Comparaison avec et sans la proposition de création-connexion 178
5.43 Découpe de l'hémisphère gauche de l'échantillon *post-mortem* 180
5.44 Image pondérée en T_2 de l'échantillon *post-mortem* 181
5.45 Surface piale de l'échantillon *post-mortem* 181
5.46 Cartes de dispersion angulaire et de distance au ventricule sur l'échantillon *post-mortem* 182
5.47 Dégradation artificielle de l'image T_2 *post-mortem* 183
5.48 Résultat de la méthode développée sur l'échantillon *post-mortem* à haute résolution 191
5.49 Évolution des énergies du système en fonction de l'itération 192
5.50 Évolution du nombre de spins des différents conteneurs en fonction de l'itération 193
5.51 Résultat d'une tractographie déterministe sur l'échantillon *post-mortem* . 194
5.52 Résultat de la méthode développée sur l'échantillon *post-mortem* sous-résolu 195
5.53 Champ de dODFs sur l'échantillon *post-mortem* sous-résolu 196
5.54 *A priori* anatomiques utilisés pour les données *in vivo* 197
5.55 Évolution des énergies du système en fonction de l'itération 198

5.56 Évolution du nombre de spins des différents conteneurs en fonction de l'itération . . . 199
5.57 Résultats de la tractographie sous contraintes anatomiques en coupe axiale 200
5.58 Résultats de la tractographie sous contraintes anatomiques en coupe coronale . . . 201

A.1 Nomenclature des principaux sillons du cerveau humain (Perrot et al. [2011]) . . . 208

B.1 Nomenclature de l'atlas de Destrieux(1) . . . 210
B.2 Nomenclature de l'atlas de Destrieux(2) . . . 211
B.3 Nomenclature de l'atlas de Destrieux(3) . . . 212

Liste des tableaux

3.1 Exemples de temps de relaxation caractéristiques 44

5.1 Tableau comparant les différents algorithmes de tractographie 120
5.2 Tableau comparatif des temps de calcul 179
5.3 Tableau récapitulatif pour l'échantillon *post-mortem* sous-résolu 186
5.4 Tableau récapitulatif pour les différents blocs 188

Glossaire

IRM	**I**magerie par **R**ésonance **M**agnétique
LCR	**L**iquide **C**éphalo-**R**achidien
LCS	**L**iquide **C**érébro-**S**pinal
SNC	**S**ystème **N**erveux **C**entral
IRMd	**I**magerie par **R**ésonance **M**agnétique de **d**iffusion
IRMf	**I**magerie par **R**ésonance **M**agnétique **f**onctionnelle
BOLD	**B**lood **O**xygen **L**evel **D**ependant
HCP	**H**uman **C**onnectome **P**roject
RMN	**R**ésonance **M**agnétique **N**ucléaire
DTI	**D**iffusion **T**ensor **I**maging
HARDI	**H**igh **A**ngular **R**esolution **D**iffusion **I**maging
HYDI	**HY**brid **D**iffusion **I**maging
PDF	**P**robability **D**ensity **F**unction
ODF	**O**rientation **D**istribution **F**unction
ADC	**A**pparent **D**iffusion **C**oefficient
FA	**F**ractional **A**nisotropy
GFA	**G**eneral **F**ractional **A**nisotropy
RGB	**R**ed **G**reen **B**lue
SNR	**S**ignal to **N**oise **R**atio
FT	**F**ourier **T**ransform
FRT	**F**unk **R**adon **T**ransform
DSI	**D**iffusion **S**pectrum **I**maging
QSI	**Q**-**S**pace **I**maging
CHARMED	**C**omposite **H**indered **A**nd **R**estricted **M**od**E**l of **D**iffusion
SD	**S**pherical **D**econvolution

CSD	**C**onstrained **S**pherical **D**econvolution
SDT	**S**pherical **D**econvolution **T**ransform
QBI	**Q**-**B**all **I**maging
aQBI	**a**nalytical **Q**-**B**all **I**maging
DOT	**D**iffusion **O**rientation **T**ransform
HOT	**H**igh-**O**rder **T**ensors
KDI	**K**urtosis **D**iffusion **I**maging
PAS	**P**ersistent **A**ngular **S**tructure
MCMC	**M**onte **C**arlo **M**arkov **C**hain

Pour ma mère sans qui je ne serais jamais arrivé jusque là...

Chapter 1

Introduction

1.1 Contexte

Très tôt, l'homme s'est intéressé à la découverte du monde, et il s'est doté dès l'Empire romain d'outils pour le représenter, à l'instar de la table de Peutinger établie au 4ème siècle et qui figurait déjà les principales routes et villes de l'Empire romain. Au début du 20ème siècle, l'homme construisit le premier microscope électronique pour explorer l'infiniment petit qu'il ne pouvait percevoir à l' œil nu. Un peu plus tard, toujours intéressé par l'exploration du monde qui l'entoure, il a construit les premiers engins spatiaux pour aller conquérir l'espace et l'infiniment lointain. Et, pourtant, il existe encore une *Terra Incognita* qu'il connaît très mal : le cerveau humain. Comment est-il structuré ? Comment fonctionne-t-il ? restent des questions entièrement d'actualité. Une des difficultés inhérentes des neurosciences reste que l'objet de l'étude est aussi l'outil d'investigation, ce qui complique singulièrement la démarche scientifique. Cependant, l'homme a su exploiter ses connaissances en physique pour développer dès le début du 20ème siècle l'imagerie médicale afin, dans un premier temps, de répondre aux enjeux des politiques de santé visant à mieux soigner la population passant nécessairement par le développement de nouveaux outils diagnostics pour mieux détecter et comprendre les pathologies dont il souffrait.

Jusqu'à l'avènement de l'imagerie médicale moderne, la compréhension du corps humain passait par la dissection de pièces anatomiques *post-mortem* et conduisait à l'élaboration d'atlas anatomiques décrivant essentiellement l'anatomie, mais ne permettant pas d'appréhender le fonctionnement des organes. Bien que Claude Galien fut le premier à s'intéresser au système nerveux dès le 2ème siècle après Jésus Christ, le premier atlas cérébral fut élaboré à la Renaissance par un anatomiste et médecin né à Bruxelles, André Vésale, qui fut le premier à fournir une description avancée de l'anatomie du cerveau

humain dès 1543. C'est surtout au milieu du 19ème siècle que la phrénologie introduite par le neurologue allemand Franz Joseph Gall tenta d'expliquer le fonctionnement du cerveau par la forme du crâne, théorie qui fut très controversée, mais eut le mérite d'initier la recherche sur la localisation des fonctions cérébrales au niveau du cortex cérébral, comme la découverte des aires du langage par Paul Broca au milieu du 19ème siècle. Le début du 20ème siècle fut très productif et nombre de neuroanatomistes de renom se lancèrent dans la construction d'atlas anatomiques et fonctionnels du cerveau humain, à l'instar de Krobinian Brodmann qui fut le premier à développer l'atlas qui porte son nom en 1909 et qui propose un découpage initial du cortex cérébral en 43 aires ségréguées à partir de l'observation des populations de cellules sur des coupes histologiques préalablement traitées avec une coloration de Nissl au microscope optique.

La technologie et la physique apportèrent également leur lot d'innovations donnant par exemple naissance à l'électro-encéphalographie qui fut utilisée dès 1920 par le neurologue allemand Hans Berger pour observer le signal électrique lié à l'activité neuronale induite à la surface du scalp. La tomodensitométrie fut créée au début des années 1970 exposant le tissu à imager à un rayonnement X et permettant notamment de visualiser finement les vaisseaux sanguins après injection d'un agent de contraste iodé. La tomographie par émission de positions (TEP) vit le jour dans les années 1950 mais connut un essor considérable dans les années 1980 permettant, à l'aide d'un traceur radioactif se substituant soit au glucose soit à l'oxygène, de mesurer le métabolisme cérébral directement. Toutefois, ces deux dernières modalités restent invasives et ne peuvent être utilisées pour étudier le cerveau de sujets sains sans indication médicale. Au début des années 1970, une autre modalité d'imagerie reposant sur l'observation du phénomène de résonance magnétique nucléaire du noyau des atomes d'hydrogène présent dans le cerveau, résonance induite après avoir placé le tissu à imager dans un champ magnétique statique intense et après avoir perturbé l'aimantation des noyaux à l'aide d'impulsions radiofréquences, a considérablement révolutionné l'imagerie cérébrale. Il devenait alors possible de sonder l'anatomie du cerveau de manière complètement non-invasive grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'IRM s'est rapidement imposée comme un outil de référence en neuroimagerie pour le diagnostic des pathologies cérébrales, qu'elles soient neurodégénératives, vasculaires, tumorales ou psychiatriques. C'est d'abord l'imagerie anatomique et vasculaire qui s'est développée. L'IRM a continué à se développer et a donné naissance à deux modalités d'imagerie essentielles pour cartographier le cerveau :

- l'IRM pondérée en diffusion (IRMd), développée par Denis Le Bihan en 1984, qui repose sur l'observation de la modulation du signal de résonance magnétique (RMN) par le processus de diffusion des molécules d'eau dans les tissus et permet,

grâce à la forte anisotropie du mouvement de ces molécules au sein de la substance blanche, de reconstruire virtuellement les connexions cérébrales (méthode dite de "tractographie"),

- l'IRM fonctionnelle (IRMf) du phénomène BOLD liée à l'apport de sang oxygéné diamagnétique responsable du rehaussement du signal RMN à l'endroit où se produit une activation cérébrale comme reporté par S. Ogawa dès 1987, permettant ainsi indirectement de visualiser les régions du cerveau qui s'activent.

Comprendre l'organisation anatomo-fonctionnelle du cerveau humain est une tâche d'une extrême complexité car si l'anatomie macroscopique du cerveau est aujourd'hui relativement bien connue, les mécanismes en jeu lors de l'activité cérébrale relèvent de processus biochimiques et électriques opérant à l'échelle cellulaire. Nous sommes aujourd'hui relativement ignorants de l'organisation microscopique des réseaux fonctionnels sous-tendant les principales fonctions cérébrales. Les prolongements axonaux des neurones permettent aux neurones d'activer d'autres neurones, mais les mécanismes biophysiques qui conduisent à ce qu'une population de quelques milliers de neurones s'organise pour contribuer à une fonction cérébrale spécifique restent encore mal connus.

Grâce aux nombreuses innovations réalisées par les constructeurs d'instruments IRM, il est désormais possible d'acquérir des données anatomiques, de diffusion et fonctionnelles de très haute résolution notamment grâce à l'avènement des très hauts champs magnétiques permettant d'augmenter la résolution spatiale des données d'imagerie, à l'amélioration de la technologie des gradients permettant de rendre le signal IRM sensible à des mouvements des molécules d'eau de moins d'une dizaine de micromètres en IRMd et d'améliorer la résolution spatio-temporelle en IRMf, et à l'amélioration de toute la chaîne d'acquisition utilisant de multiples canaux d'acquisition et exploitant la parcimonie du signal dans l'espace de Fourier pour augmenter significativement la résolution temporelle et permettre de descendre en dessous de la seconde.

Le traitement du signal, le traitement de l'image et les techniques de machine learning jouent également un rôle fondamental pour concevoir les nouveaux atlas multi-échelles du cerveau humain de demain. Ainsi, l'inférence du connectome humain bénéficie directement des nombreuses techniques de suivi de fibres mises au point par les chercheurs en traitement de l'image pour reconstruire des modèles de la connectivité anatomique cérébrale à partir de l'exploitation de modèles du processus de diffusion de l'eau établis localement en tout point de la substance blanche cérébrale. Ce mouvement s'opérant à l'échelle microscopique permet ainsi de reconstituer chez chaque individu un vaste réseau de connexions virtuelles (appelé tractogramme ou connectogramme) répliquant les connexions axonales et rendant compte des nombreuses connexions reliant les diverses aires

cérébrales. L'IRM fonctionnelle permet quant à elle de sonder l'activité du cerveau soit au repos (IRMf au repos) ou soit lors de la réalisation d'une tâche cognitive particulière. Comprendre à l'échelle de l'individu ou de la population la connectivité fonctionnelle de ces activations observées à la surface du cortex, mais aussi le lien avec la connectivité structurelle permet alors d'envisager la création d'atlas anatomo-fonctionnels d'un nouveau type, à l'instar d'une carte routière où sont représentées villes et routes.

Décoder le signal IRM est également une mine d'information que physiciens, biologistes et experts du traitement du signal commencent à exploiter depuis moins d'une décennie. Ainsi, l'IRM de diffusion et l'IRM quantitative sont actuellement en pleine révolution. Le principe consiste à considérer que le signal observé est le résultat de la combinaison des contributions des différents compartiments cellulaires présent au sein de chaque voxel. Il est alors possible de modéliser individuellement chaque compartiment en fonction des grandeurs physiques qui le caractérisent et tout l'enjeu est alors de remonter à ces grandeurs caractéristiques en "décodant" le signal IRM mesuré. C'est ainsi que plusieurs modèles permettent aujourd'hui d'avoir accès à des mesures quantitatives de la fraction de myéline, de la densité axonale locale ou de la distribution du diamètre des axones (Assaf et al. [2008], Alexander [2008]) ou de la densité dendritique (Zhang et al. [2012]). Cette nouvelle approche tend à faire de l'IRM un outil de biopsie virtuelle et est sans doute une voie très prometteuse pour concevoir de nouveaux atlas de la cytoarchitecture du cortex cérébral et de la microstructure de la substance blanche, permettant dans le même temps d'atteindre une échelle mésoscopique qui permettra de mieux comprendre le fonctionnement du parenchyme cérébral.

1.2 Motivations

C'est en 2008 que Sporn et Hagmann (Hagmann et al. [2008]) ont formalisé l'un des objectifs majeurs des neurosciences : cartographier le connectome humain. Ce challenge repose sur deux piliers : cartographier les réseaux fonctionnels sous-tendant les principales fonctions cérébrales grâce à l'IRM fonctionnelle (IRMf) du processus BOLD (Blood Oxygen Level Dependant) et cartographier la connectivité structurale constituant le substrat anatomique de ces réseaux, grâce à l'IRM de diffusion (IRMd). Aujourd'hui, la communauté s'est emparée de larges cohortes de données acquises chez le sujet sain, à l'instar de la base de données du Human Connectome Project (HCP, `http://www.humanconnectomeproject.org/`) disposant de deux modalités, pour répondre à ce grande défi du XXIème siècle, mais malheureusement, les équipes de recherche travaillant à cette tâche ont toutes observé une très grande variabilité interindividuelle des matrices de connectivité structurelle. Ces matrices, décrivant la connectivité

anatomique entre des aires cérébrales bien définies (corticales et sous-corticales), sont calculées à partir de chaîne de traitement mettant en œuvre des techniques de tractographie, dont la précision limitée est source d'erreurs dépassant souvent la seule variabilité anatomique interindividuelle, compromettant ainsi l'atteinte du principale objectif, *ie* établir un modèle du connectome structurel.

La part de variabilité due à la grande diversité des algorithmes de tractographie à disposition de la communauté est telle qu'il n'est à l'heure actuelle pas envisageable de rassembler dans une même base de données les résultats de l'ensemble des équipes de recherche à l'échelle internationale. En outre, la pléthore de faux-positifs entâchant les connectogrammes reconstruits à l'échelle individuelle est aussi due aux limites intrinsèques des algorithmes développés reposant sur des hypothèses et modèles trop simplistes pour pouvoir rendre compte correctement de la complexité et de la diversité des configurations des arrangements des fibres axonales au sein de la substance blanche cérébrale. L'inférence des connexions cérébrales à partir de l'observation du signal IRM rendu sensible au processus de diffusion de l'eau est un problème mal posé. Les modèles locaux de ce processus de diffusion tout comme les hypothèses mises en oeuvre dans les techniques de tractographie pour reconstruire les connexions à partir de l'estimation locale de ces modèles restent encore trop simples pour reconstruire de manière fiable ces connexions.

Un des objectifs de cette thèse vise donc à proposer une nouvelle méthode de tractographie reposant sur une approche globale capable d'intégrer davantage d'*a priori* anatomiques, issus de connaissances observées à l'échelle macroscopique ou à l'échelle microscopique, afin d'augmenter la robustesse de la méthode et lui permettre de mieux "reconnaître" les configurations complexes de fibres (croisements, configurations en éventail, entrelacements...) et adapter ses paramètres locaux à l'anatomie sous-jacente (par exemple, relacher les contraintes de courbure à proximité du cortex pour permettre la création de "sharp turns"). En marge des techniques de tractographie, qui ont fait de l'IRMd un outil incontournable pour explorer l'organisation du cerveau humain, se sont développées des approches multicompartimentales de modélisation du tissu cérébral exploitant les mécanismes de restriction ou entravement du mouvement de l'eau par les membranes des cellules (axonales, gliales, astrocytaires...) pour cartographier de manière non invasive l'organisation du tissu cérébral à l'échelle cellulaire : c'est l'avènement de la microscopie par IRM de diffusion. Grâce aux divers modèles développés par la communauté, (Assaf et al. [2008], Alexander [2008], Zhang et al. [2012]), on est aujourd'hui en mesure de quantifier la densité et le diamètre des axones au sein de la substance blanche, mais aussi de donner une estimation de la densité dendritique au sein du cortex cérébral. Fort de ces nouvelles mesures quantitatives de la microstructure du tissu cérébral, nous nous intéresserons aux corrélats entre cytoarchitecture et organisation fonctionnelle du

cortex cérébral et avons choisi comme second objectif d'étudier les corrélats régionaux entre cartes de densité neuritique obtenues par IRM de diffusion et cartes d'activations fonctionnelles du phénomène BOLD. En particulier, grâce à l'exploitation de la base de données IRM Archi acquise dans le cadre du projet CONNECT (Assaf et al. [2013]) sur 79 sujets sains à 3T, nous investiguerons ces nouveaux marqueurs cellulaires plus spécifiques que les cartographies standard d'anisotropie du processus de diffusion ou de diffusivité moyenne pour étudier la colocalisation des pics de densité dendritique et des pics d'activation fonctionnels.

1.3 Organisation de la thèse

Cette thèse est organisée en 6 chapitres :

1.3.1 Chapitre 2 : Anatomie du cerveau humain

Ce chapitre décrit les bases nécessaires en neuroanatomie suivant les différentes échelles macroscopique, mésoscopique et microscopique. En particulier, on y trouve une description détaillée de l'anatomie de la substance blanche mais également du ruban cortical et de sa cytoarchitecture.

1.3.2 Chapitre 3 : L'IRM de diffusion, outil puissant pour l'exploration de l'architecture du cerveau

Ce chapitre décrit le processus de diffusion de l'eau dans le parenchyme cérébral et, après avoir introduit les bases physiques de l'IRM, expose comment le signal IRM est rendu sensible au processus de diffusion. Le chapitre se poursuit par un exposé des modèles locaux du processus de diffusion développés au cours des deux dernières décennies pour aboutir aux modèles multicompartimentaux permettant de caractériser le tissu cérébral.

1.3.3 Chapitre 4 : Colocalisation des pics de densité neuritique et d'activité fonctionnelle

Ce chapitre constitue la première contribution de cette thèse et illustre l'utilisation du modèle NODDI (Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging développé par Zhang et al. [2012]) pour cartographier la densité des neurites à la surface du cortex et étudier ses corrélats locaux avec les cartes d'activation cérébrale du phénomène BOLD pour des tâches motrices, du langage et visuelles.

1.3.4 Chapitre 5 : Vers une tractographie globale sous contraintes anatomiques

Ce chapitre fait un état de l'art détaillé des techniques de tractographie pour mieux en appréhender les limites inhérentes avant de présenter une nouvelle méthode de tractographie globale tirant profit d'*a priori* anatomiques pour une meilleure inférence de la connectivité anatomique du cerveau humain et une plus grande innocuité vis-à-vis des biais classiques des méthodes classiques de tractographie. Des résultats sur fantôme, sur sujet sain et sur un échantillon *post-mortem* seront présentés, analysés et discutés.

1.3.5 Chapitre 6 : Conclusion, discussion et perspectives

Ce dernier chapitre résume les contributions de cette thèse, discute ses limitations et propose un certain nombre de pistes de recherche pour de futures améliorations.

Chapter 2

Anatomie du cerveau humain

Dans ce chapitre, nous allons présenter les bases de l'anatomie du cerveau humain depuis l'échelle macroscopique des différents lobes jusqu'à l'échelle microscopique de sa composition cellulaire au sein de la substance grise et de la substance blanche.

2.1 À l'échelle macroscopique

Le cerveau est protégé par le crâne et plusieurs couches dont le cuir chevelu, le périoste (couche qui tapisse la surface externe des os) et un ensemble de méninges: la dure-mère composée d'un feuillet externe et d'un feuillet interne, l'arachnoïde et la pie-mère. Le LCS est secrété depuis les plexus choiroïdes dans le système ventriculaire où il circule avant d'en sortir pour gagner l'espace sous-arachnoidien. De là, il est réabsorbé dans le sinus sagittal supérieur au niveau des granulations arachnoïdiennes. Ce sinus, en forme de triangle, occupe le bord supérieur convexe de la faux du cerveau (membrane durale verticale localisée entre les deux hémisphères cérébraux) et reçoit des veines de chaque côté afin d'assurer le drainage veineux du cerveau. La figure 2.1 présente un schéma de ces couches protectrices.

Dans un premier temps, cette section aborde brièvement les étapes du développement cérébral, puis décrit les différentes structures macroscopiques qui composent le cerveau humain : les différents lobes cérébraux, le système ventriculaire, les composantes de la matière blanche et de la substance grise et, pour finir, la vascularisation.

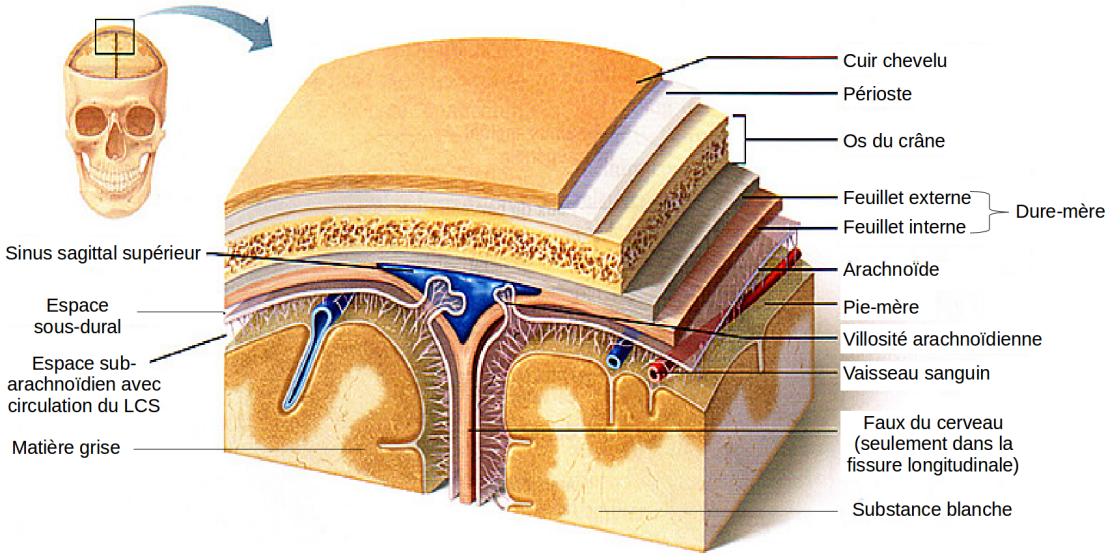


FIGURE 2.1: Les différentes couches protectrices du cerveau (image tirée de http://www.jpboseret.eu/biologie/index.php/systeme/systeme-nerveux/26-cerveau). De l'extérieur vers l'intérieur, on trouve comme acteurs principaux : l'os du crâne, la dure-mère, l'arachnoïde, la pie-mère, le LCS dans l'espace sub-arachnoïdien et les substances grise et blanche. Note : l'espace sous-dural est virtuel en raison de jonctions sérrées entre arachnoïde et dure-mère et n'existe qu'en cas de pathologie (hématome sous-dural) et se forme au sein de la couche profonde de la dure mère.

2.1.1 Neurodéveloppement

Les principales structures de l'encéphale humain proviennent de cinq vésicules encéphaliques dérivant de la migration du tube neural lors de son développement. Elles sont décomposées comme ci-dessous suivant l'axe rostro-caudal:

- le télencéphale qui comprend les hémisphères cérébraux et les structures associées
- le diencéphale composé du thalamus, hypothal et épithal
- le mésencéphale qui est la partie haute du tronc cérébral
- le métencéphale qui se compose du pont (partie centrale du tronc cérébral) et du cervelet
- le myélencéphale qui correspond à la partie inférieure du tronc cérébral (appellée moelle allongée)

Ces différentes structures sont représentées en figure 2.2 :

Le cortex cérébral qui compose en partie les lobes cérébraux, se plisse dans les premières semaines de vie *in utero*. Les processus qui régissent ce plissement cortical sont nombreux

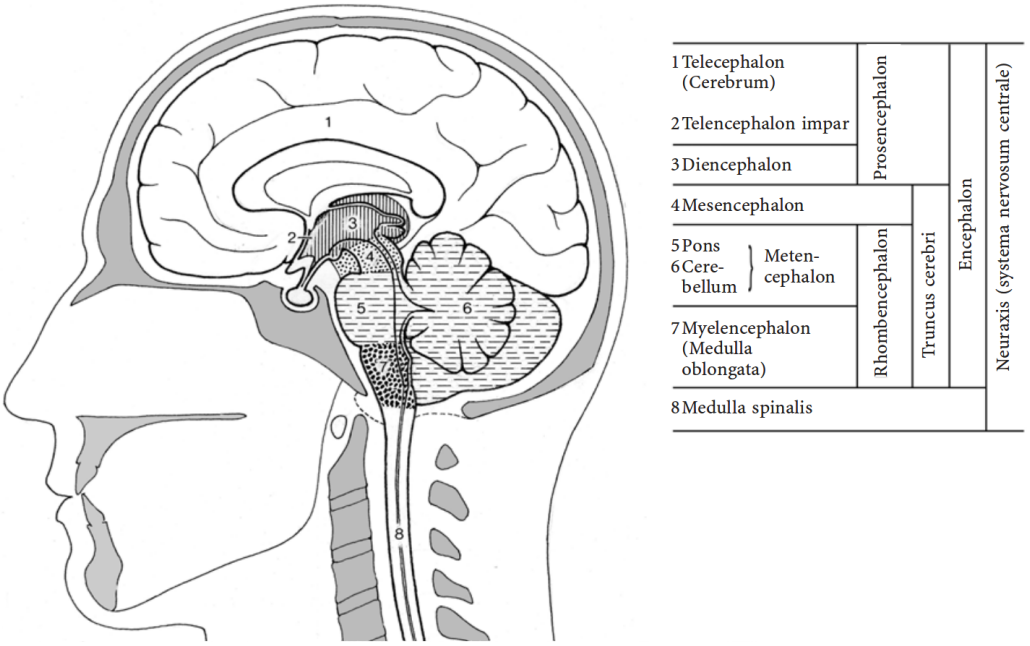
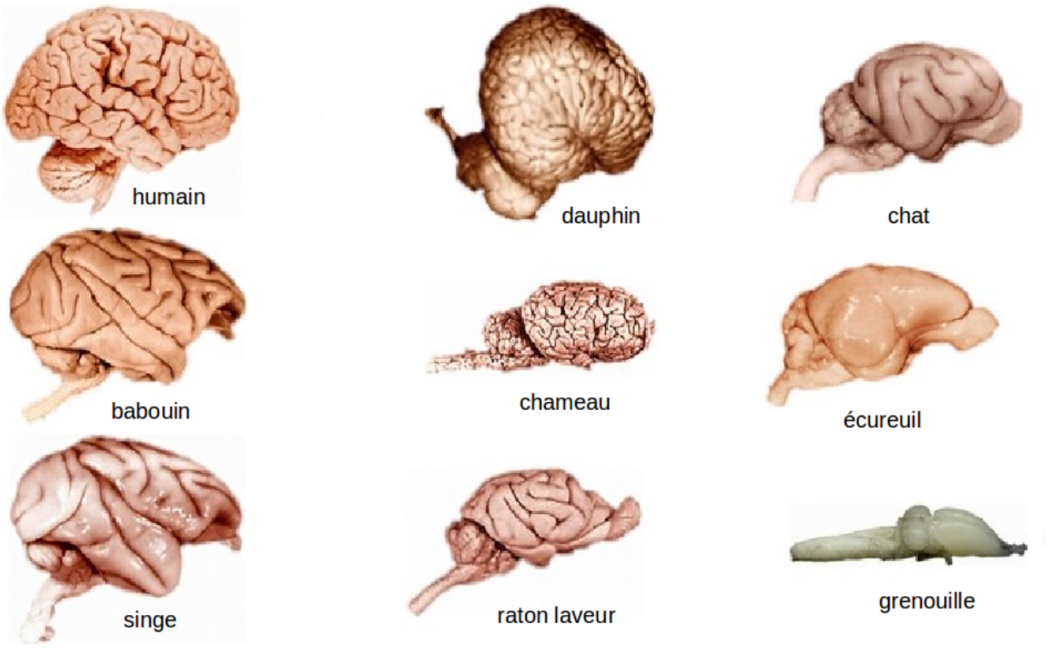


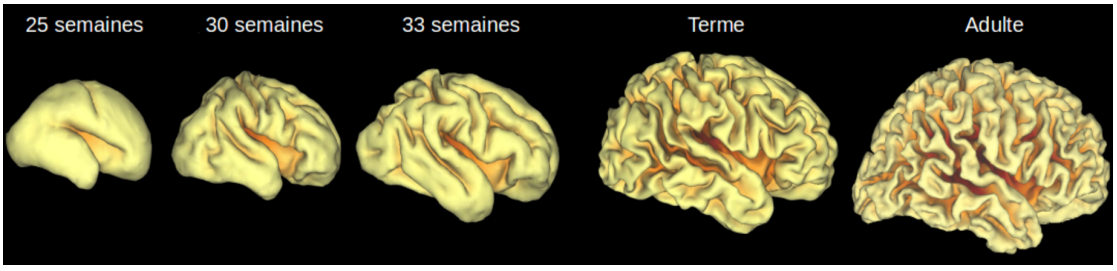
FIGURE 2.2: Les différentes structures de l'encéphale humain en vue sagittale issue de Nieuwenhuys et al. [2007]. En suivant la numérotation, on observe donc : le Télencéphale contenant les deux hémisphères cérébraux, le Diéncéphale regroupant majoritairement les noyaux gris centraux, le Métencéphale composé du pont et du cervelet, et le Myélencéphale comprenant principalement la moelle allongée. Le début de la moelle épinière est également visible.

et variés (séquences génétiques, conditionnement environnemental, évènements biochimiques et physiques...) et restent encore mal connus. Van Essen [1997] fut précurseur dans ce domaine en proposant un mécanisme morphogénétique de tension le long des axones provoquant la formation d'ondulations à la surface du cortex. Ce plissement cortical dépend de nombreux facteurs (notamment de l'espèce comme le montre le haut de la figure 2.3a) et s'opére dans les premières semaines de vie afin d'augmenter sa surface dans le volume crânien restreint qui lui est alloué. La figure 2.3b illustre cette évolution au cours des premières semaines du développement du cerveau humain.

Lors de cette évolution, le cerveau humain se structure en deux hémisphères presque symétriques qui regroupent des lobes dont la structure et le rôle sont exposés dans la section suivante. Quant aux deux hémisphères, ils sont reliés par les commissures interhémisphériques (la plus importante étant le corps calleux) et sont séparés par la scissure longitudinale.



(A) Cerveaux montrant des plissements corticaux plus ou moins évolués suivant l'espèce.



(B) Évolution temporelle du plissement cortical. De gauche à droite: cortex cérébral à 25, 30 et 33 semaines, à terme et chez un adulte.

FIGURE 2.3: Plissement cortical en fonction de l'espèce (en haut) tirée de https://hwarmstrong.com/church-of-god-info/Animal-Intelligence.htm et spécifique au cerveau humain en fonction des semaines écoulées *in utero* (en bas) adaptée de http://brainvis.wustl.edu/wiki/index.php/Main_Page.

2.1.2 Lobes cérébraux

Le cortex cérébral est la structure de matière grise la plus importante et la plus complexe du cerveau. Il joue un rôle majeur dans le fonctionnement cérébral et est caractérisé par des gyri (circonvolutions) délimitées par des sucli (sillons). Ce caractère hautement plissé lui permet d'atteindre une surface plus importante malgré le volume crânien restreint (environ deux tiers de la surface corticale est enfouie dans ces sulci). Le sulcus latéral et le sulcus central divisent le cortex de chaque hémisphère en quatre lobes principaux : le lobe frontal, le lobe pariétal, le lobe occipital et le lobe temporal comme visibles sur le haut de la figure 2.4 tirée de http://www.healcentral.org/healapp/showMetadata?metadataId=40566. On peut rajouter à ces lobes principaux deux lobes supplémentaires,

le lobe limbique illustré sur le haut de la figure 2.4, qui est la réunion de plusieurs structures situées autour de la jonction des deux hémisphères, et l'insula (ou cortex insulaire) qui se situe profondément enfoui dans la fissure latérale illustré quant à lui sur le bas de la figure 2.4. Chaque lobe est décrit anatomiquement et fonctionnellement ci-après.

FIGURE 2.4: Les différents lobes du cerveau humain : lobe frontal (rose), lobe pariétal (bleu), lobe temporal (jaune), lobe occipital (vert) et lobe limbique (orange) en haut et l'insula en bas (bleu).

2.1.2.1 Lobes principaux

Les différents lobes externes sont séparés par des sulci dont les principaux sont le sulcus latéral (ou de Sylvius), le sulcus central (ou de Rolando) et le sulcus pariéto-occipital. Ils sont tous les trois représentés sur la figure 2.5.

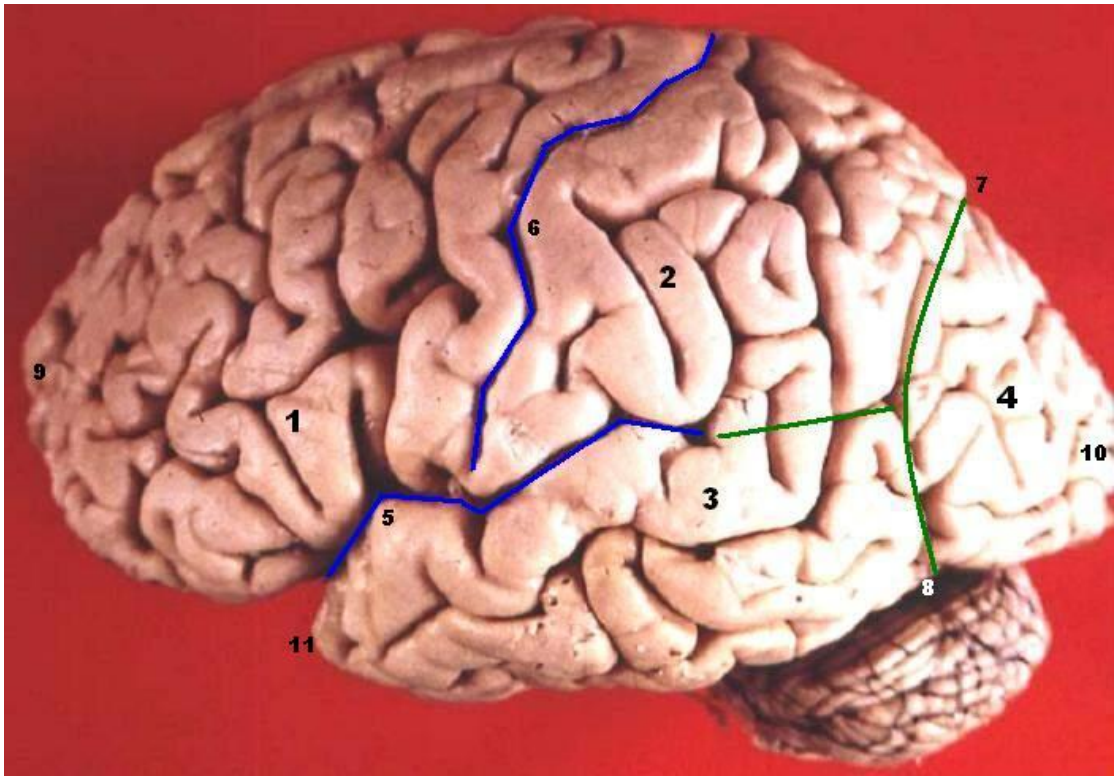


FIGURE 2.5: Les principaux lobes et sulci principaux cérébraux en vue latérale : (1) le lobe frontal (lobus frontalis), (2) le lobe pariétal (lobus parietalis), (3) le lobe temporal (lobus temporalis), (4) le lobe occipital (lobus occipitalis), (5) le sulcus lateralis (latéral) délimité en bleu, (6) le sulcus centralis (central) délimité en bleu également et (7) le sulcus parietooccipitalis (pariéto-occipital) délimité en rouge séparant les lobes pariétal et occipital. On observe de plus sur cette image : l'incisure préoccipitale de Meynert (8) et les pôles frontal (9), occipital (10) et temporal(11). Image tirée de http://www.healcentral.org/healapp/showMetadata?metadataId=40566).

Lobe frontal

Le lobe frontal se situe à l'avant du sulcus central et est séparé du lobe temporal par le sulcus latéral (cf figure 2.5). On y retrouve en partant du sulcus central et en se déplaçant vers l'avant du crâne, le cortex moteur (gyrus précentral), le cortex prémoteur et le cortex préfrontal qui est lui-même divisé en quatre sous-régions: le cortex dorsolatéral, le cortex ventrolatéral, le cortex frontal inférieur et le cortex frontal médial et cingulaire antérieur qui se situe le long de la scissure interhémisphèrique. Le lobe frontal est impliqué dans plusieurs fonctions cognitives : le cortex préfrontal est en charge des fonctions exécutives en général, le cortex prémoteur s'occupe de planifier et d'organiser le mouvement tandis

que le cortex moteur est en charge de mettre en application ces mouvements que l'on qualifie de volontaires.

Lobe pariétal

Le lobe pariétal se situe anatomiquement à l'arrière du lobe frontal et au-dessus des lobes temporal et occipital (cf figure 2.5). En suivant l'axe antéro-postérieur, on trouve le gyrus postcentral puis les lobules pariétaux inférieur et supérieur. C'est un cortex associatif qui assure l'intégration des informations sensorielles. Il reçoit directement ces informations sensorielles de la langue et de la peau, celles visuelles et auditives par des voies neuronales prédéfinies provenant d'autres lobes, et des afférences de l'apparteil locomoteur. Il joue également un rôle dans la perception de l'espace et dans l'attention.

Lobe occipital

Le lobe occipital est situé en arrière des lobes pariétal et temporal (cf figure 2.5). Il contient le cortex visuel primaire, secondaire et reçoit les informations visuelles de la rétine avant de les envoyer aux lobes temporal et pariétal afin qu'elles soient analysées.

Lobe temporal

Le lobe temporal est séparé des lobes frontal et pariétal par la fissure latérale (cf figure 2.5). Sur sa face latérale, on trouve le gyrus temporal supérieur, le gyrus temporal moyen et le gyrus temporal inférieur. Sur sa face ventrale et interne, on trouve le gyrus fusiforme (latéral) et le gyrus parahippocampique (médial). Le lobe temporal est impliqué dans plusieurs processus cognitifs comme la reconnaissance des formes, la mémoire et il contient également le cortex auditif qui analyse les informations auditives.

2.1.2.2 Lobes supplémentaires

Insula ou cortex insulaire

Situé au fond du sulcus latéral, et donc entiérement recouvert par les lobes frontal, temporal et pariétal, il peut être divisé en deux parties: une antérieure et une plus petite postérieure. Il possède cinq gyri et est dissimulé par les parties inférieures des lobes frontal et pariétal (opercule fronto-pariétal) et supérieure du lobe temporal (opercule temporal). La figure 2.6 illustre ces gyri après retrait des opercules.

Même si son rôle reste mal connu, l'insula ou cortex insulaire est généralement associé aux fonctions limbiques (comportement, conscience, diverses émotions et mémoire) et il est considéré par certains anatomistes comme un lobe à part entière et pour d'autres comme appartenant au lobe temporal ou au lobe limbique.

Lobe limbique

Le lobe limbique, séparé des autres structures adjacentes par la fissure limbique, peut être

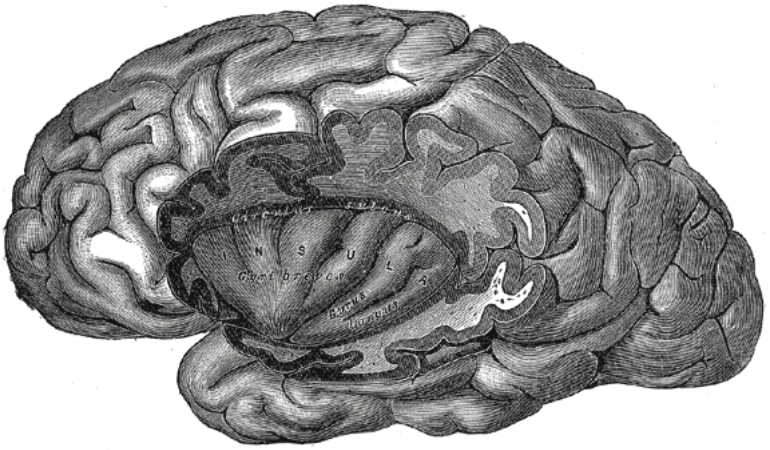


FIGURE 2.6: Vue sagittale gauche des différents gyri composants le cortex insulaire sans les opercules tirée de Gray [1918].

décomposé en deux gyri : le gyrus limbique et le gyrus intra-limbique. Le gyrus limbique est constitué du gyrus sous-calleux, du gyrus cingulaire, de l'isthme et du gyrus parahippocampique. Le gyrus intra-limbique quant à lui s'élève dans le gyrus limbique et est divisé en trois parties : une partie antérieure appelée rudiment préhippocampique, une partie supérieure située sur la surface supérieure du corps calleux et une partie inférieure composée de l'hippocampe. Les différentes structures qui le composent sont impliquées dans des fonctions aussi variées que la gestion de la mémoire ou la manifestation des émotions.

2.1.3 Tissus cérébraux

La figure 2.7 présente une vue coronale d'un cerveau humain mettant en exergue les deux principales classes de tissus constituant le cerveau : substance blanche caractérisée par des regroupements d'axones en fibres et substance grise formée majoritairement les corps cellulaire des neurones.

2.1.4 Substance grise

La substance grise se situe à la fois en périphérie du cerveau sous la forme d'une couche de quelques millimètres d'épaisseur, et enfouie au sein de structures dites profondes servant de relais intermédiaires au transport de l'information.

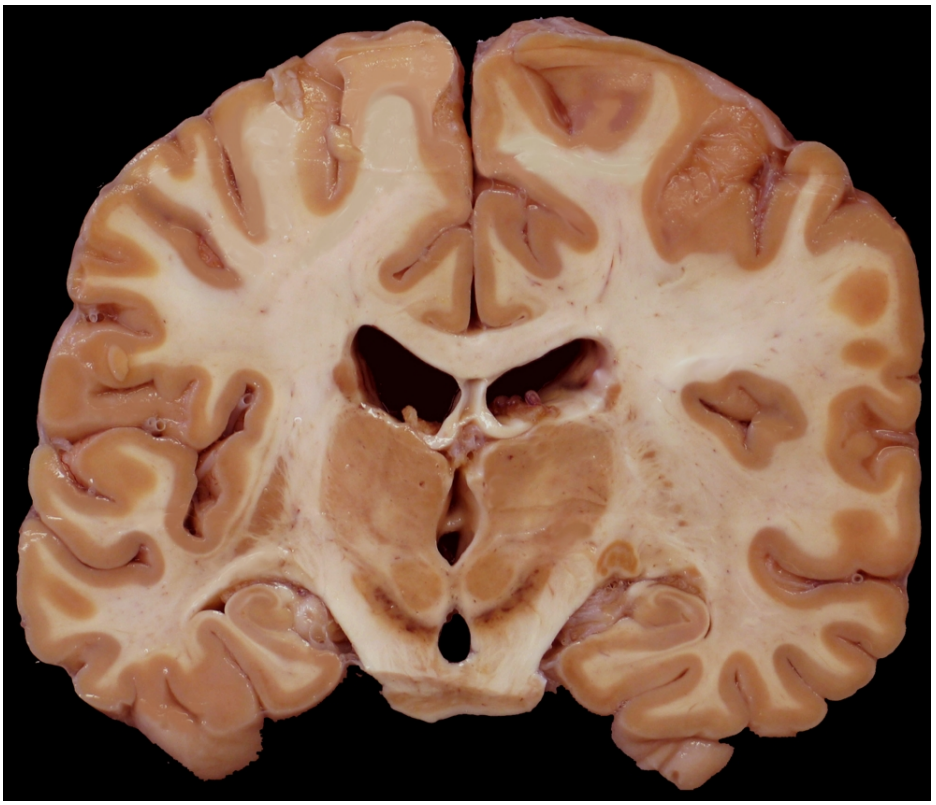


FIGURE 2.7: Vue coronale d'un cerveau humain montrant la différence de couleur caractéristique entre substance blanche et matière grise (image tirée de http://www.anatomie-amsterdam.nl)

2.1.4.1 Cortex cérébral, gyri et sulci

Le cortex cérébral aussi appelé manteau cortical a une épaisseur variant de 1 à 4.5 mm et a la particularité de présenter de nombreux plissements, conférant au cerveau une forme de noix. Le cortex est divisé en néocortex et en allocortex. Le néocortex correspond à environ 90% du manteau cortical et se caractérise par 6 couches cellulaires qui seront détaillées dans la section 2.2. Il est initialement formé dans la région de l'insula et dans les zones pariétales, puis se développe dans les régions frontales et occipitales. L'allocortex qui est le plus ancien est composé du mésocortex (transition entre le néo et l'archicortex qui correspond aux cortex para-hippocampique et au gyrus cingulaire), de l'archicortex (comptant trois couches cellulaires, développé en association avec le système olfactif et correspondant au gyrus dentelé et à l'hippocampe) et le paléocortex (comptant 4 à 6 couches cellulaires, également lié au système olfactif et correspondant au bulbe olfactif, au cortex pyriforme, entorhinal, périrhinal). La surface du cortex présente chez l'homme de nombreux plis appelés sulci qui délimitent des gyri. La complexité et la variabilité interindividuelle de la topographie sulco-gyrale du cortex en rendent la lecture particulièrement difficile. Le logiciel *Morphologist* de *BrainVISA* permet une labellisation de l'ensemble des sulci présents à la surface du cortex, représentés en figure 2.8,

tandis que la figure 2.9 illustre une vue latérale de l'hémisphère gauche présentant notamment les gyri qu'il permet de définir. L'annexe A présente la nomenclature complète de cette labellisation.

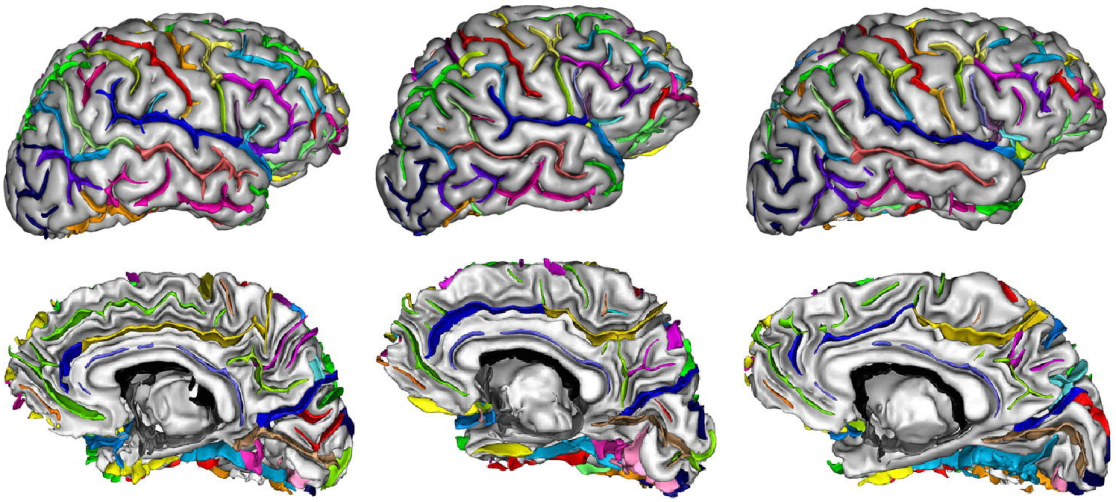


FIGURE 2.8: Détection et labellisation des principaux sulci du cerveau humain avec l'outil *Morphologist* de *BrainVISA* (Perrot et al. [2011]).

2.1.4.2 Noyaux gris centraux

Outre le cortex cérébral, il existe d'autres structures de substance grise plus profondément enfouies dans le cerveau appelés noyaux gris centraux (ou également ganglions de la base). La figure 2.10 montre une segmentation de ces noyaux en vue coronale.

Ces noyaux comprennent le striatum (composé du noyau caudé, du putamen et du striatum ventral), le pallidum (globus pallidus interne et externe) le noyau sous-thalamique (ou subthalamique), la substance noire (dissociée en deux parties: *substancia nigra pars compacta* et *substancia nigra pars reticulata*). Ils participent à de nombreux réseaux neuronaux notamment les boucles motrices, oculomotrices, cognitives et limbiques. De la même façon, le cervelet est doté de 4 noyaux de substance grise : le noyau fastigial, le globulus, l'embolus et le noyau dentelé situé au milieu de chaque hémisphère cérébelleux. Le noyau fastigial appartient à l'archéocerebellum (partie la plus ancienne du cervelet) et est en rapport avec les voies nerveuses de l'équilibration. Le globulus et l'embolus composent le paléocerebellum (qui se superpose à l'archéocerebellum) et participent aux régulations des activités musculaires de la posture. Enfin, le noyau dentelé appartient au système du néocerebellum (qui se superpose aux précédents) et assure la régulation des activités musculaires du mouvement volontaire global.

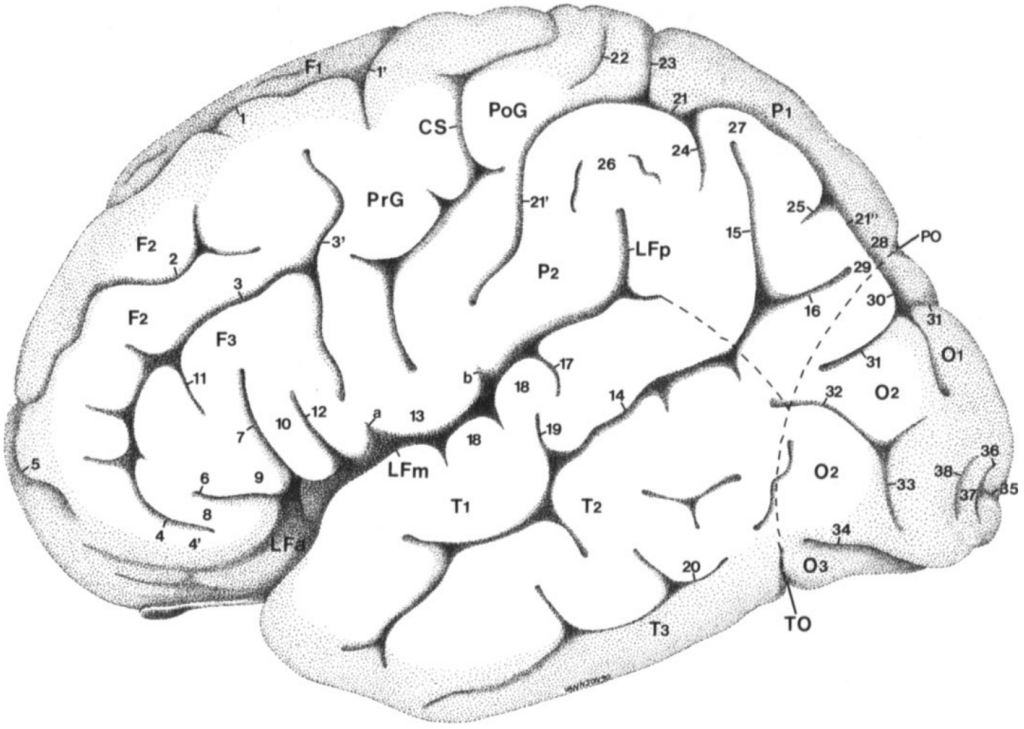


FIGURE 2.9: Aspect latéral de l'hémisphère gauche, les lignes pointillées indiquent les limites théoriques entre les différents lobes. Le lobe frontal est composé principalement du gyrus précentral (PrG) et des gyri frontaux supérieur (F1), moyen (F2) et inférieur (F3) lui-même subdivisé en trois parties : la pars orbitalis (8), la pars triangularis (9) et la pars opercularis (10). Le lobe temporal est composé des gyri temporaux supérieur (T1), moyen (T2) et inférieur (T3), ainsi que des gyri temporaux transverses (18). Le lobe pariétal est composé du gyrus postcentral (PoG), des gyri pariétaux supérieur (P1) et inférieur (P2), du gyrus supramarginal (26) et du gyrus angulaire (27). Le lobe occipital est composé des gyri occipitaux supérieur (O1), moyen ou latéral (O2) et inférieur (O3), ainsi que le gyrus descendens (38). Pour plus d'informations, se référer à Duvernoy [2012] d'où cette image est tirée.

2.1.4.3 Parcellisations du cortex cérébral

Parcelliser le cerveau humain est un des grands enjeux actuels des neurosciences qui a débuté au début du siècle dernier et qui est sujet à de nombreuses controverses. Une parcellisation peut être anatomique ou fonctionnelle, et le lien entre les deux n'est pas encore pleinement compris. C'est l'avènement de l'IRM fonctionnelle (IRMf) dans les années 90 qui a notamment rendu possible cette exploration anatomo-fonctionnelle du cortex qui n'en est qu'à ses débuts. Dans cette partie, nous allons présenter les cartographies les plus usitées qui ont été établies avec des approches différentes et qui nous guideront par la suite.

Atlas de Brodmann

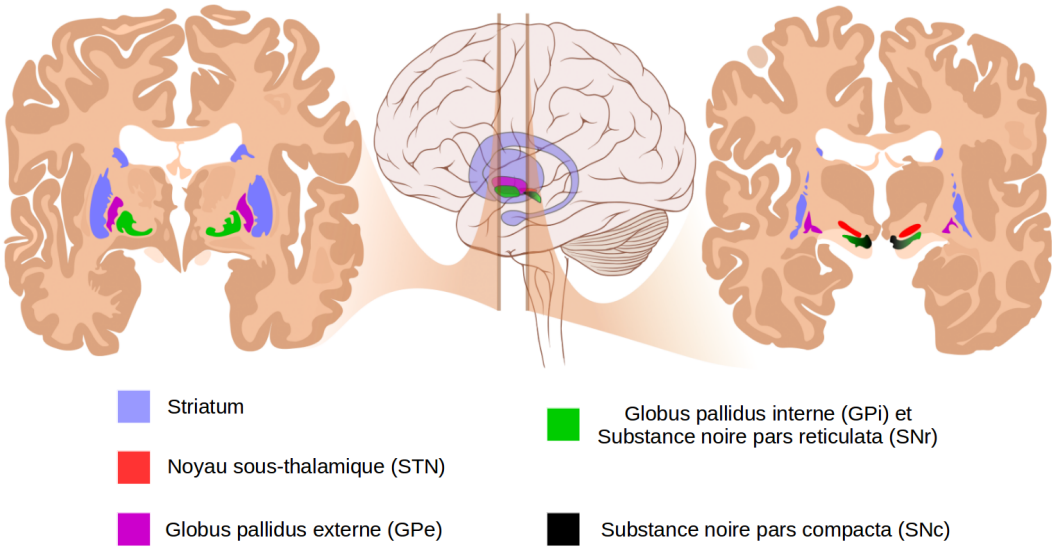


FIGURE 2.10: Représentation des ganglions de la base (ou noyaux gris centraux) en vue coronale (image adaptée de https://sites.google.com/site/aphysionado/home/orgsn/ngc). On y retrouve le striatum en bleu clair, le noyau sous-thalamique en rouge, le globus pallidus externe en violet, le globus pallidus internet la substance noire reticulata en vert, et la substance noire pars compacta en noir.

Korbinian Brodmann fut un des pionniers en terme de cartographie du cortex humain avec la présentation de ses 43 aires en 1909 définies à partir de coupes histologiques prélevées sur un cerveau *ex-vivo* (Brodmann [1909]). La segmentation des différentes aires résulte d'une étude empirique au microscope de la nature et de la densité des populations de cellulles localement. Il s'agit donc d'une parcellisation cytoarchitecturale définissant les aires corticales en fonction des différences de composition cellulaire. Malgré le fait que ces aires n'aient été définies qu'à l'aide d'un unique cerveau, et que la variabilité interindividuelle n'ait donc pas été prise en compte, l'atlas dit de Brodmann est encore utilisé plus d'un siècle après son établissement (voir Annese [2009], Zilles and Amunts [2010], Geyer et al. [2011], Šimić and Hof [2015] pour des revues détaillées et de possibles améliorations liées au caractère non-invasif et *in-vivo* de l'exploration par IRM). On peut visualiser cette parcellisation cytoarchitecturale sur la figure 2.11.

Une version informatique de l'atlas de Brodmann est disponible à l'adresse suivante : http://www.fmriconsulting.com/brodmann/Interact.html. En gardant une approche similaire, de nombreux neuroanatomistes ont produit des cartes cytoarchitecturales du cortex cérébral humain en le divisant selon plusieurs aires, à partir de colorations de Nissl de coupes histologiques (Sarkissov et al. [1955], von Economo and Koskinas [1925], Bailey and von Bonin [1951]).

D'autre part, J. Talairach et P. Tournoux ont développé un référentiel et une technique de proportionnalisation initialement pour les ganglions de la base (Talairach et al.

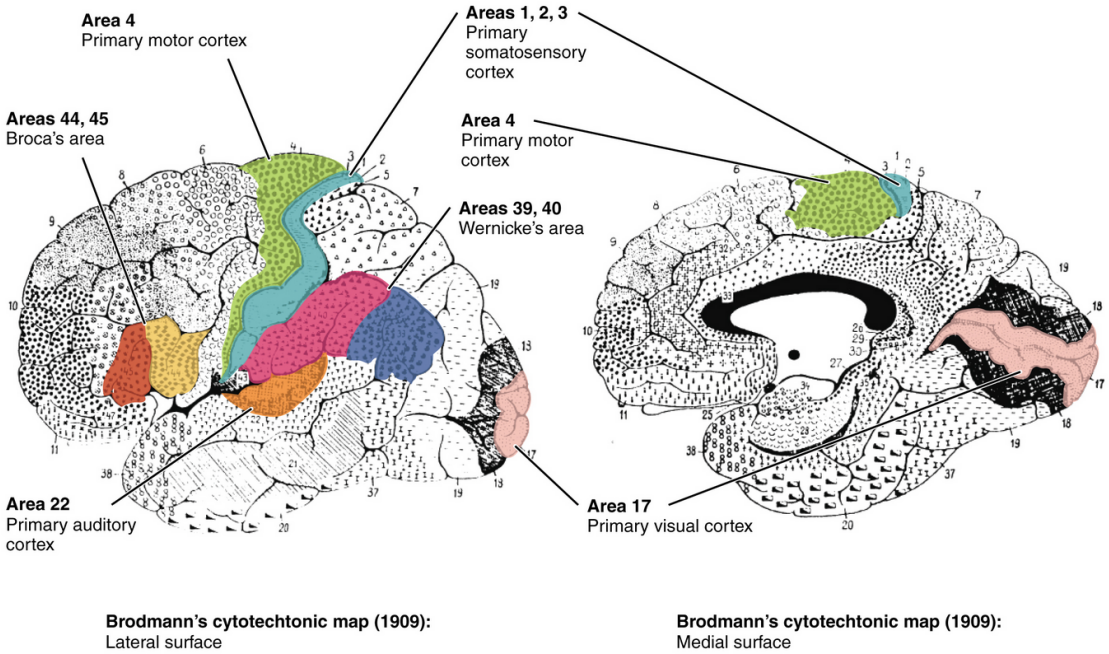


FIGURE 2.11: Numérotation des aires de Brodmann d'après une analyse histologique cytoarchitecturelle tirée de http://philschatz.com/anatomy-book/contents/m46650.html.

[1957]), puis l'ont étendu au télencéphale (Talairach [1967]). Ils ont ensuite développé un atlas sulco-gyral donnant la position des principales structures anatomiques dans ce référentiel (J. Talairach and Tournoux [1988]) en se basant sur la radiographie conventionnelle, la ventriculo et l'angiographie, ainsi qu'en ajoutant des données IRM provenant d'un hémisphère d'une seule femme et des données histologiques issues des figures de Brodman.

Approche fonctionnelle et homonculus de Penfield

Une autre approche consiste à s'intéresser aux fonctions pour définir les structures qui leurs sont associées. Par exemple, les célèbres neurologues Paul Broca et Carl Wernicke ont décelé des lésions dans des aires bien définies du cerveau qui se caractérisaient respectivement dans le comportement des patients par un problème de production des mots et du sens donnés à ceux-ci. Ils ont ainsi pu délimiter les régions éponymes concernées dans le lobe temporal (Wernicke) et frontal (Broca) de l'hémisphère gauche permettant ainsi de définir une aire corticale par rapport à sa fonction (même si cette découverte fut récemment remise en cause [Tate et al., 2014]).

Un autre cas de parcellisation des aires du cerveau par rapport à leur fonction est la représentation physique de Wilder Penfield en 1937 des cortex moteur et somatosensoriel sous forme d'homonculus comme moyen mnémotechnique et à des fins chirurgicales [Penfield and Boldrey, 1937]. Sur cette cartographie, chaque partie du cortex correspond à un membre du corps. La surface du cortex n'est pas proportionnelle à la taille de la

partie du corps à laquelle elle est alouée mais à la complexité des mouvements que celle-ci peut effectuer. Par exemple, la surface occupée par la main — et surtout le pouce — est disproportionnée comparée à celle pour les jambes. L'homonculus moteur est illustré sur la figure 2.12 :

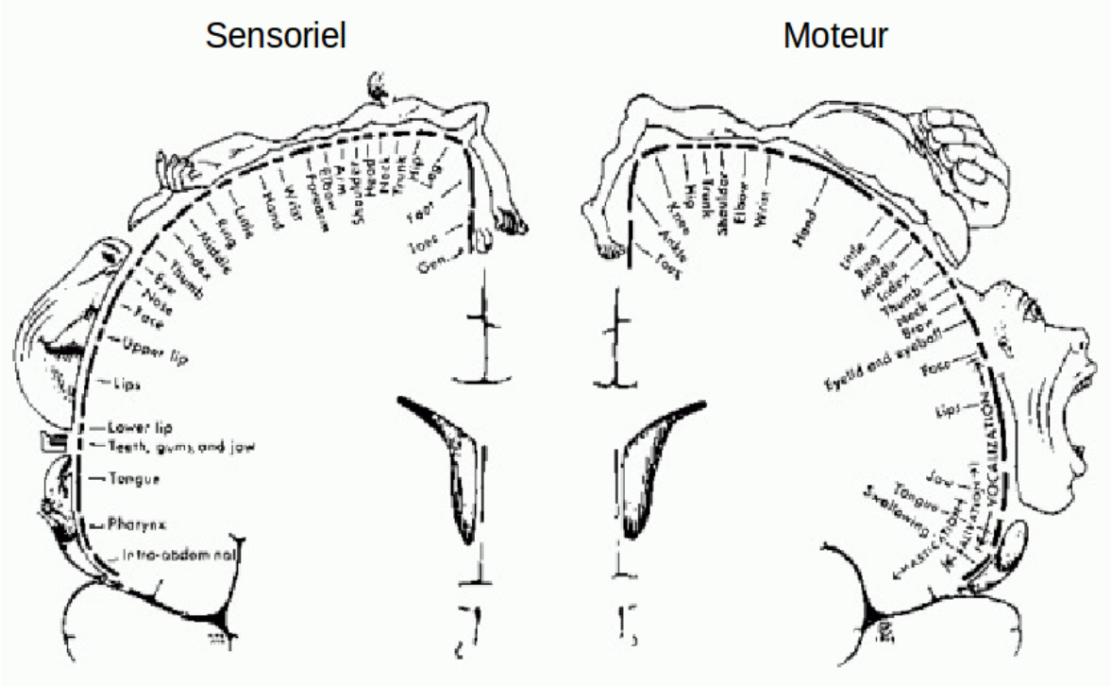


FIGURE 2.12: Homonculus sensoriel et moteur de Penfield où chaque partie du cortex correspond à un membre du corps (image adaptée de http://wilderpenfieldassignment.weebly.com).

Cependant, même si certains points de cette carte sont admis par la communauté d'autres ont été réfutés par des études appronfondies [Schott, 1993] et des études plus récentes en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) [Prudente et al., 2015].

Atlas de Destrieux

Dans la recherche permanente d'une cartographie fine des différentes aires corticales, des parcellisations plus récentes furent réalisées, notamment une parcellisation automatique des gyri et des sulci corticaux suivant la nomenclature anatomique proposée par Christophe Destrieux [Destrieux et al., 2010]. Le cortex fut ainsi divisé en sulci et gyri par seuillage empirique des valeurs locales de courbure et de convexité moyennes calculées avec le logiciel *FreeSurfer*. Cette cartographie fait partie de la plateforme logicielle FreeSurfer (Fischl et al. [2004]) avec celle de Desikan (Desikan et al. [2006]). Une vue de cette parcellisation à la surface du cortex d'un hémisphère est visible figure 2.13 :

L'annexe B présente la nomenclature complète des aires décrites sur la figure 2.13 ci-dessus. Cette parcellisation sera utilisée pour repérer les différentes aires corticales

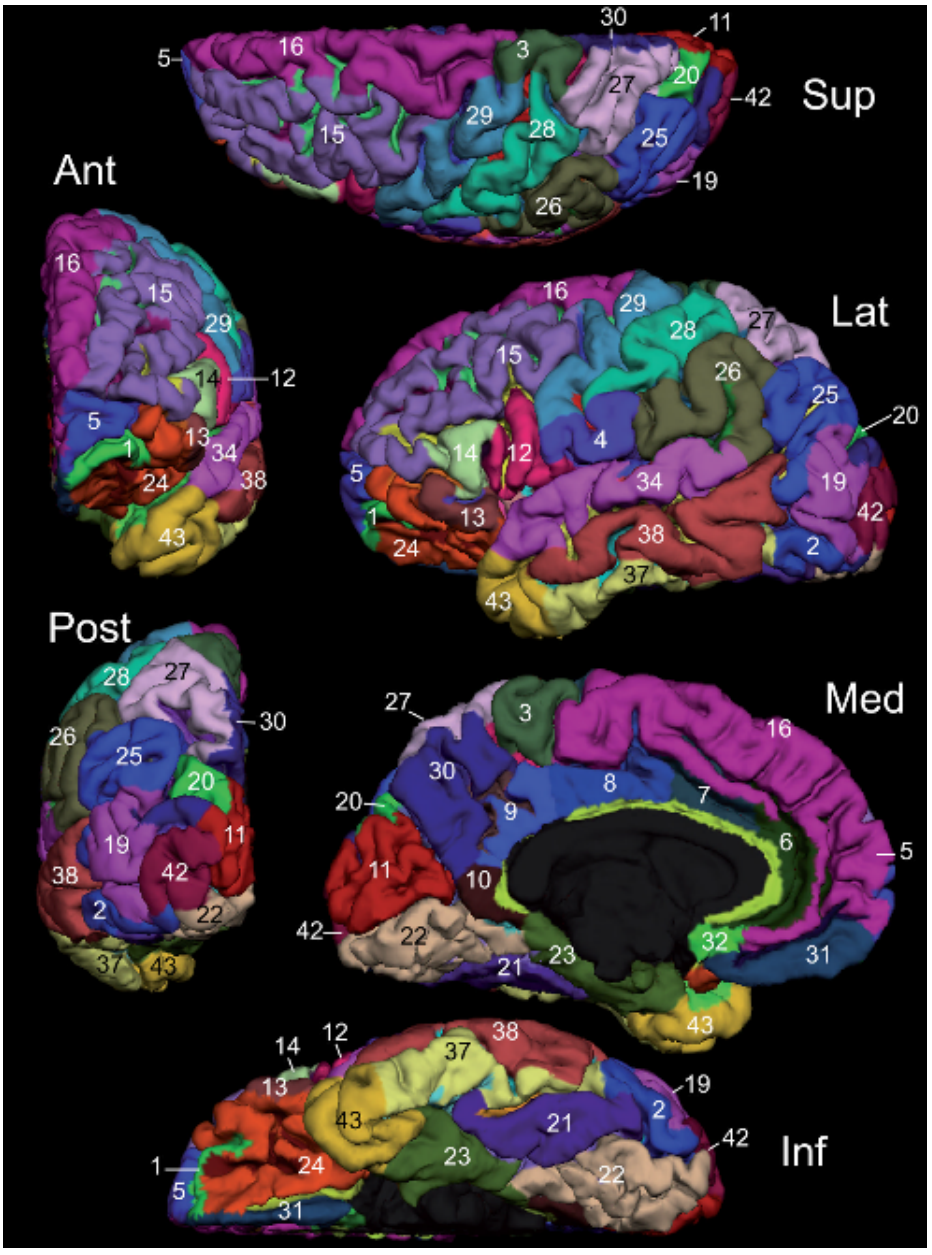


FIGURE 2.13: Surface piale d'un hémisphère avec la parcellisation manuelle de Destrieux (Destrieux et al. [2010]).

lors de l'étude sur les corrélations entre la densité neuritique et l'activité fonctionnelle présentée au Chapitre 4.

2.1.5 Substance blanche

La matière blanche, enfouie sous la surface du cortex, est organisée en faisceaux de fibres parallèles de sections plus ou moins importantes. Chaque fibre correspond à un axone dont le diamètre varie de $3\mu m$ (voire $1\mu m$ pour les non-myélinisés) à $20\mu m$, et est parfois entourée d'une gaine de myéline protectrice et nourricière interrompue à

intervalles réguliers par les noeuds de Ranvier qui rendent possible la circulation de l'influx nerveux de manière saltatoire, permettant ainsi une communication des plus efficaces entre régions cérébrales. C'est cette gaine de myéline qui donne à la substance blanche sa couleur caractéristique. Les faisceaux de matière blanche sont classés selon trois catégories :

- les faisceaux de projection
- les faisceaux d'association
- les commissures

La figure 2.14 présente l'ensemble des faisceaux longs reconstruits grâce au logiciel *Connectomist-2.0*, où chaque couleur permet d'identifier un faisceau particulier :

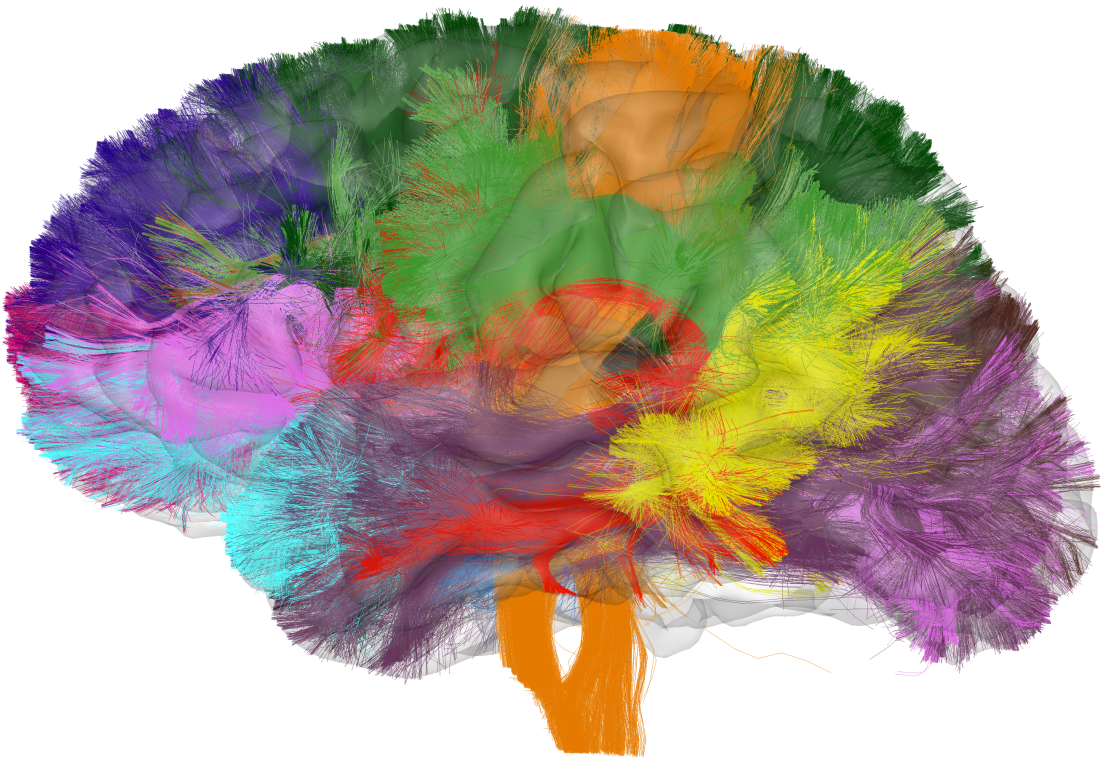


FIGURE 2.14: Représentation des faisceaux longs de matière blanche en se basant sur les sujets de la base Archi (Assaf et al. [2013]) et où chaque couleur caractérise un faisceau.

2.1.5.1 Les fibres de projection

Les fibres de projection établissent des connexions entre le cortex et des structures sous-corticales telles que le thalamus et les ganglions de la base, ou encore avec le tronc

cérébral, le cervelet et la moelle épinière. Il existe deux types de fibres de projection : celles qui transportent l'information des membres du corps vers le cortex cérébral que l'on appelle afférentes et celles qui font l'inverse que l'on qualifie d'efférentes. Toutes les informations sensorielles et sensitives, exceptées celles olfactives, terminent leur trajet dans un cortex primaire; on distingue le sensoriel (goût, odorat, ouïe, vue) du sensitif ou somesthésique. Les voies optiques, acoustiques et somatosensorielles passent par le thalamus avant d'être projetées sur le cortex. La voie optique projette vers le lobe occipital et l'acoustique vers le lobe temporal. Il existe également de nombreuses fibres afférentes thalamo-corticales provenant du thalamus et se projetant de manière diffuse sur le cortex. Les fibres de projection afférentes et efférentes au cortex forment la couronne rayonnante (ou corona radiata) en position sous-corticale, au dessus des noyaux gris centraux. Le centre semi-ovale est le lieu de concentration des fibres venant du cortex frontal puis passant entre les noyaux gris centraux pour former trois faisceaux dénommés capsules : la capsule interne située entre le thalamus et le noyau caudé médialement et le noyau lenticulaire (ensemble de noyaux des ganglions de la base composé du putamen et du globus pallidus) latéralement, la capsule externe située entre le noyau lenticulaire et le claustrum (voir 2.1.4) et la capsule extrême située entre l'insula et le claustrum.

Une des principales voies de projection est celle qui transmet la commande motrice volontaire du cortex cérébral jusqu'aux motoneurones et interneurones de la corne antérieure (ventrale) de la moelle épinière et noyaux moteurs des nerfs craniens, appelée voie pyramidale. Cette voie peut se décomposer en deux faisceaux : le faisceau cortico-spinal représenté en figure 2.15 et le faisceau géniculé (ou cortico-nucléaire). La voie cortico-spinale chemine à partir du cortex, traverse la corona radiata, la capsule interne au niveau de son bras postérieur, puis la partie moyenne du pédoncule cérébral et du pont. Au niveau de la moelle allongée, le faisceau cortico-spinal forme les deux pyramides. Environ 80% des fibres de cette voie croisent la ligne médiane au niveau de la décussation pyramidale pour former le faisceau cortico-spinal latéral (ou croisé). Cette voie contrôle la motricité fine de l'hémicorps controlatéral. Le reste des fibres corticospinales (20%) poursuit son chemin du même côté au niveau du cordon antérieur de la moelle et projette de façon bilatérale sur la musculature axiale cervicale. Le faisceau géniculé, quant à lui, part également du cortex avant de traverser la capsule interne au niveau du genou (d'où son nom) et innerve les noyaux moteurs des nerfs crâniens.

À côté de la voie pyramidale, on trouve de nombreuses voies et circuits qui interviennent dans la motricité involontaire notamment les voies extrapyramidales qui se décomposent en quatre faisceaux principaux :

- Le faisceau rubro-spinal qui part du noyau rouge et suit un trajet parallèle au faisceau cortico-spinal latéral. Il innerve les muscles proximaux (épaule, coude,

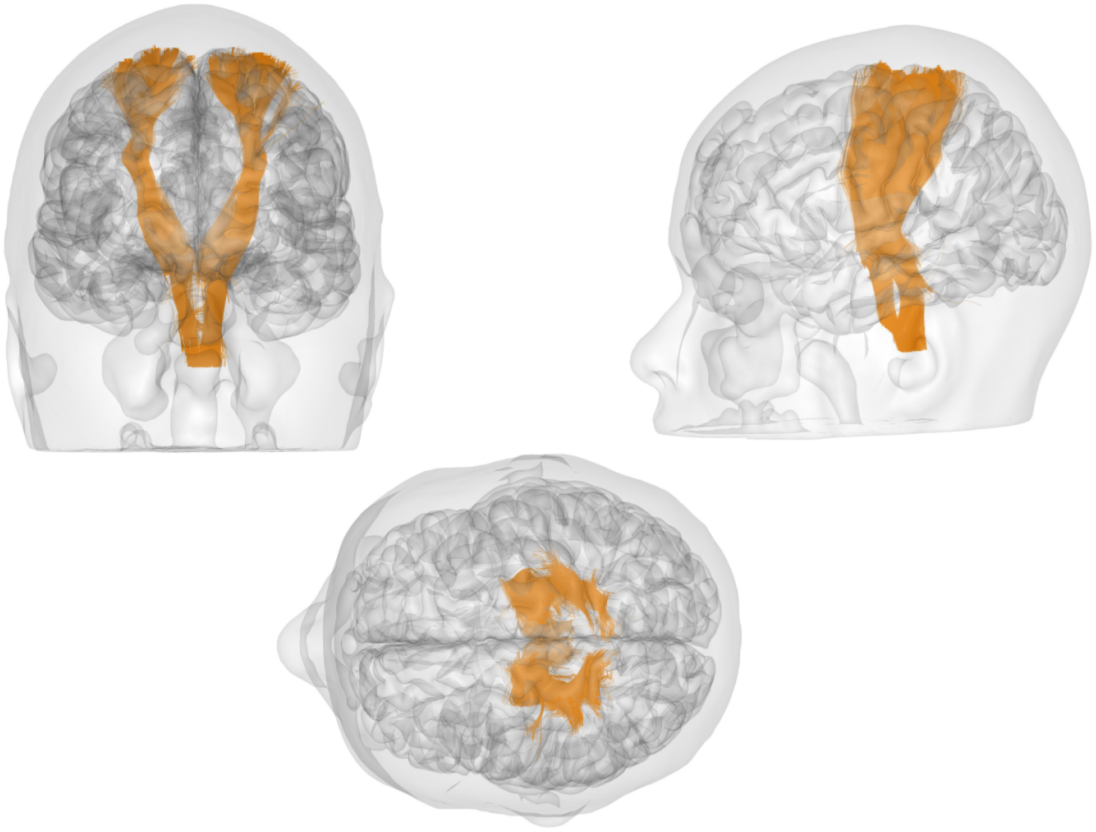


FIGURE 2.15: Représentation du faisceau de projection cortico-spinal reconstruit avec *Connectomist-2.0* en vue coronale, axiale et sagittale sur un sujet de la base Archi. Le faisceau est représenté en orange avec le crâne en transparence grâce au logiciel de visualisation *Anatomist*. Ce faisceau intervient essentiellement dans la motricité volontaire.

hanche, genou); il intervient dans la motricité automatique et semi-automatique ainsi que dans le tonus en flexion au niveau de ces segments de membres.

- Le faisceau vestibulo-spinal est impliqué dans le contrôle de l'équilibre.
- Le faisceau réticulo-spinal joue un rôle dans le tonus musculaire, la marche et les ajustements posturaux automatiques.
- Le faisceau colliculo-spinal (ou tecto-spinal) connecte le tectum du mésencéphale avec la moelle épinière. Il contrôle les mouvements de la tête en réponse à des stimuli visuels et auditifs.

On peut aussi mentionner les connexions thalamo-corticales, les projections sur les noyaux gris centraux du système extra-pyramidal et rajouter à cela les projections cortico-tegmentales vers les centres oculomoteurs, les projections cortico-pontiques destinées au cervelet ainsi que les projections vers la formation réticulée (structure nerveuse du tronc cérébral).

2.1.5.2 Les fibres commissurales ou commissures interhémisphériques

Les fibres commissurales connectent les deux hémisphères cérébraux. Elles sont au nombre de cinq :

- Le corps calleux est la plus importante de ces commissures interhémisphériques du cerveau (environ 300 millions de fibres). Il associe des régions homologues et/ou reliées fonctionnellement. Bien que très étendu d'avant en arrière, il n'est constitué que de fibres transversales. On peut le décrire d'avant en arrière par le bec (ou rostrum), le genou, le corps, l'isthme et le splénium. Les fibres nerveuses du corps calleux réunissent les territoires corticaux des deux lobes frontaux (forceps minor au niveau du genou), des deux lobes pariétaux et des deux lobes occipitaux (forceps major au niveau du splénium). Les aires cérébrales symétriques non reliées par des fibres calleuses correspondent à des aires primaires. Toutes les autres régions sont connectées par des fibres calleuses et sont appelées aires associatives. On peut visualiser un schéma des différentes commissures interhémisphériques sur la figure 2.16 :
- Le fornix ou trigone est formé d'un corps triangulaire qui se prolonge en avant par deux colonnes projetant sur les corps mamillaires. En arrière, le corps du fornix se divise en deux jambes (*crus fornicis*) qui se prolongent par la fimbria de l'hippocampe.
- La commissure antérieure relie les deux lobes temporaux en passant devant les colonnes antérieures du fornix. Elle relie les deux noyaux amygdaliens (situés dans le lobe temporal) qui appartiennent aux systèmes olfactif et limbique.
- La commissure postérieure contient majoritairement la décussation de certaines des fibres liées au contrôle de l'oculo-motricité.
- La commissure habénulaire plus petite qui relie les deux habenula (noyaux appartenant à l'épithalamus).

2.1.5.3 Les faisceaux d'association

Les fibres d'association connectent des aires cérébrales se situant dans un même hémisphère. On peut distinguer les fibres courtes d'association (dites "fibres en U" à cause de leur forme) qui résident juste sous le cortex et connectent des gyri adjacents et des fibres plus longues qui vont connecter des gyri plus éloignés. Parmi les fibres décrites dans les atlas anatomiques, on peut citer :

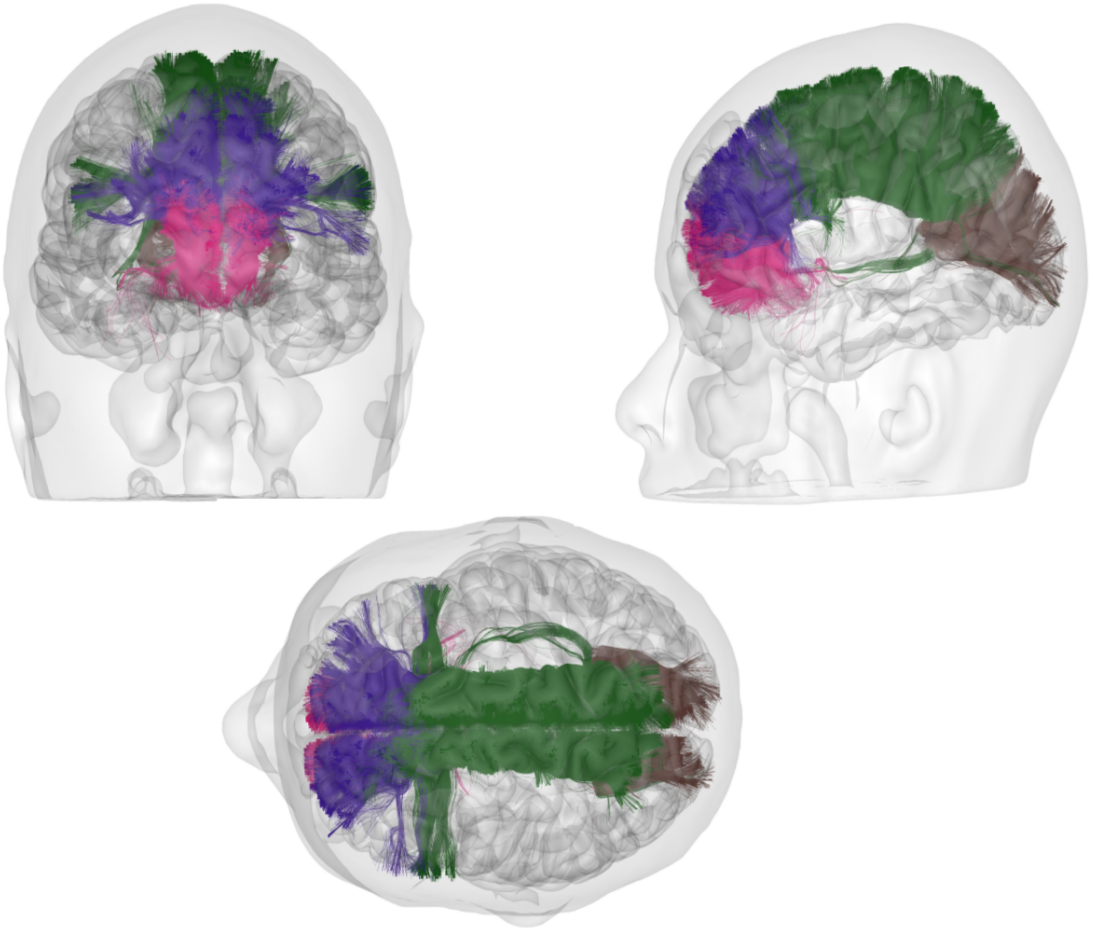


FIGURE 2.16: Représentation des commissures interhémisphériques (majoritairement le corps calleux) en vue coronale, axiale et sagittale reconstruites avec *Connectomist-2.0*. Le genou et le rostrum représentés respectivement en rose et en violet relient les deux lobes frontaux, le tronc coloré en vert est formé des fibres reliant les deux cortex pariétaux et temporaux, et le splénium représenté en marron unit les deux lobes occipitaux.

- le faisceau unciné (UF pour Uncinate Fasciculus) impliqué dans la communication du système limbique qui relie le lobe frontal au lobe temporal,
- le cingulum projetant le long de son trajet vers la face médiale des lobes frontal et pariétal, et du gyrus cingulaire vers le cortex entorhinal, connectant ainsi également des éléments du système limbique,
- le faisceau longitudinal inférieur (ILF pour Inferior Longitudinal Fasciculus), longeant le ventricule latéral, qui permet la communication entre le lobe occipital et le lobe temporal,
- le faisceau longitudinal supérieur (ILF pour Superior Longitudinal Fasciculus) plus complexe qui comprend quatre parties liées ensemble mais accomplissant des fonctions différentes. Il relie les lobes frontal, occipital, pariétal et temporal. Parmi les

quatre faisceaux qui le composent, on trouve notamment le faisceau arqué reliant les aires de Broca et de Wernicke indiquées dans la sous-section 2.1.4.3,

- le faisceau occipital vertical (VOF pour Vertical Occipital Fasciculus) qui connecte les parties dorsale et ventrale du cortex visuel, réunissant ainsi les lobes temporal et pariétal,
- le faisceau fronto-occipital inférieur (IFO pour Inferior Fronto-occipital Fasciculus) qui chemine dans la partie ventrale des capsules externe et extrême. Il associe les régions latérales et ventro-latérales des lobes frontal et occipital,
- le faisceau fronto-occipital supérieur (SFO pour Superior Fronto-occipital Fasciculus) ou faisceau sous-calleux qui passe au-dessus et en dehors du noyau caudé, en dedans de la capsule interne. Il réunit le lobe frontal aux lobes temporal et occipital

Une illustration de quelques-uns de ces faisceaux est disponible figure 2.17 et une représentation plus complète des faisceaux d'association reconstruits avec le logiciel *Connectomist-2.0* est disponible figure 2.18 :

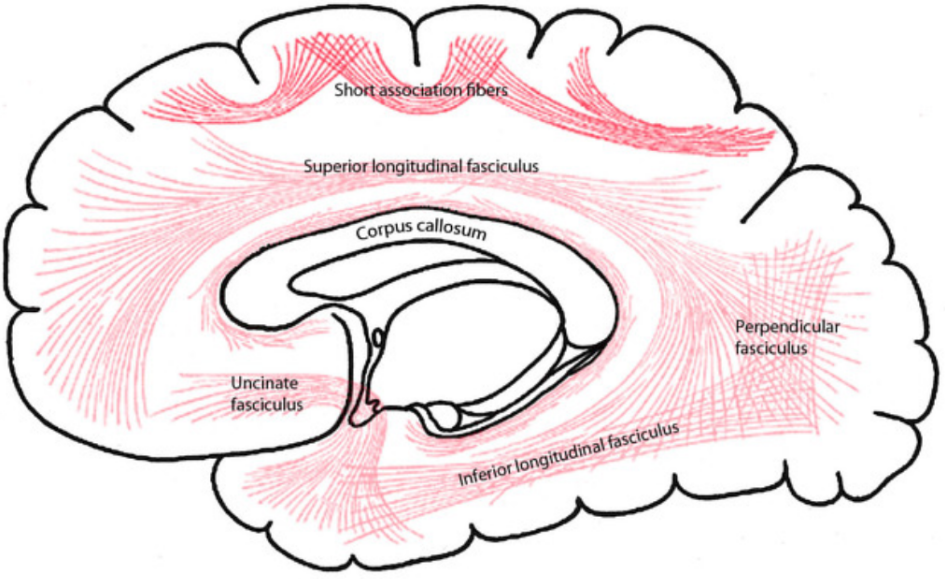


FIGURE 2.17: Illustration des différents types de fibres d'association en vue sagittale et notamment le faisceau unciné en rouge tirée de https://radiopaedia.org.

2.1.5.4 Faisceaux courts dits en U

Les plus petits faisceaux d'association de par leur taille sont également appelés faisceaux en "U" (ou fibres courtes ou encore faisceaux courts) et relient des régions corticales

FIGURE 2.18: Représentations des fibres d'association reconstruites dans des couleurs différentes avec le logiciel *Connectomist-2.0* en vue sagittale.

voisines au sein d'un même lobe ou de deux lobes voisins. Aucune méthode de dissection ne permet efficacement de reconstruire ces faisceaux, si bien qu'ils ne sont pas décrits dans les atlas anatomiques traitant de la substance blanche alors qu'ils existent bel et bien. L'IRM de diffusion permet toutefois de les reconstruire comme l'illustre la figure 2.19 issue des travaux de Guevara et al. [2016] qui en fournit un premier atlas.

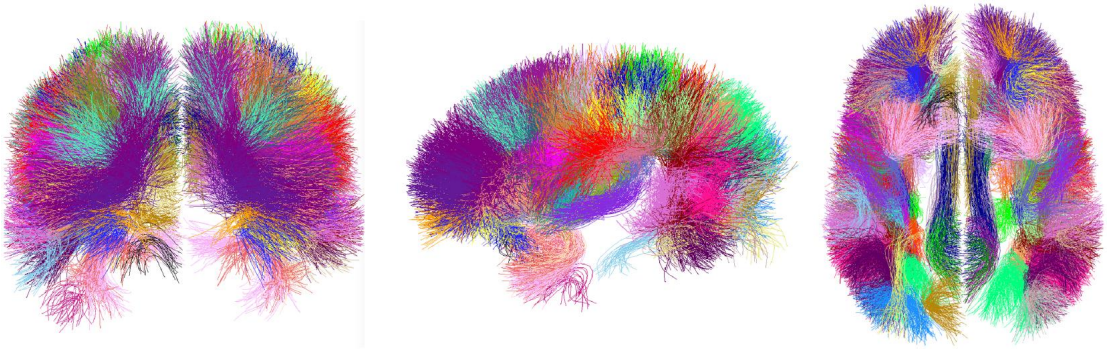


FIGURE 2.19: Représentations des fibres d'association reconstruites avec le logiciel *Connectomist-2.0* en vue sagittale (Guevara et al. [2016]).

2.1.6 Système ventriculaire

Le système ventriculaire renferme le liquide cérébro-spinal (LCS) qui a une double fonction nouricière et d'amortisseur mécanique du cerveau. Ce liquide biologique est sécrété par les plexus choroïdes et circule dans deux cavités centrales situées au sein de chaque

hémisphère (appelés ventricules latéraux) mais également autour de la moelle épinière et du cerveau. Chaque ventricule latéral possède trois cornes (temporale, frontale et occipitale). Le LCS s'écoule des ventricules latéraux pour un troisième ventricule situé dans le diencéphale par le foramen interventriculaire et finalement pour le quatrième ventricule situé dans le tronc cérébral par l'aqueduc cérébral. Le système ventriculaire est représenté sur l'image 2.20.

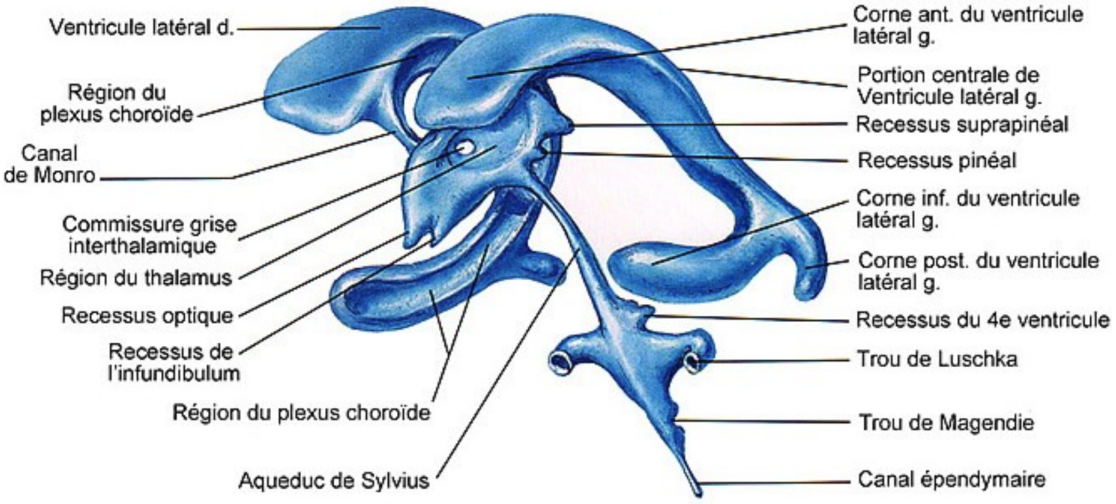


FIGURE 2.20: Système ventriculaire du corps humain (image tirée de http://www.corpshumain.ca/) avec notamment les différents ventricules, la région du plexus choroïde où est secrété le LCS, l'ouverture médiane du 4ème ventricule et les récessus latéraux du 4ème ventricule qui permettent l'évacuation du LCS vers l'espace sub-arachnoïdien ou encore le foramen interventriculaire et l'aqueduc cérébral qui font correspondre respectivement le troisième ventricule avec les ventricules latéraux et les troisième et quatrième ventricules.

2.1.7 Système vasculaire

Le système vasculaire cérébral régit le flux sanguin du cerveau humain. La figure 2.21 donne une illustration de ce système obtenue à partir d'une pièce anatomique humaine *post-mortem* après injection d'une résine de latex colorée.

Il est constitué de deux artères carotides internes, qui se divisent et donnent naissance aux artères cérébrales moyennes et antérieures afin d'approvisionner la partie antérieure du cerveau, et les artères vertébrales qui fusionnent en artère basilaire fournissant le sang oxygéné à la partie postérieure du cerveau, au tronc cérébral et au cervelet. Des artères communicantes antérieures et postérieures relient l'ensemble des artères cérébrales. La figure 2.22 montre un schéma de l'ensemble des artères irriguant le cerveau dont le cercle artériel de la base qui assure la continuité de l'afflux sanguin dans le cas de l'occlusion d'une des artères.

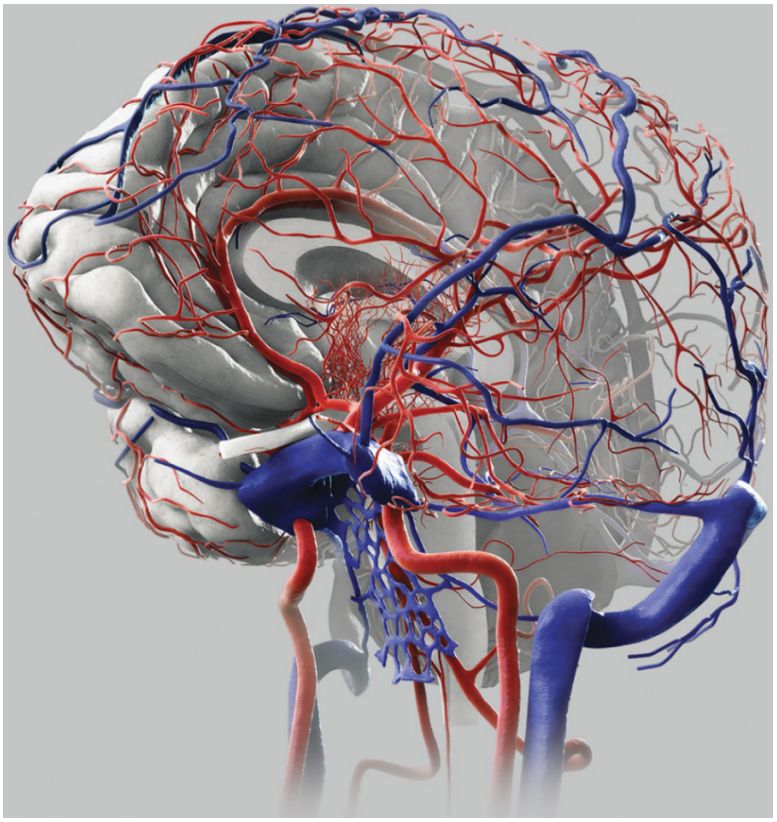


FIGURE 2.21: Représentation du système neurovasculaire (R F Spetzler [2015]). Les artères sont représentées en rouge avec les artères carotides en avant et vertébrales en arrière tandis que le circuit veineux est imagé en bleu avec notamment la veine jugulaire et la veine cérébrale moyenne.

Après cette description macroscopique de l'anatomie du cerveau humain, la section suivante est dédiée à la description microscopique des cellules qui composent la substance blanche et la matière grise.

2.2 À l'échelle microscopique

Le tissu cérébral est composé d'espèces cellulaires dont la morphologie, le fonctionnement et l'organisation peuvent être extrêmement variables d'une aire cérébrale à une autre. La matière blanche est composée majoritairement d'axones myélinisés ou non et de cellules nourricières de cette gaine tandis que la matière grise contient plutôt les corps cellulaires des neurones et des astrocytes. L'étude de cette organisation à l'échelle cellulaire, ou cytoarchitecture, est essentielle pour comprendre l'organisation fonctionnelle du cerveau car elle constitue le substrat anatomique qui supporte les réseaux fonctionnels.

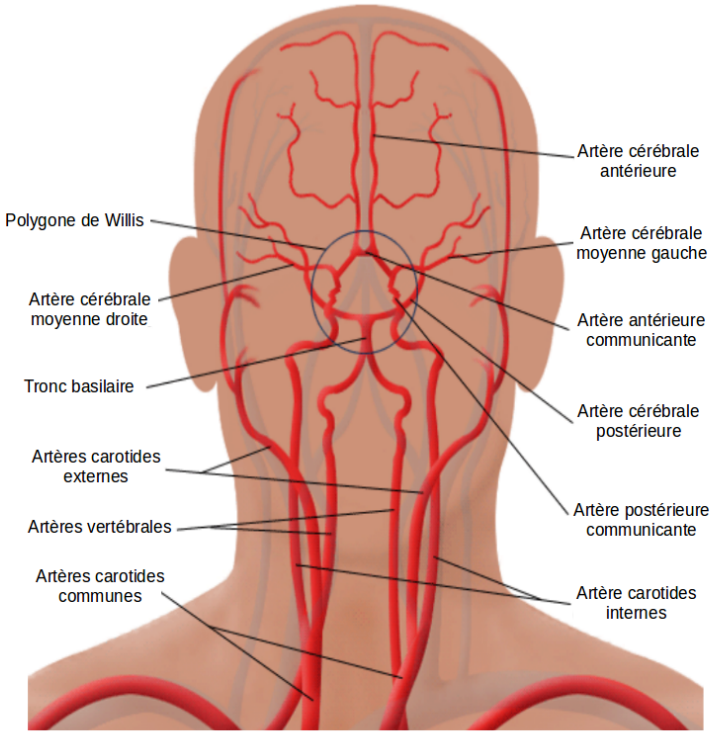


FIGURE 2.22: Schéma des différentes artères composant le système neurovasculaire adapté de http://smartfiches.fr/neurologie/item-335-accidents-vasculaires-cerebraux-avc/generalites-avc avec notamment les artères carotides et vertébrales. Le polygone de Willis entouré (ou cercle artériel de la base) sur l'image assure la continuité de l'afflux sanguin en cas d'occlusion d'une des artères.

2.2.1 Cytoarchitecture du cerveau humain

2.2.1.1 Neurones

Le système nerveux humain est composé d'environ 100 milliards de neurones. Le neurone peut être décomposé en trois parties : les dendrites, le corps cellulaire et l'axone. L'axone est généralement entouré d'une gaine de myéline qui donne aux fibres cette couleur blanche et assure la conduction électrique depuis le corps cellulaire du neurone (ou soma ou pericaryon) jusqu'à la terminaison axonale. Les axones forment ainsi le cablage du système nerveux et s'organisent en faisceaux de fibres parallèles qui constituent la substance blanche. Un schéma de neurone est présenté en figure 2.23.

Dans le corps cellulaire (ou péricaryon) du neurone, dont le diamètre varie selon le type entre 5 et 120 μm, on trouve l'ADN contenu dans le noyau et le cytoplasme incluant les organites classiques des cellules : 1) le réticulum endoplasmique rugueux (RER) qui peut s'aggréger pour former les corps de Nissl où l'on trouve beaucoup de ribosomes libres synthétisant les protéines, 2) les appareils de Golgi qui régulent le transport des

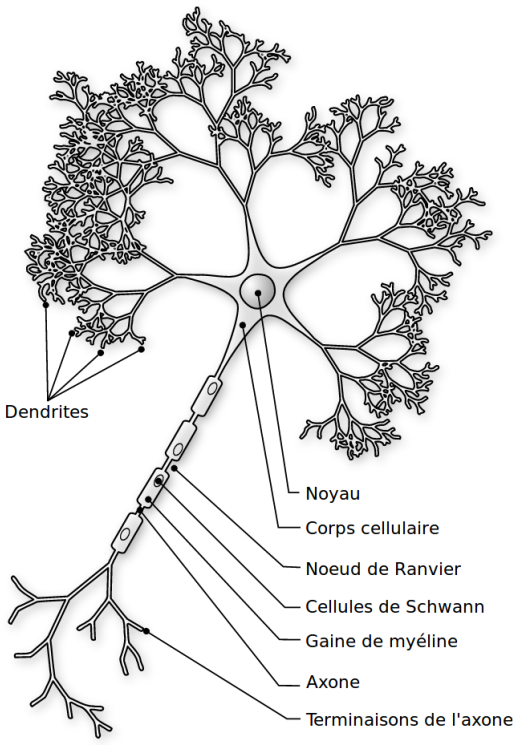


FIGURE 2.23: Schéma d'un neurone tiré de https://www.matierevolution.fr/spip.php?article1194. L'influx nerveux réceptionné par l'arbre dendritique est propagé tout au long de l'axone myélinisé ou non avant de terminer sa course dans les terminaisons axonales.

molécules à travers la membrane plasmique et modifient les protéines, 3) des mitochondries (véritables poumons de la cellule et support en énergie), 4) des neurofilaments et microtubules qui s'organisent parallèlement à l'axone et enfin, 5) des lysosomes qui ont pour fonction la digestion intracellulaire grâce à plusieurs enzymes.

En continuité avec ce corps cellulaire, on trouve le cône d'émergence qui est l'origine de l'axone et qui est le lieu de naissance du potentiel d'action. L'axone se ramifie en une arborisation terminale où l'on peut distinguer les boutons synaptiques contenant les neurotransmetteurs prêts à être relâchés dans la fente synaptique. Certains axones (environ un tiers) sont recouverts d'une gaine de myéline formée par des cellules gliales: les oligodendrocytes dans le SNC et les cellules de Schwann dans le SNP. Cette gaine de myéline est régulièrement interrompue par les nœuds de Ranvier qui jouent un rôle important dans la propagation du potentiel d'action. La myéline est un empilement de plusieurs couches alternant protides (30%) et lipides (70%). L'axone se ramifie en une arborisation terminale où l'on peut distinguer les boutons synaptiques contenant les neurotransmetteurs. Une fois relachés dans le fente synaptique, ils vont se fixer sur les récepteurs des dendrites du neurone post-synaptique. Les dendrites, qui sont des prolongements du péricaryon, transmettent ensuite l'influx nerveux jusqu'au corps cellulaire de ce neurone.

Même si chaque neurone est unique de par sa forme particulière ou sa fonction, on peut classer les neurones sous différentes catégories du point de vue fonctionnel et morphologique :

- les neurones sensoriels qui captent des messages des récepteurs sensoriels et les communiquent au SNC. Ces neurones sont majoritairement des neurones pseudo-unipolaires qui ont un court prolongement qui se subdivise rapidement en deux : l'un faisant office de dendrite, l'autre d'axone.
- les neurones moteurs qui conduisent la commande motrice du cortex à la moelle épinière ou de la moelle aux muscles et qui sont eux des neurones multipolaires possédant de courtes dendrites mais un axone très long.
- les interneurones qui connectent entre eux différents neurones à l'intérieur du cerveau ou de la moelle épinière et qui possèdent deux prolongements principaux de longueur similaire et que l'on dénomme neurones bipolaires.

2.2.1.2 Cellules gliales

Les cellules gliales sont de cinq types principaux :

Les astrocytes
Les astrocytes se situent dans le SNC et ont généralement une forme étoilée. Au sein de la substance grise, les astrocytes protoplasmiques présentent de nombreuses ramifications courtes tandis que dans la matière blanche, les astrocytes fibreux en possèdent moins mais sont plus longs et plus lisses. Les astrocytes remplissent plusieurs rôles au sein du tissu nerveux : ils assurent le support des structures cérébrales, l'intervention dans le recyclage des neurotransmetteurs, le maintien de la concentration en ions, le remodelage de circuits neuronaux, la régulation du flux sanguin, l'apport en nutriments pour la barrière hémato-encéphalique, la participation à la cicatrisation en cas de lésion (astrogliose), la régulation de la neurogenèse...

Les oligodendrocytes
Les oligodendrocytes sont en charge de la production de myéline. Au sein de la substance grise, ils ont une position proche des corps cellulaires et assurent un rôle métabolique. Au sein de la matière blanche, ils assurent le processus de myélinisation entourant les axones d'une épaisse gaine de myéline. Leurs corps cellulaires sont de forme ovale ou rond et de longueur moyenne variant entre 6 et 8 μm.

Les cellules de Schwann
Les cellules de Schwann sont une variété de cellules gliales qui assurent principalement

l'isolation myélinique des axones du SNP. À la différence des oligodendrocytes, elles ne sont affectées qu'à un seul axone.

La microglie
La microglie constitue une population de cellules microgliales possèdant un noyau ovoïde. Leur forme et leur répartition est variable selon la région et leur fonction principale est d'assurer la phagocytose aussi bien dans la matière grise que dans la matière blanche (même si elles sont davantage présentes dans celle-ci). La microglie assure ainsi la principale défense immunitaire active du SNC.

Les épendymocytes ou cellules épendymaires
Il s'agit de cellules gliales du système nerveux central qui bordent l'épendyme des ventricules cérébraux. Leur fonction est d'assurer l'interface entre le système nerveux et le liquide cérébro-spinal.

On peut observer figure 2.24 ci-dessous une représentation graphique de ces différentes cellules gliales :

2.2.2 Lamination du ruban cortical

Le cortex est organisé en couches distinctes de par leur composition cellulaire correspondant à différents types de populations de neurones. Les neurones pyramidaux sont caractérisés par un corps cellulaire pyramidal, un arbre dendritique très développé et possédant un diamètre variant de 10 à 70 μm ainsi que de longs axones quittant le cortex pour se connecter aux autres aires corticales. Les neurones granulaires plus petits (leur diamètre est inférieur à 10 μm) sont des interneurones situés principalement dans la couche granulaire du cortex cérébelleux. Les cellules de Martinotti sont des neurones multipolaires dotés de petites dendrites et des axones qui vont vers la surface et tournent ensuite pour suivre les couches superficielles du cortex. Ils établissent des contacts avec des cellules pyramidales via leurs synapses. Les neurones fusiformes ont quant à eux des axones atteignant la surface dotés de dendrites permettant la connexion avec les autres couches corticales. On peut décomposer l'architecture du ruban cortical (néocortex) suivant 6 couches numérotées de I à VI de l'extérieur vers l'intérieur :

- la couche I ou couche moléculaire pauvre en cellules nerveuses est majoritairement constituée de cellules gliales et de fibres nerveuses parallèles à la surface corticale.
- la couche II ou couche granulaire externe, essentiellement constituée de neurones granulaires, reçoit des afférences d'autres aires du cortex (connexions cortico-corticales afférentes).

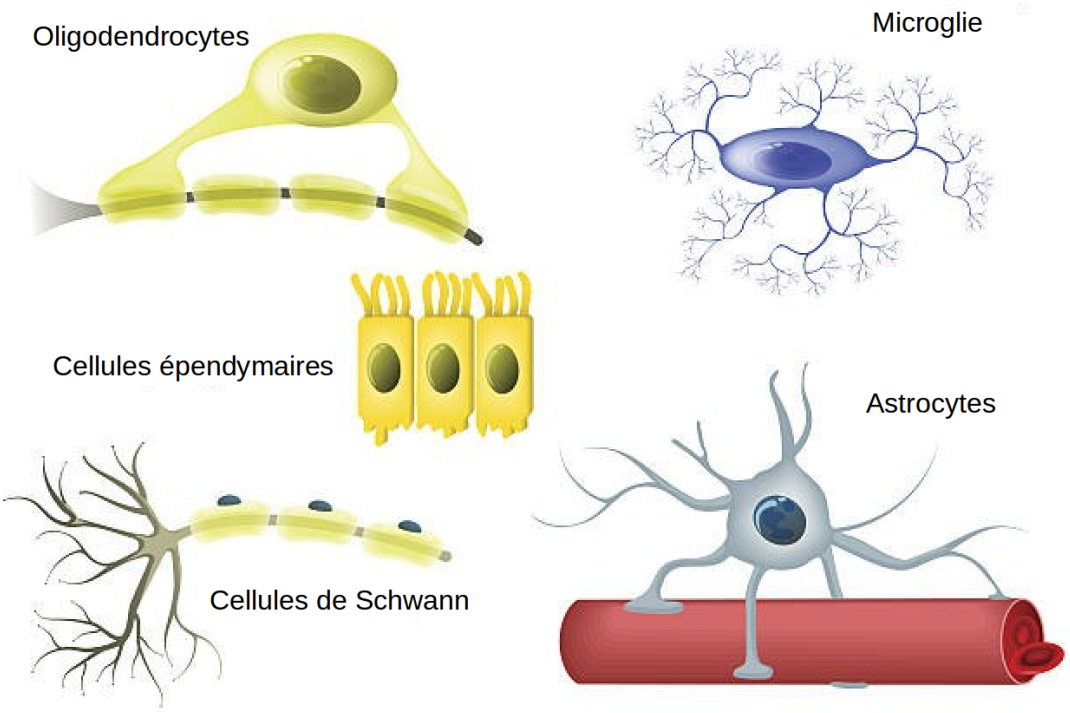


FIGURE 2.24: Représentation des différents types de cellules gliales adaptée de https://eu.fotolia.com/tag/microglial. Les oligodendrocytes sont en charge de la production de myéline. La microglie consitute la principale défense immunitaire du SNC. Les cellules épdendymaires forment une véritable interface fonctionnelle entre la parenchyme cérébral et le LCS. Les cellules de Schwann assurent l'isolation myélinique des axones du SNP. Enfin, les astrocytes ont une forme étoilée et assurent de nombreuses tâches de support, de maintien et de régulation au sein du tissu nerveux.

- La couche III ou couche pyramidale externe, contient la majorité des neurones pyramidaux. Les axones de ces neurones forment les fibres intrahémisphériques et interhémisphériques ou commissurales dans la substance blanche tandis que les dendrites apicales atteignent la couche moléculaire. Elle émet ainsi des connexions vers d'autres zones du cortex cérébral (connexions cortico-corticales efférentes).

- La couche IV ou couche granulaire interne formée de petits neurones étoilés. C'est par cette couche que les informations en provenance de l'extérieur du cortex entrent dans le cortex. Elle reçoit aussi les afférences en provenance de l'autre hémisphère cérébral.

- La couche V ou couche pyramidale interne contient essentiellement des neurones pyramidaux dont les dendrites apicales se projettent soit dans la couche granulaire interne, soit dans la couche moléculaire. Les axones de ces neurones se projettent à distance par exemple pour innerver les motoneurones.

- La couche VI ou polymorphe est la source principale des neurones qui se projettent sur le thalamus permettant une rétroaction sur les entrées du cortex cérébral. Elle est également à l'origine de certaines fibres commissurales et d'association.

Ces six couches sont présentées ci-dessous sur la figure 2.25.

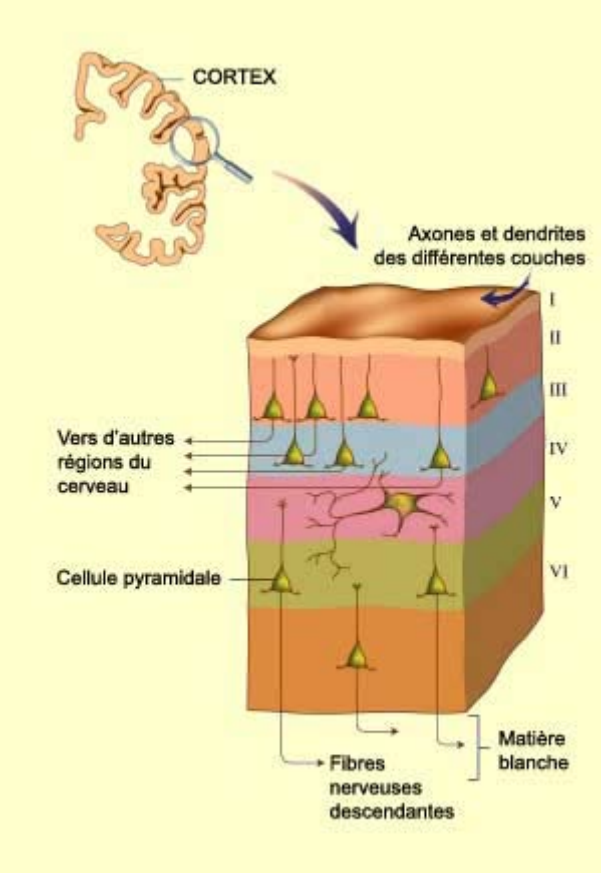


FIGURE 2.25: Représentation schématique des différentes couches cellulaires et des fibres afférentes et efférentes s'y rattachant issue de http://lecerveau.mcgill.ca.

Ces strates peuvent être révélées sur des fines coupes histologiques grâce à l'utilisation de colorations comme celle dite de Nissl, qui marque les corps cellulaires les rendant visibles au microscope optique, celle dite de Golgi qui imprègne la totalité du neurone, ou encore celle dite de Weigert qui colore les gaines de myéline des axones. Un exemple de l'utilisation de la coloration de Nissl sur le néocortex frontal accompagné d'un diagramme du lamination corticale de ses différentes couches est illustré en figure 2.26.

2.3 Conclusion

Ce chapitre d'introduction nous a permis de poser les bases de la neuroanatomie macroscopique et microscopique nécessaires pour la suite de ce manuscrit. La particularité de

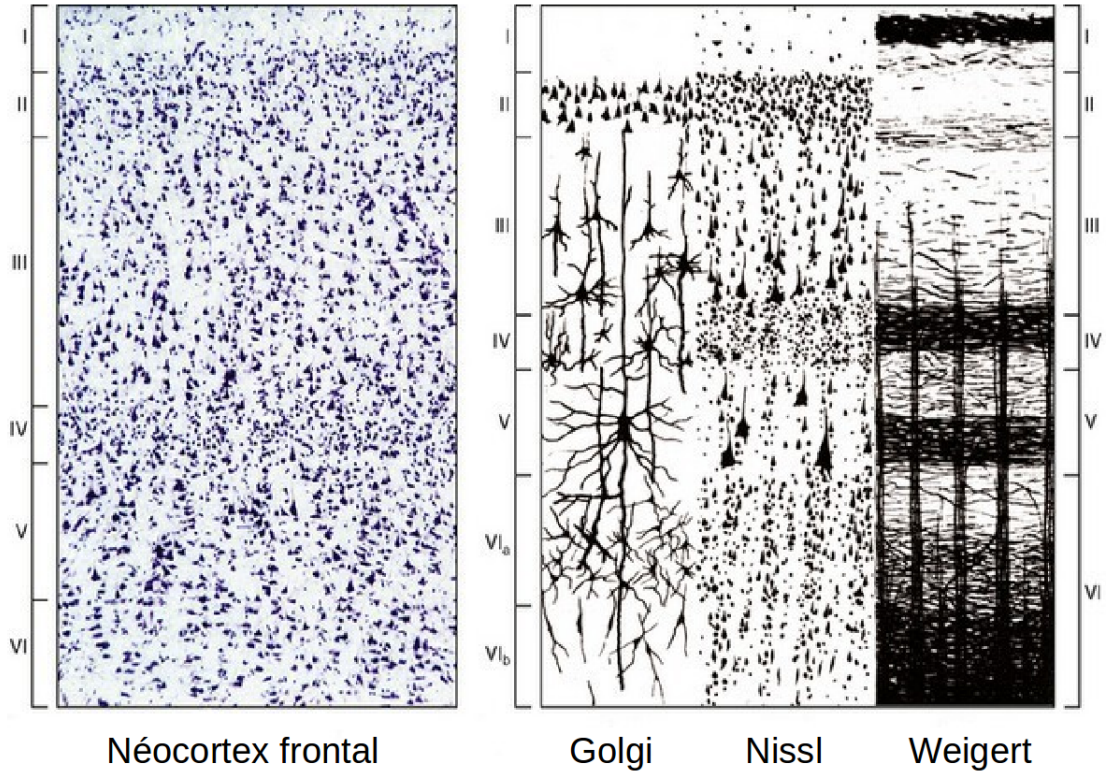


FIGURE 2.26: Représentation du lamination corticale des couches I à VI du néocortex frontal humain adaptée de https://radiologykey.com/cerebral-cortex/ : à gauche, une coupe histologique montrant l'utilisation de la coloration de Nissl des neurones et à droite, un diagramme représentant la cytoarchitecture et la myéloarchitecture des six couches corticales. La première colonne décrit la coloration de Golgi, la deuxième présente la coloration de Nissl et la troisième expose la coloration de Weigert.

l'IRM anatomique et de diffusion, au centre de ce travail de thèse, est qu'elle permet d'accéder à la fois aux structures macroscopiques du cerveau mais également de sonder l'organisation du tissu cérébral à l'échelle microscopique via l'observation du mouvement de l'eau s'opérant à une échelle plus petite que celle des cellules. Il convenait donc d'appréhender l'anatomie du cerveau à ces deux échelles avant d'aborder le principe de l'IRM de diffusion.

Chapter 3

L'IRM de diffusion, outil puissant pour l'exploration de l'architecture du cerveau

3.1 Introduction

Cette section détaille le processus permettant l'obtention des images d'IRM avant de s'intéresser plus particulièrement à l'IRM de diffusion et à une revue globale des différents modèles publiés au cours des décennies de son existence.

3.2 Phénomènes physiques à l'origine de l'IRM

3.2.1 Une histoire de spins

L'imagerie par résonance magnétique est une modalité qui repose sur les propriétés magnétiques des protons des molécules d'eau, présentes en forte de densité dans le corps humain (80%). Ces protons sont équivalents à de petits aimants (ou spins) qui tournent sur eux-mêmes (phénomène de précession) autour d'un axe passant par leur centre, créant ainsi un moment magnétique $\vec{\mu}$. Sans champ magnétique extérieur, les spins sont orientés arbitrairement dans l'air libre et la résultante magnétique est donc nulle. En revanche, placés dans un champ magnétique statique de forte amplitude, ils s'alignent selon la direction de ce champ statique (suivant leur sens, on parle de spins parallèles ou anti-parallèles) et forment une aimantation à l'équilibre. On peut observer ces deux comportements sur la figure 3.1.

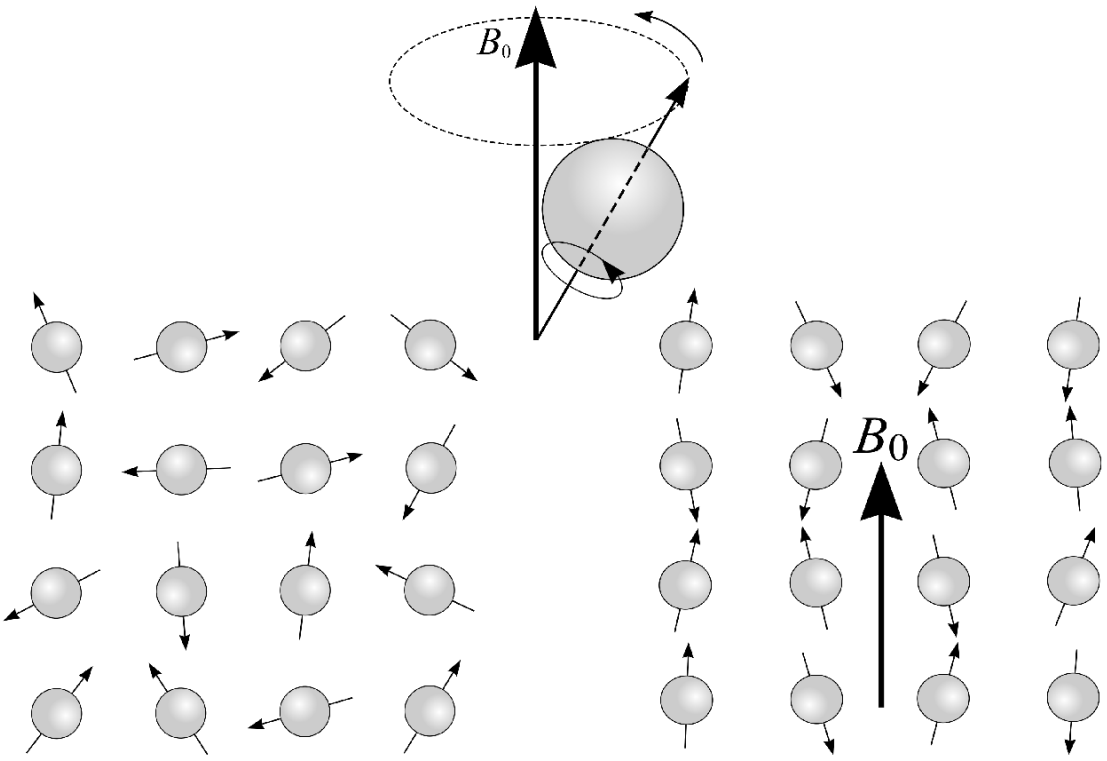


FIGURE 3.1: Principe de précession d'un spin (en haut), orientations aléatoires des spins sans champ magnétique (à gauche) et alignement des spins en présence d'un champ magnétique externe B_0 (à droite) (images adaptées de http://www.voxelcube.com/pages/84/the-principles-of-magnetic-resonance-imaging).

Les protons précessent alors autour de l'axe du champ B_0 avec une fréquence angulaire égale à la fréquence de Larmor ω_0 :

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

où γ est le rapport gyromagnétique ($\gamma = 42,57 MHz/T$ pour l'atome d'hydrogène).

L'émission d'une onde radio à la fréquence de Larmor (appelée champ B_1) par une antenne haute fréquence disposée autour de la région anatomique à imager, fait rentrer l'ensemble des spins en résonance. Chaque spin est alors basculé dans le plan perpendiculaire au champ magnétique statique et revient à sa position d'équilibre en émettant à son tour une onde radiofréquence captée par une antenne de réception : c'est le phénomène de résonance magnétique schématisé sur la figure 3.2 et qui a donné son nom à la modalité IRM.

À l'échelle du voxel, la contribution de l'ensemble des spins au signal peut être mesurée et est caractéristique de la composition du tissu présent dans le voxel. À travers ce mécanisme de résonance, et parce que les tissus sont dotés de caractéristiques magnétiques différentes, il est possible de constituer des images pour lesquelles le contraste

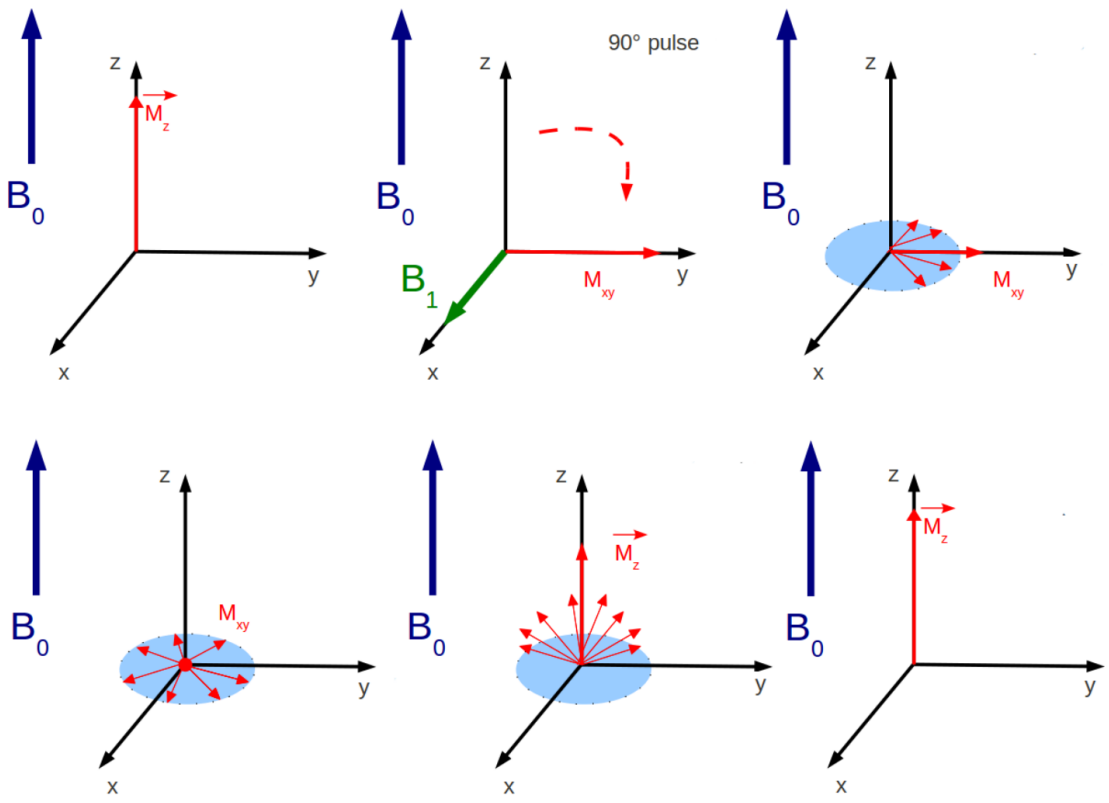


FIGURE 3.2: Phénomènes d'excitation et de relaxation (Lebois [2014]) : l'aimantation globale est basculée dans le plan perpendiculaire suite à l'impulsion RF à 90° avant de revenir à l'équilibre.

est le reflet de la composition tissulaire du voxel. Les résultats alliés à des concepts mathématiques ont permis à Paul Lauterbur et Sir Peter Mansfield dans les années 1970 d'obtenir de premières images par IRM, et d'obtenir le prix Nobel en 2003 pour leurs travaux fondateurs (Lauterbur [1973], Mansfield [1977]).

3.2.2 Équations de Bloch et temps de relaxation

L'expression du signal de résonance magnétique est obtenue par résolution des équations phénoménologiques de Bloch (Bloch [1946]) qui décrivent l'évolution temporelle de chaque composante de l'aimantation M en fonction du champ magnétique externe B_0. En se plaçant dans un référentiel (x,y,z) où le champ B_0 est aligné selon la direction z et où B_1, l'onde de radio fréquence (RF), est appliquée perpendiculairement dans le plan (xOy). On peut écrire ces équations sous la forme :

$$\frac{dM_x(t)}{dt} = \gamma(M(t) \wedge B(t))_x - \frac{M_x(t)}{T_2} \tag{3.1}$$

$$\frac{dM_y(t)}{dt} = \gamma(M(t) \wedge B(t))_y - \frac{M_y(t)}{T_2} \tag{3.2}$$

$$\frac{dM_z(t)}{dt} = \gamma(M(t) \wedge B(t))_z - \frac{M_z(t) - M_0}{T_1} \tag{3.3}$$

où M est l'aimantation, γ le rapport gyromagnétique, $B(t) = [B_x(t), B_y(t), B_z(t) + B_0]$ le champ magnétique total (où B_z est le champ magnétique de module constant B_1 tournant à la vitesse dans le plan xOy) et T_1 et T_2, des temps de relaxation caractéristiques. On en déduit alors l'expression de l'aimantation longitudinale $M_z(t)$ présentée équation 3.4 :

$$M_z(t) = M_z(t = 0)exp(-\frac{t}{T_1}) + M_z^{eq}\left(1 - exp(-\frac{t}{T_1})\right) \tag{3.4}$$

avec M_z^{eq} l'aimantation longitudinale à l'équilibre et $M_z(t = 0)$ l'aimantation longitudinale juste après l'application du champ radiofréquence B_1. La croissance de l'aimantation longitudinale globale suit donc une loi exponentielle caractérisée par le temps de relaxation T_1 égal à la durée nécessaire pour atteindre 63% de la valeur d'équilibre finale. Le temps T_1 dépend de l'environnement moléculaire du tissu imagé et de la force du champ statique B_0. La figure 3.3 illustre l'évolution temporelle de l'aimantation longitudinale pour atteindre l'équilibre.

Le signal de résonance magnétique correspond à une mesure de la composante transversale de l'aimantaion globale. Pour ce faire, une antenne réceptrice est placée dans le plan perpendiculaire au champ statique B_0 pour capter l'aimantation transversale décroissante correspondant au signal d'induction libre (FID pour "Free Induction Decay"). Ce signal a la forme d'une sinusoïde pondérée par une exponentielle décroissante comme le montre l'équation 3.5, déduite des équations 3.3 (on parle de fonction lorentzienne).

$$M_{xy}(t) = M_z^{eq}exp(-i\omega_0 t)exp(-\frac{t}{T_2}) \tag{3.5}$$

En réalité, le signal dépend d'un temps de relaxation T_{2^*} différent de T_2 à cause de la présence d'hétérogénéités locales du champ statique B_0 dues d'une part à l'imperfection du champ statique et d'autre part aux interfaces des tissus de l'objet imagé. On définit cette constante de temps en fonction du temps de relaxation T_2, du rapport gyromagnétique γ et de la variation du champ statique ΔB_0 :

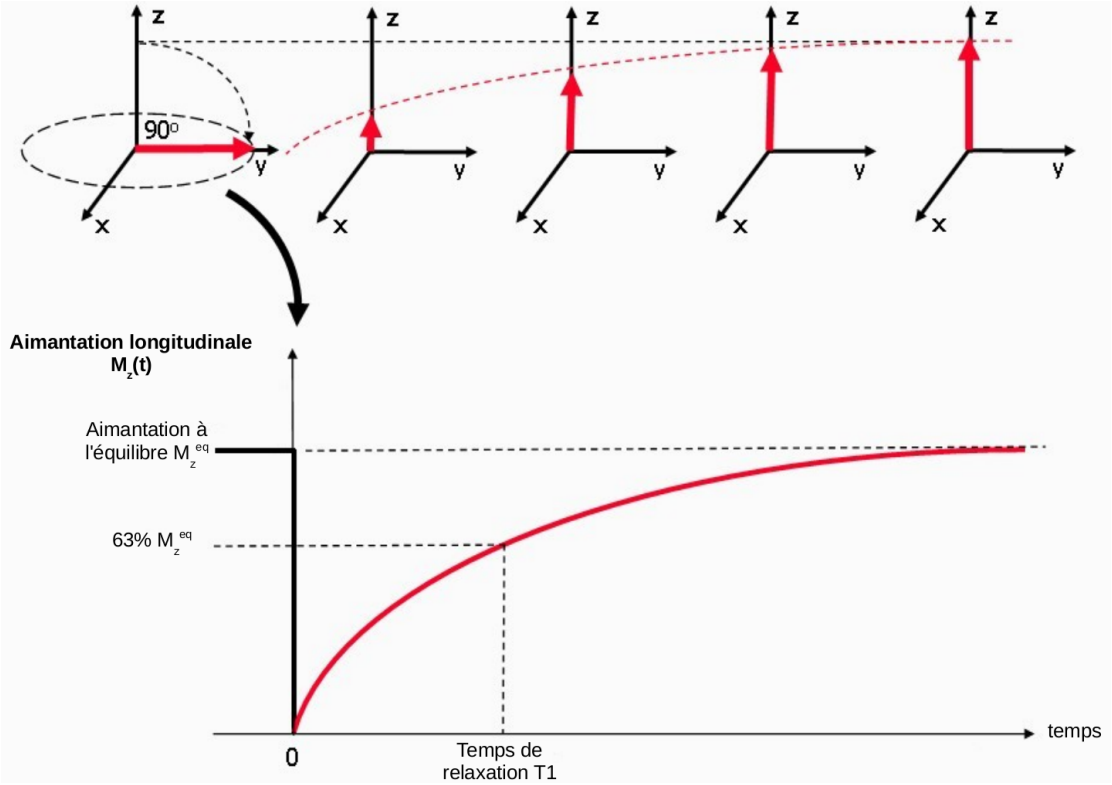


FIGURE 3.3: Repousse de l'aimantation longitudinale d'un tissu caractérisé par un temps de relaxation caractéristique T1 (image adaptée de Ridgway [2010]). L'évolution suit une loi exponentielle depuis la bascule à 90° dans le plan xy jusqu'à l'aimantation longitudinale finale à l'équilibre. Le temps de relaxation caractéristique T1 est égal à 63% de cette aimantation longitudinale finale à l'équilibre M_z^{eq}.

$$\frac{1}{T_{2^*}} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_{2'}} \quad \text{avec} \quad \frac{1}{T_{2'}} = \gamma \Delta B_0$$

L'aimantation transversale suit alors la même loi que l'équation 3.5 en remplaçant T_2 par T_{2^*} :

$$M_{xy}(t) = M_z^{eq} exp(-i\omega_0 t) exp(-\frac{t}{T_{2^*}}) \tag{3.6}$$

La figure 3.4 illustre cette décroissance exponentielle de l'aimantation transversale avec ses temps caractéristiques T_2 et T_{2^*}.

Des valeurs de ces temps caractéristiques pour différents champs magnétiques sont précisées dans le tableau 3.1.

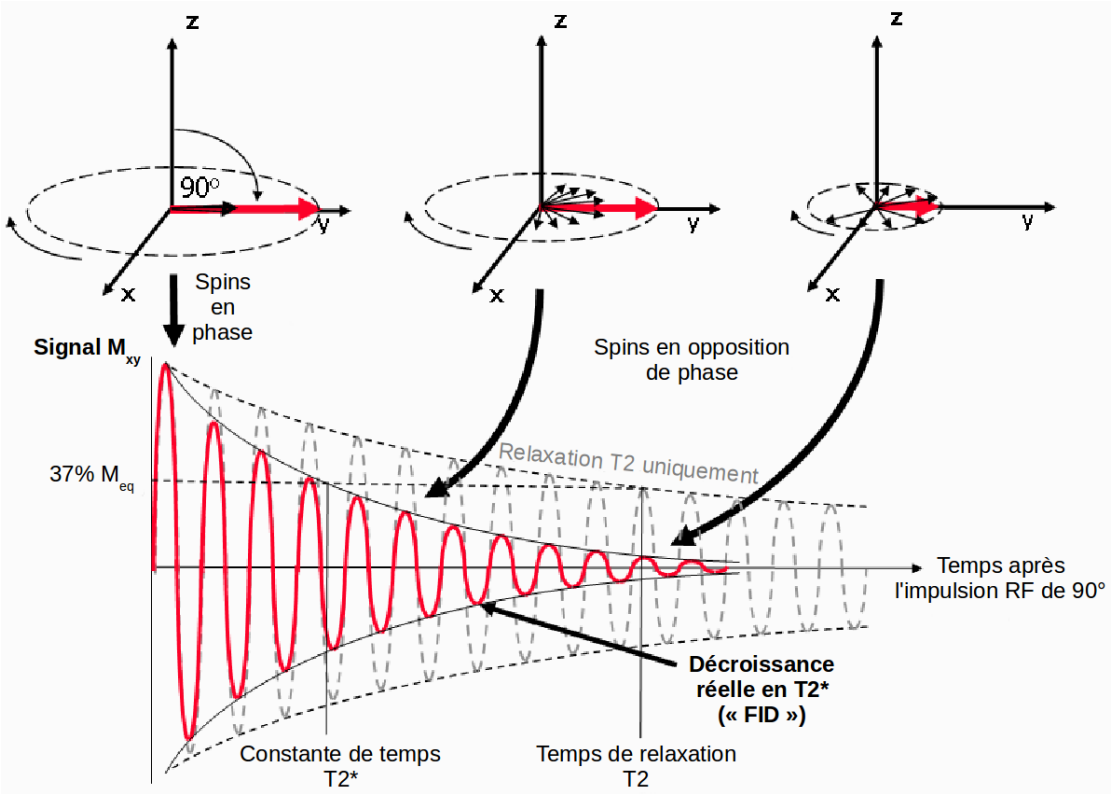


FIGURE 3.4: Repousse de l'aimantation transversale avec son temps de relaxation caractéristique T_2 (image adaptée de Ridgway [2010]). Le signal a la forme d'une sinusoïde pondérée par une exponentielle décroissante traduisant la décroissance réelle en $T2^*$. Les temps de relaxation T_2 et T_{2^*} sont égaux à 37% de l'aimantation transversale à l'équilibre en fonction de la courbe considérée.

	T_1 matière grise	T_2 matière blanche	T_2 matière grise	T_2 matière blanche
1.5T	1000	700	110	100
3T	1330	830	90	80
7T	2130	1220	55	45

TABLE 3.1: Temps de relaxation caractéristiques (en ms) en fonction de l'amplitude du champ magnétique statique (tableau adapté de Lebois [2014]).

3.2.3 Séquences conventionnelles d'écho de spin ou de gradient

Une séquence IRM consiste en une série d'impulsions RF, de gradients et d'ouvertures de convertisseurs analogique-numérique pour collecter le signal induit par résonance magnétique : une impulsion d'excitation est nécessaire pour induire le phénomène de résonance magnétique décrit dans la section ci-dessus, des gradients permettront l'encodage spatial de l'espace K (espace de Fourier) et des échos (écho de spin, de gradient...) possiblement entremêlés afin de lire le signal en sortie pour une pondération plus ou moins influencée par les différents temps de relaxation T, T_2 et T_{2^*}. L'utilisateur doit définir plusieurs paramètres de la séquence : le temps de répétition (TR), le temps

d'écho (TE), l'angle de bascule... afin d'obtenir le meilleur compromis entre la résolution spatiale, le contraste et la durée de l'acquisition.

La première séquence a avoir été mise en place est la séquence d'écho de spin (Hahn [1950a]). À la suite d'une impulsion à 90°, les spins sont en phase dans le plan transversal, puis ils se déphasent rapidement dans le même plan. Après un certain temps $\frac{TE}{2}$, une impulsion à 180° est appliquée pour contrer ce déphasage, engendrant un rephasage des spins à TE pour permettre la lecture du signal : c'est l'écho de spin. À chaque répétition de cet enchaînement au bout d'un temps TR, une ligne de l'espace K est lue, grâce à une impulsion d'encodage en phase caractéristique de la postion k_y de la ligne, suivie d'une impulsion de gradient de lecture permettant d'encoder le signal en fréquence. Grâce à l'impulsion de 180°, les hétérogénéités du champ statique B_0 sont supprimées et on accède donc à une pondération T_2, et non T_{2^*}, du signal. L'aimantation transversale peut s'exprimée alors par :

$$M_{\perp} = M_{zeq} exp(1 - \frac{TR}{T1}) exp(-\frac{TE}{T_2}) \tag{3.7}$$

où l'on distingue la contribution des deux pondérations en T_2 et en T_2. Un schéma de cette séquence est présenté en figure 3.5.

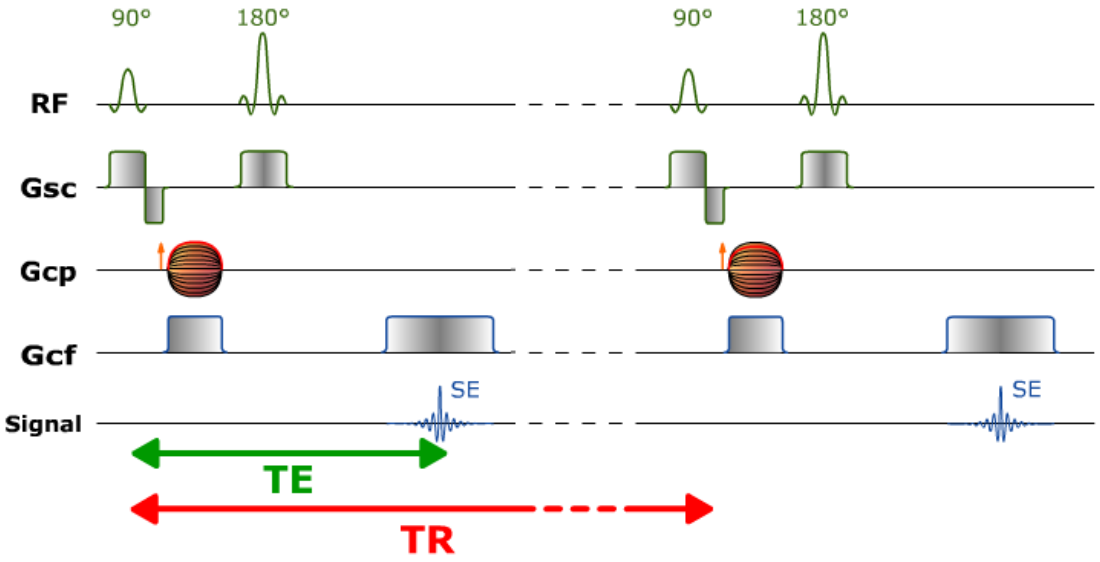


FIGURE 3.5: Schéma de la séquence d'écho de spin tirée de https://www.imaios.com avec la définition des temps TE et TR, ainsi que l'utilisation des impulsions radiofréquences (RF), des gradients de sélection de coupe (Gsc), d'encodage de phase (Gcp) et d'encodage en fréquence (Gcf).

Le gradient de sélection de coupe (Gsc) est appliqué dans la même direction que B_0, perpendiculairement à la coupe à acquérir. L'application de ce gradient va entraîner une modification de la précession des spins à la position z : leur fréquence de précession est

alors $\omega_z = \gamma(B_0 + Gsc\ z)$. Les spins sont donc sélectionnés via ce gradient car, au sein d'une même coupe, les spins précessent à la même fréquence mais celle-ci change d'une coupe à l'autre. Un deuxième gradient, appelé gradient d'encodage de phase (Gcp), est appliqué durant une courte durée entraînant un déphasage des spins appartenant à une même ligne d'encodage et il doit être répété un nombre de fois égal au nombre de lignes à encoder en changeant la force du gradient. Après l'application de ces deux gradients, chaque ligne de la coupe sélectionnée se distingue des autres par leur déphasage et un dernier gradient, dit de lecture (ou gradient d'encodage en fréquence - Gcf), est appliqué perpendiculairement aux colonnes pour donner à chacune sa propre fréquence. Finalement, chaque spin est donc caractérisé par une unique association (phase, fréquence) et l'utilisation de ces trois gradients combinés assure l'encodage 2D plus la coupe permettant ainsi la localisation des spins.

Une autre séquence très utilisée est la séquence d'écho de gradient qui se distingue de l'écho de spin par un angle de bascule α et l'absence de l'impulsion de refocalisation à 180°. L'angle de bascule, généralement inférieur à 90°, correspond à l'angle de Ernst défini comme $acos(-\frac{TR}{T1})$ et permet une accélération du retour à l'équilibre car l'aimantation longitudinale n'est pas complétement basculée et peut donc être rétablie à son équilibre plus rapidement, autorisant ainsi l'utilisation de temps d'écho TE et de répétition TR plus courts. En revanche, le signal obtenu est pondéré en T_{2^*} de par l'absence de correction des hétérogénéités du champ B_0 donc l'aimantation transversale mesurée est plus faible comparée à l'aimantation obtenue via la séquence d'écho de spin. Le terme "écho de gradient" vient du fait que deux lobes sont utilisés lors de l'application du Gsc : l'un positif pour déphaser les spins sélectionnés et l'autre afin de les rephaser. Un schéma de cette séquence est présenté en figure 3.6.

Cette thèse étant dédiée à l'utilisation de l'IRM de diffusion, la prochaine section expose de manière détaillée le principe physique de pondération du signal IRM au processus de diffusion de l'eau, en précisant la nature des artéfacts d'imagerie qui composent le signal IRM pondéré en diffusion.

3.3 L'IRM pondérée en diffusion

L'IRM conventionnelle repose sur une hypothèse d'immobilité des molécules d'eau dans le cerveau. Si cette hypothèse est acceptable du point de vue macroscopique, c'est loin d'être le cas à l'échelle microscopique. En effet, les molécules d'eau dans le cerveau sont constamment animées d'un mouvement dit *brownien* caractérisé par des changements brusques de la direction de leurs trajectoires, résultant de chocs thermiques entre molécules et de chocs entre molécules et membranes des cellules environnantes. Il est

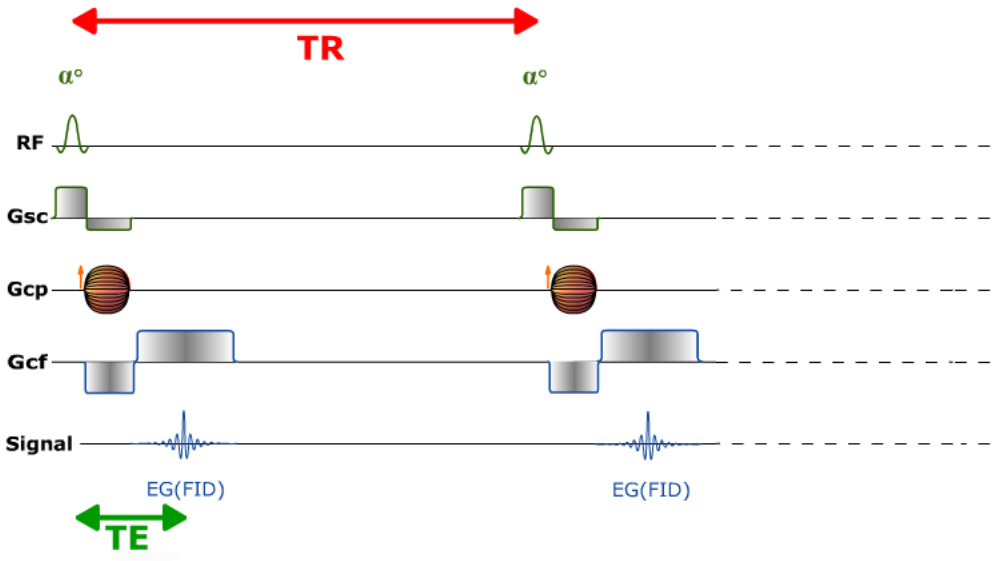


FIGURE 3.6: Schéma de la séquence d'écho de gradient tirée de https://www.imaios.com avec la définition des temps TE et TR, ainsi que l'utilisation des impulsions radiofréquences (RF) et de l'angle de bascule (α), des gradients de sélection de coupe (Gsc), de codage de phase (Gcp) et de codage en fréquence (Gcf).

possible de rendre le signal IRM dépendant de ce phénomène de diffusion à l'aide de séquences spécifiques d'imagerie (Torrey [1956], Le Bihan and Breton [1985], Merboldt et al. [1985], Taylor and Bushell [1985]), afin d'en étudier les caractéristiques. Tout l'intérêt de l'étude du processus de diffusion cérébral réside dans le fait que le signal IRM pondéré en diffusion (ou IRMd), renferme de nombreuses informations sur l'organisation du tissu à l'échelle cellulaire parce que le mouvement des molécules d'eau renferme en quelque sorte une empreinte de la géométrie des membranes qu'elles rencontrent (Bihan [2003]). Tout l'enjeu de l'IRMd est alors de décoder cette information.

Le principe de l'IRMd date du milieu du siècle dernier (Bloch-Torrey, 1956) mais ce n'est qu'au milieu des années 80 que la technologie des IRM a permis d'en faire une nouvelle modalité d'imagerie sous l'impulsion de Denis Le Bihan (Le Bihan and Breton [1985]). Depuis les années 1990, l'IRM de diffusion s'est imposée comme un outil de neuroimagerie incontournable pour étudier la connectivité anatomique *in-vivo* via l'observation de la forte anisotropie du mouvement des molécules d'eau dont le déplacement est fortement restreint par les membranes axonales en particulier. L'IRM de diffusion repose sur le principe de résonance magnétique nucléaire (RMN) qui a été décrit par Bloch (Bloch [1946]) et Purcell (Purcell et al. [1946]) en 1946, ainsi que sur la technique d'écho de spin (Hahn [1950b]), en lui adjoignant une paire de puissants gradients de part et d'autre de l'impulsion de refocalisation pour donner naissance à la séquence Pulse Gradient Spin Echo (PGSE) introduite par Stejskal et Tanner en 1965 (Stejskal and Tanner [1965]). Cette séquence est très utilisée en routine clinique par exemple pour le diagnostic de

l'ischémie cérébrale ou pour toute étude des atteintes de la substance blanche (Moseley et al. [1990a], Le Bihan et al. [1992], Benveniste et al. [1992]. Ce n'est qu'à la fin des années 90 que l'IRMd a révélé son potentiel pour cartographier *in vivo* la connectivité anatomique cérébrale.

3.3.1 Processus de diffusion

À température ambiante ou corporelle, les molécules d'eau se déplacent de manière aléatoire et intéragissent entre elles à cause de l'agitation thermique. Le processus de diffusion peut se décrire mathématiquement grâce à la première loi de Fick reliant le flux des molécules d'eau à leur concentration locale :

$$J = -D\nabla C \tag{3.8}$$

où D est le coefficient de diffusion en m^2/s, J le flux et C la concentration en mol/L. La deuxième loi de Fick décrit, quant à elle, l'évolution de la concentration en fonction du temps par l'équation 3.9

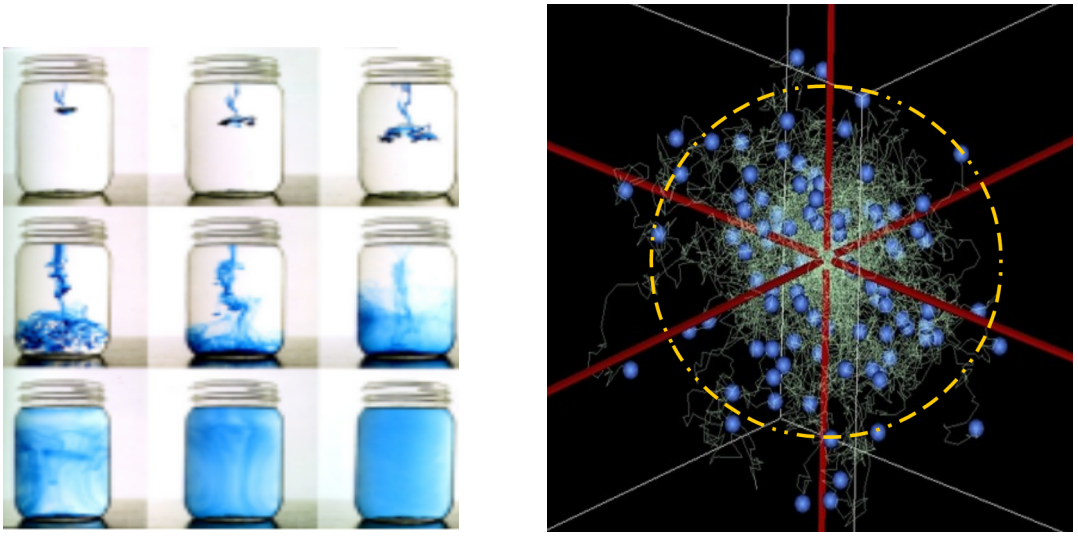
$$\frac{\partial C}{\partial t} = D\nabla^2 C \tag{3.9}$$

Dans le cas de l'IRM de diffusion, on peut facilement vérifier que le propagateur de diffusion $\mathbf{P(r,t)}$, qui mesure la probabilité qu'une particule initialement à une position r_0 se retrouve à la position r après un laps de temps t, suit la même seconde loi de Fick. On peut donc écrire à nouveau l'équation 3.9 comme suit :

$$\frac{\partial P(r_0|r,t)}{\partial t} = D\nabla^2 P(r_0|r,t) \tag{3.10}$$

Processus de diffusion libre

Le processus de diffusion libre fut décrit par Einstein [1905] en observant les mouvements aléatoires des molécules dans un environnement exempt de restriction. On parle alors de comportement isotrope car le déplacement moyen est identique quelque soit la direction de l'espace, et on peut typiquement l'observer dans toute configuration où les dimensions du contenant sont très supérieures à l'amplitude des mouvements observés. On peut voir sur la figure 3.7 une illustration du mouvement isotrope de molécules d'eau placées en un même point à $t = 0$ et visualisées au bout d'un temps $t = \tau$, appelé temps de diffusion, dans le cas du processus de diffusion libre.



(A) Principe de diffusion isotrope dans un bocal

(B) Libre parcours moyen du mouvement *brownien* des molécules d'eau simulé avec le logiciel *Connectomist-2.0*

FIGURE 3.7: Processus de diffusion isotrope de l'eau. À gauche, le processus de diffusion isotrope de l'eau visualisé dans un bocal où l'on injecte un colorant qui se diffuse de manière isotrope dans le temps. À droite : toutes les molécules d'eau sont placées en un même point à $t = 0$ et l'on retrace le libre parcours moyen de ces molécules au bout d'un certain temps τ, appelé temps de diffusion.

Dans le cas d'un processus de diffusion libre, le propagateur de diffusion se modélise mathématiquement par une distribution tridimensionnelle gaussienne de la forme :

$$P(r_0|r,t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \exp\Big(- \frac{(r-r_0)^2}{4Dt} \Big) \tag{3.11}$$

On peut donc écrire le déplacement quadratique moyen :

$$\langle (r-r_0)^2 \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} (r-r_0)^2 \rho(r) P(r|r_0,t)\, \mathrm{d}r_0 \mathrm{d}r \tag{3.12}$$

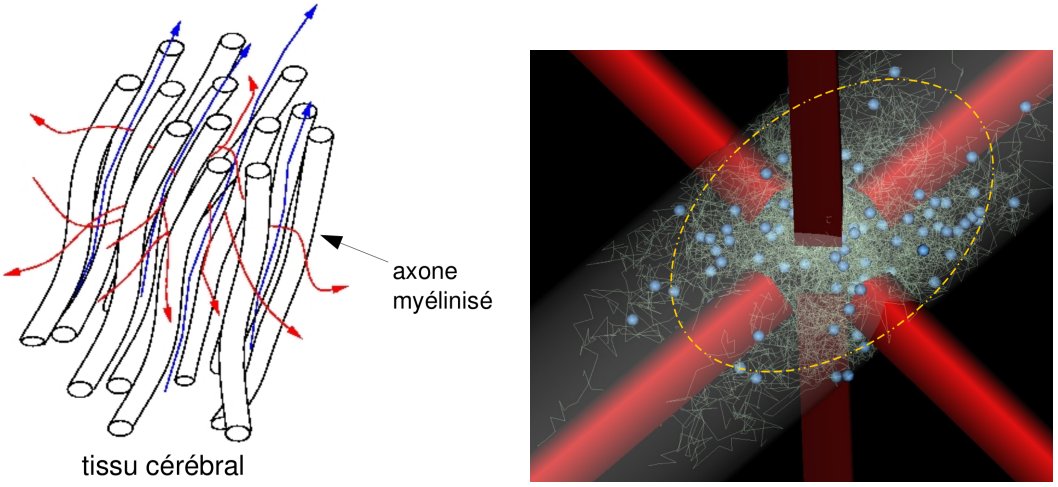
Dans le cas d'un processus de diffusion libre, dans un milieu homogène et isotrope, cette longueur caractéristique de la diffusion est décrite par l'équation d'Einstein à une dimension (Einstein [1905]) :

$$\langle (x-x_0)^2 \rangle = 6D\Delta t \tag{3.13}$$

avec D représente le coefficient de diffusion et Δt le temps laissé aux molécules d'eau pour diffuser ou temps de diffusion.

Processus de diffusion restreinte

Dans la matière blanche, les déplacements moyens dépendent de la direction : le long des fibres, le mouvement est peu restreint et donc le déplacement moyen est plus grand que celui observé dans toute direction perpendiculaire à l'axe des fibres où la restriction est importante due en grande partie aux restrictions imposées par la gaine de myéline et la membrane des axones. Le processus de diffusion est donc qualifié d'anisotrope comme on peut le voir sur la figure 3.8 :



(A) Schéma d'un tissu cérébral représenté avec des axones myélinisés

(B) Parcours moyen des molécules d'eau simulé avec le logiciel *Connectomist-2.0* dans le cas d'un milieu restreint

FIGURE 3.8: Processus de diffusion restreinte dans la matière blanche. À gauche, le tissu cérébral de la matière blanche est modélisé par des axones myélinisé approximativement parallèles restreignant la diffusion des molécules d'eau dans d'autres directions que celle des axones. Les flèche rouges traduisent ainsi ce comportement entravé du processus de diffusion tandis que les flèches bleues représentent les directions de diffusion favorisées. À droite, parcours moyen des molécules d'eau reconstruit avec le logiciel *Connectomist-2.0*. On représente avec une ellipsoïde en jaune le rayon de ce parcours moyen, dont le centre est le point initial des molécule d'eau, traduisant le caractère anisotrope du processus de diffusion dans ce milieu.

Le mouvement des molécules d'eau peut être entravé ou restreint dans des environnements plus complexes et l'hypothèse de gaussianité du propagateur de diffusion n'est alors plus valide. Pour un modèle donné de tissu, il faut donc affiner mathématiquement l'équation de ce propagateur. Ces modèles avancés seront présentés en section 3.4 suivante.

3.3.2 Séquence, artéfacts d'imagerie et signal pondéré en diffusion

Les données d'IRM de diffusion sont obtenues en utilisant une séquence d'écho de spin (cf section 3.2.3) spécifique incluant de puissants gradients de diffusion utilisés pour encoder

la position des spins. Au cours de cette section, la plus simple de ces séquences définie par Stejskal and Tanner [1965] et appelée PGSE sera présentée, avant de décrire les différentes sources d'artéfacts conduisant à l'obtention de données d'imagerie corrompues qu'il faut obligatoirement corriger préalablement à toute analyse. L'équation du signal pondéré en diffusion sera également caractérisée.

3.3.2.1 Séquence Pulsed Gradient Spin Echo (PGSE)

Le chronogramme de la séquence PGSE utilisée pour pondérer le signal en diffusion est présenté en figure 3.9.

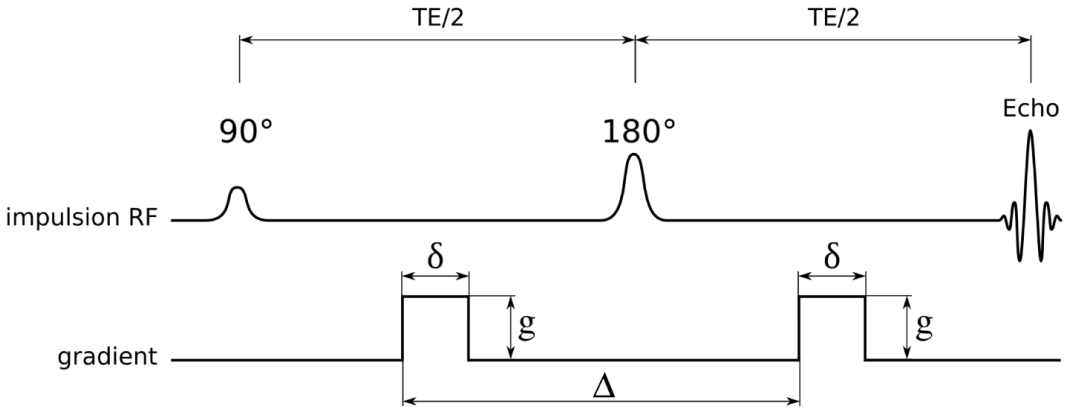


FIGURE 3.9: Séquence PGSE définie par Stejskal and Tanner [1965]. L'introduction des deux gradients de même amplitude de part et d'autre de l'impulsion radiofréquence (RF) de refocalisation à 180° permet de marquer les spins qui se déplacent. En effet, le premier gradient entraîne un déphasage linéaire des spins dans la direction de l'application du gradient et le deuxième entraîne un déphasage de même amplitude mais de signe opposé. La durée des gradients est définie par δ et leur séparation par Δ, formant avec l'amplitude g du gradient les paramètres d'une séquence PGSE (outre les temps d'écho et de répétition).

Cette séquence repose sur l'introduction de deux impulsions puissantes de gradient de même durée et de même amplitude de part et d'autre de l'impulsion radiofréquence (RF) de refocalisation à 180° d'une séquence classique d'écho de spin. Le premier gradient entraîne un déphasage linéaire des spins dans la direction de l'application du gradient et le deuxième entraîne un déphasage de même amplitude mais de signe opposé. Dans le cas de spins immobiles, le rephasage résultant de l'application de la seconde impulsion de gradient de diffusion compense exactement le déphasage introduit par la première, de telle sorte que le signal résultant correspond à celui d'une simple séquence d'écho de spin pondérée en T_2 ($S_0 = exp(-\frac{TE}{T2})$). Dans le cas où un spin aurait bougé entre les deux gradients, il ne sera pas rephasé et donc sa contribution ne sera pas restaurée intégralement dans le signal final. Le signal résultant sera donc atténué par rapport

au signal d'écho de spin S_0. Les paramètres d'une telle séquence sont l'amplitude des gradients g, leur durée δ et la séparation entre ces deux gradients Δ.

En faisant l'hypothèse que les impulsions sont semblables à des Dirac, c'est-à-dire que que la durée de l'impulsion δ du gradient est infiniment petite pour que la diffusion des molécules d'eau pendant ce temps soit négligeable, Callaghan [1991] a montré que l'atténuation du signal, mesurée dans l'espace q, peut s'exprimer comme la transformée de Fourier 3D du propagateur de diffusion :

$$E(\mathbf{q},\tau) = \frac{S(\mathbf{q},\tau)}{S_0} = \int_{\mathbb{R}^3} P(\mathbf{r}|r_0,\tau)\exp(-2\pi i\mathbf{q}^T\mathbf{r})d\mathbf{r} = \mathcal{F}[P(\mathbf{r}|r_0,\tau)] \tag{3.14}$$

La version numérique de cette équation suppose un échantillonnage sphérique de densité infinie dans l'espace du vecteur d'onde $\mathbf{q}$ afin de remonter, par transformée de Fourier inverse, jusqu'au propagateur de diffusion (ou PDF pour Probability Density Function), $P(\mathbf{r}|r_0,\tau)$ ce qui implique de très longues acquisitions. Le vecteur d'onde $\mathbf{q}$ est défini par l'équation 3.15.

$$\mathbf{q} = \frac{\gamma}{2\pi}\int_0^t \mathbf{G}(t)dt = \frac{1}{2\pi}\gamma\mathbf{G}\delta \tag{3.15}$$

Le Bihan and Basser [1995] définissent alors la valeur de b, qui règle la pondération en diffusion du signal IRM, à partir du profil des gradients de la séquence à l'aide de l'équation suivante :

$$b = \gamma^2 \int_0^{TE}\left(\int_0^t G(t')dt'\right)dt \tag{3.16}$$

L'amplitude du vecteur d'onde $\mathbf{q}$ et valeur de b sont reliés par l'équation :

$$b = ||\mathbf{q}||^2\tau \quad \text{où } \tau \text{ représente le temps de diffusion}$$

En pratique, l'hypothèse d'impulsions infiniment courtes n'est jamais vérifiée, et on obtient alors le propagateur d'ensemble moyen (EAP pour Ensemble Average Propagator) dont la composante radiale est modifiée mais la composante angulaire préserve les extrema. L'équation fondamentale reliant propagateur et signal pondéré en diffusion exprimé dans l'espace q est à l'origine de nombreux modèles établis au cours de deux dernières décennis par la communauté et sont présentés en section 3.4.

3.3.2.2 Artéfacts en IRM de diffusion

La séquence originale PGSE est une séquence d'écho de spin simple et conduit donc à des temps d'acquisitions très longs, impossibles à réaliser en routine clinique. La séquence d'écho de spin échoplanaire (EPI pour Echo Planar Imaging) lui a dont été préférée recueillant l'ensemble du signal dans l'espace k 2D en un temps de répétition. Ainsi, la cadence d'acquisition par image est réduite à l'ordre de la centaine de millisecondes. Ce gain de temps s'accompagne malheureusement d'une contrepartie moins bénéfique : une hypersensibilité à toute hétérogénéité du champs statique B_0 qui s'accumule et s'amplifie au cours de la lecture du train d'échos. L'IRM de diffusion échoplanaire souffre d'artéfacts inhérents à cette hypersensibilité qui ont été décrits par Le Bihan et al. [2006].

Courants de Foucault

Lorsque que l'on alterne des gradients de forte intensité, des courants électriques appelés courants de Foucault sont induits dans les composants conducteurs de l'imageur. Ces courants engendrent deux phénomènes perturbateurs : des gradients variables temporellement et l'addition de gradient de champ magnétique parasites s'ajoutant au champ magnétique principal B_0. Si ces courants ne sont pas gérés, ils entraînent des distorsions géométriques et de l'intensité dans l'image finale. Il est donc important de corriger cet artéfact correctement soit par post-traitement (Mangin et al. [2001], Andersson and Skare [2002]), soit en utilisant un schéma d'acquisition à double refocalisation compensant ces distorsions à l'ordre 1 (Reese et al. [2003]).

Non-linéarité des gradients

La linéarité des bobines de gradient n'est jamais parfaite et a deux conséquences :

- la présence de distorsions géométriques dans l'image reconstruite. Fort heureusement, ces distorsions ne dépendent pas du sujet imagé mais uniquement des caractéristiques physiques des bobines de gradient, et peuvent donc être corrigées *a posteriori* sans difficulté à l'aide de méthodes de réinterpolation non linéaire.
- la dépendance de la pondération en diffusion b vis-à-vis de la position dans l'espace. Il convient donc de remplacer cette pondération, supposée constante sur le champ de vue, par une carte spatiale de pondération afin de pas sous ou sur-estimer la diffusivité locale.

À noter que cette correction est rarement effectuée mais devient essentielle sur les imageurs dotés de gradients de très forte amplitude généralement caractérisés par des non-linéarités plus importantes.

Artéfacts de mouvement

Tout mouvement du sujet est délétaire lorsque l'on estime le déplacement des molécules d'eau dont l'amplitude est au plus de quelques dizaines de micromètres entre l'application des deux impulsions de gradients. Lorsque le mouvement intervient entre l'application de l'excitation et l'impulsion de refocalisation, le signal est perdu et il convient alors de supprimer l'image du jeu de données à disposition pour calculer la carte des modèles locaux ou de lui substituer une image résultant de la réinterpolation à partir des données non corrompues acquises dans l'espace q. Lorsque le mouvement est plus lent et ne détruit pas le signal, il convient de le corriger à l'aide de techniques de recalage rigide, mais également de corriger l'orientation de diffusion de la matrice de rotation du mouvement estimé (Leemans and Jones [2009], Dubois et al. [2014]).

Artéfacts de susceptibilité magnétique

Ces artéfacts se produisent aux interfaces entre deux tissus possédant des propriétés magnétiques différentes ce qui induit un champ magnétique très localisé engendrant des distorsions géométriques non linéaires dans la direction de phase. On observe typiquement cet artéfact aux interfaces air/tissu au niveau des sinus et des rochers. Il existe deux approches pour compenser rétrospectivement ces artéfacts : la première approche consiste à mesurer l'hétérogénéité du champ statique à l'aide d'une carte de calibration (dite "carte de champ") qui quantifie, à un facteur d'échelle près, la distorsion géométrique dans la direction de phase et permet donc de la corriger par recalage difféomorphe dans la direction de phase (Jezzard and Balaban [1995]). La seconde approche consite à inverser les signes des blips d'encodage en phase de la séquence échoplanaire afin d'obtenir deux images distordues dans des directions opposées et estimer ensuite la transformation difféomorphe intermédiaire à appliquer à partir de ces deux images distordues. Cette technique dite de "top-up" tend à devenir le standard car elle ne nécessite pas l'acquisition des cartes de champ (Andersson and Sotiropoulos [2016]). La figure 3.10 illustre l'amplitude notable des distorsions pouvant s'élever localement à plusieurs millimètres, et qu'il convient absolument de corriger préalablement à toute analyse de données.

3.3.2.3 Expression du signal de diffusion

Dans cette partie, nous allons présenter comment l'expression mathématique du signal de diffusion est obtenue. Torrey [1956] utilisa les équations phénoménologiques de Bloch [1946] en leur adjoignant un terme supplémentaire permettant de tenir compte du processus de diffusion s'opérant au cours du temps. En se basant sur l'équation 3.3, on obtient donc :

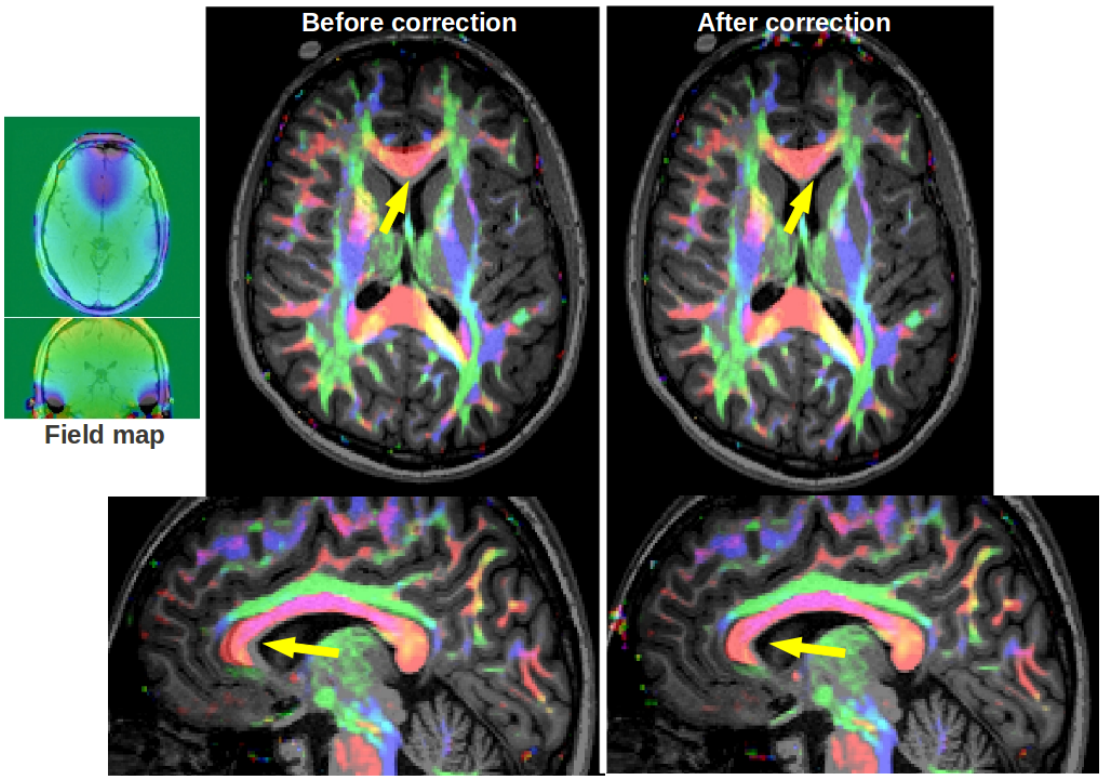


FIGURE 3.10: Carte de phase pour la correction des artéfacts de susceptibilité magnétique en haut à gauche et images anatomiques fusionnées avec la carte RGB avant et après correction. Les flèches jaunes mettent en avant le genou du corps calleux situé au dessus des sinus où les artéfacts de susceptibilité magnétique sont les plus importants.

$$\frac{\partial M(r,t)}{\partial t} = \gamma \mathbf{MB(r,t)} - \frac{(M_z - M_0)\mathbf{z}}{T_1} + \nabla(\mathbf{D}\nabla\mathbf{M}) \tag{3.17}$$

où $M = M_x + M_y + M_z, \gamma$ est le rapport gyromagnétique et T_1 est le temps de relaxation caractéristique du tissu imagé, et D le coefficient de diffusion du tissu.

Dans le cas d'un milieu anisotrope, l'expression du signal résultant est la suivante :

$$\frac{S(t)}{S_0} = \exp[-\int_0^t k(t')^T D k(t') \mathrm{d}t'] \tag{3.18}$$

avec $k(t) = \gamma \int_0^t G(t')dt', S_0$ est le signal sans atténuation due à la diffusion, D est le tenseur de diffusion et G est le gradient de diffusion. Lorsque le milieu est isotrope, l'équation 3.18 conduit à l'expression 3.19 suivante :

$$S(t) = S_0 \exp(-bD) \tag{3.19}$$

Comme rappelé précédemment, le paramètre b représente la pondération de l'image en diffusion. D'après l'équation 3.19, plus la valeur de b est grande, plus l'atténuation est forte. Il faut donc régler la valeur de b judicieusement pour éviter d'avoir une faible atténuation du signal lorsque b est trop faible ou un mauvais rapport signal à bruit (SNR) lorsque la valeur de b est trop grande. On peut voir l'évolution des images pondérées en diffusion en fonction des valeurs de b sur la figure 3.11.

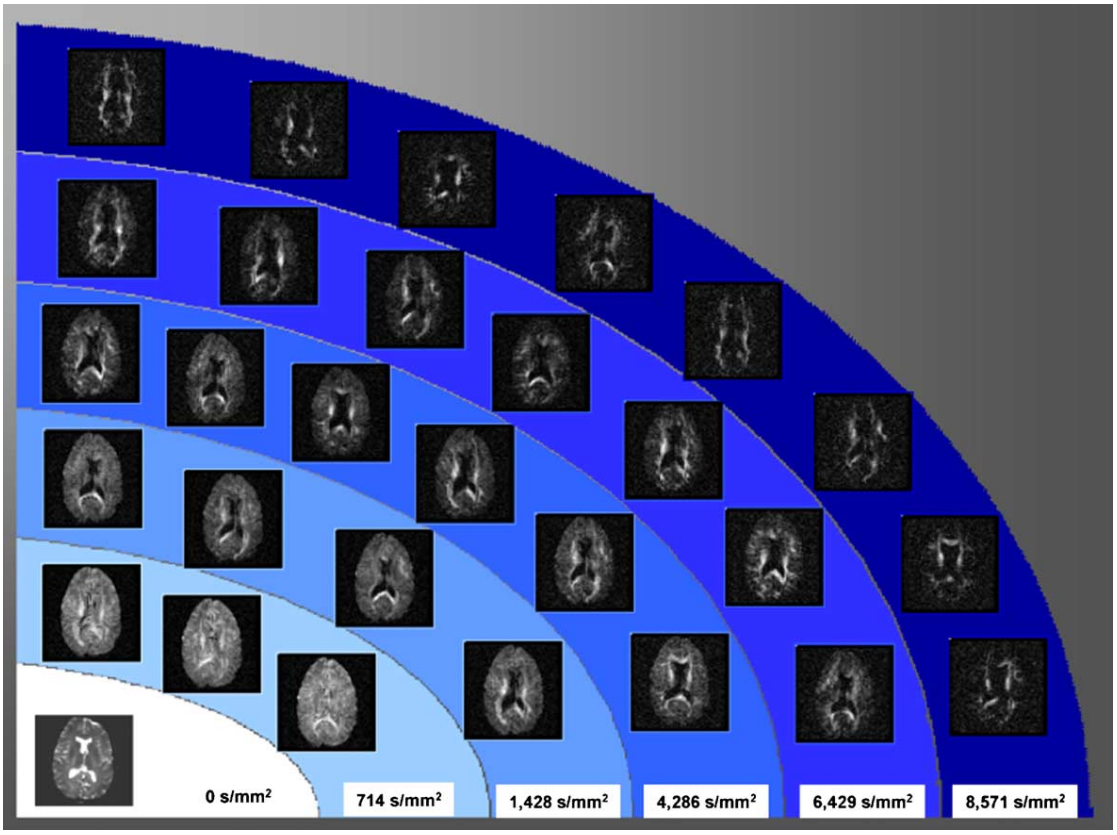


FIGURE 3.11: Images pondérées en diffusion selon plusieurs valeurs de b tirées de Assaf et al. [2004] : de $b = 0s/mm^2$ avec la meilleure résolution spatiale jusqu'à $b = 8.571s/mm^2$ qui offre une meilleure résolution angulaire tout en gardant un rapport signal à bruit correct (> 5).

Dans le cas d'une séquence PGSE avec des gradients de forme rectangulaire, la pondération b est déduite de l'équation 3.16 et s'exprime directement et simplement en fonction des paramètres de la séquence :

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \frac{\delta}{3}) = ||\mathbf{q}||^2 \tau$$

où τ est un temps de diffusion effectif correspondant à $\Delta - \frac{\delta}{3}$. L'équation 3.19 ci-dessus n'est valide que dans le cas d'un processus de diffusion libre, c'est-à-dire avec un propagateur de diffusion de forme gaussienne et dans ce cas, le coefficient de diffusion D peut être obtenu par l'acquisition de deux images à deux valeurs de b différentes :

$$D = -\frac{1}{b} ln(\frac{S(b)}{S(b=0)}) \tag{3.20}$$

Si le milieu n'est plus isotrope, on peut remplacer le coefficient de diffusion D par le coefficient de diffusion apparent ou ADC qui correspond plus à un coefficient de diffusion moyen intégrant les différentes restrictions de déplacement imposées par les barrières naturelles des tissus. L'équation 3.19 se transforme alors en :

$$S(b, \mathbf{g}) = S_0 \exp(-bg^T Dg) = S_0 \exp(-bADC) \tag{3.21}$$

Dans le cas d'un environnement entravé, où les restrictions ne contraignent pas complètement la mobilité des molécules d'eau, l'ADC peut se définir comme le rapport entre le coefficient de diffusion et la tortuosité Λ. L'ADC peut s'avérer suffisant pour caractériser certaines lésions cérébrales pour lesquelles ce coefficient est significativement altéré. Cependant, l'IRM de diffusion peut apporter bien davantage d'informations que l'ADC et différents modèles locaux ont été établis pour appréhender l'information radiale et angulaire de la probabilité de déplacement des molécules d'eau, se rapprochant ainsi de la microstructure des tissus environnants.

La section suivante propose un résumé non-exaustif des modèles mathématiques locaux de diffusion établis dans les dernières années en partant du DTI (Diffusion Tensor Imaging) historique pour aller jusqu'aux modèles microstructuraux plus récents.

3.4 Revue des modèles locaux du processus de diffusion

Dans les années 1990, Callaghan [1991], se basant sur l'équation 3.14 présentée dans la section précédente, introduisit la technique QSI (Q-Space Imaging) consistant à estimer la fonction de probabilité de densité de diffusion (PDF) à partir de mesures faites dans l'espace q. On peut visualiser l'histoire des différents échantillonnages de l'espace q sur la figure 3.12, reflétant l'évolution des modèles locaux du processus de diffusion.

Cette illustration des différents schémas d'échantillonnage de l'espace q traduit les aller-retours entre amélioration du modèle nécessitant davantage d'échantillons pour bien l'estimer, puis simplifications du modèle à l'aide de bases de fonctions orthonormales permettant de réduire le nombre d'échantillons à acquérir, puis volonté de recomplexifier le modèle pour mieux traduire la réalité biologique du processus de diffusion de l'eau dans les tissus et ainsi avoir accès localement à davantage de paramètres clés de sa microstructure. Avant de décrire quelques-uns des modèles les plus populaires établis

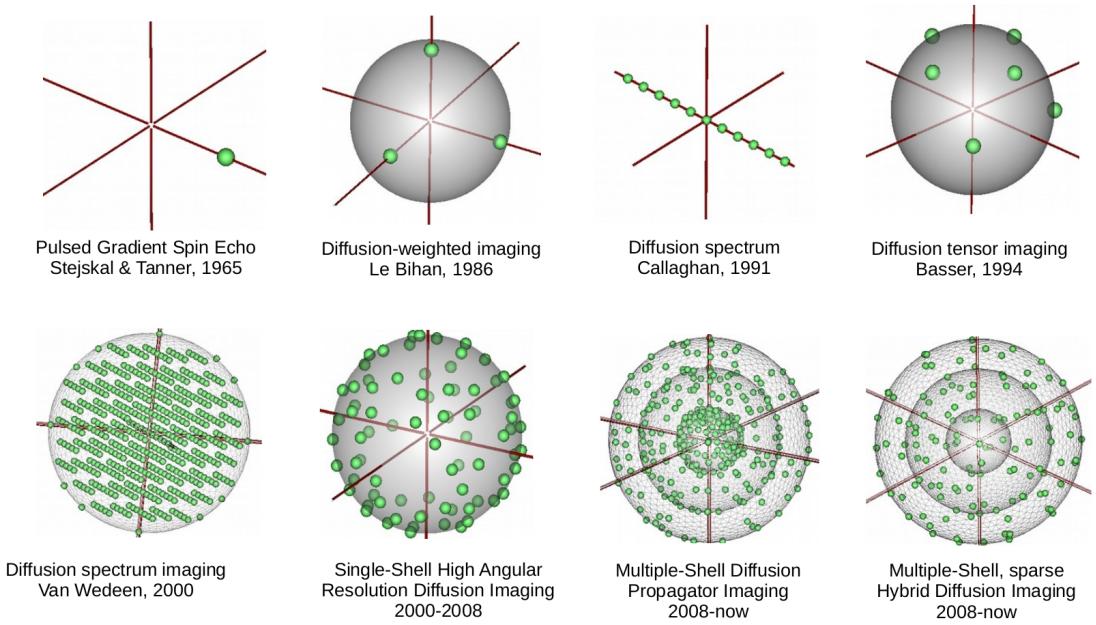


FIGURE 3.12: Histoire des différents échantillonnages de l'espace q.

au cours des deux dernières décennies, il convient de définir les grandeurs clés auxquelles on souhaite avoir accès.

C'est certainement le propagateur ou PDF, le "Graal" visé et rappelons ici qu'il représente la probabilité de déplacement de toute molécule d'eau dans le tissu. Rappelons également qu'il n'est en théorie pas accessible puisque nécessitant l'utilisation d'impulsions de diffusion infiniment courtes et puissantes, ce que ne permet aucun imageur en pratique. C'est pourquoi on lui substitue le propagateur d'ensemble moyen ou EAP qui mesure la probabilité moyenne de déplacement tenant compte de la moyenne des positions vues par la molécule au cours de l'application de chaque impulsions de gradient (et qui s'élève facilement à plusieurs dizaines de millisecondes).

Au début des années 2000, le peu de connaissances en la matière ne permettait pas de considérer la parcimonie du propagateur couplée aux piètres performances des systèmes IRM, empêchant d'estimer la cartographie de l'EAP en routine clinique chez l'homme. Compte tenu des attentes de la communauté essentiellement orientées vers la construction de la connectivité anatomique structurale à cette époque et ne nécessitant donc l'accès qu'à la composante angulaire de l'EAP, la communauté s'est en grande partie concentrée sur la modélisation de deux autres mesures pour caractériser le processus de diffusion dans le cerveau : la fonction de distribution d'orientation (dODF) et la fonction de distribution d'orientation des fibres (fODF ou FOD). La dODF est l'intégration du propagateur de diffusion sur toutes les distances r comme le montre l'équation 3.22 ci-dessous :

$$dODF(\mathbf{o}) = \int_0^{\infty} P(r,t) r^2 \mathrm{d}r \tag{3.22}$$

La fODF donne, quant à elle, une information directe sur la configuration des fibres en permettant d'accéder à la fraction des fibres alignées selon une certaine orientation. On peut ainsi relier la dODF à la fODF par la convolution d'une réponse impulsionnelle :

$$dODF(\mathbf{o}) = fODF(\mathbf{o}) \circledast R_f(\mathbf{o}) \tag{3.23}$$

Ces deux mesures donnent des informations sur le profil angulaire de la PDF ou de l'EAP. Un schéma récapitulatif du lien qui existe entre ces mesures est présenté en figure 3.13.

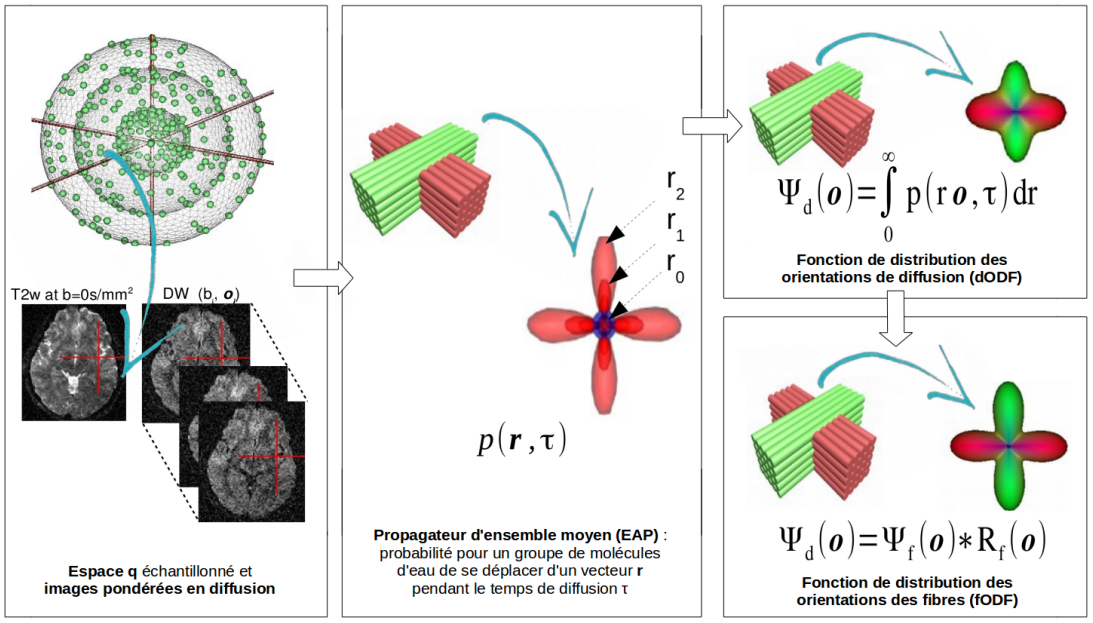


FIGURE 3.13: De gauche à droite: l'échantillonnage de l'espace q permet l'acquisition d'images pondérées en diffusion utilisatées par la suite pour accéder idéalement au propagateur d'ensemble moyen de diffusion p($\mathbf{r}$,τ) qui représente la probabilité pour un groupe de molécues d'eau de se déplacer d'un vecteur $\mathbf{q}$ pendant un temps de diffusion τ. La fonction de distribution des orientations de diffusion (dODF) est la projection de l'EAP dans l'espace des directions. La fonction de distribution des orientations des fibres (fODF) est le résultat de la convolution de la dODF par la réponse impulsionnelle d'un faisceau de fibres au processus de diffusion.

Nous allons maintenant présenter une liste non-exhaustive des différents modèles du processus de diffusion établis depuis l'introduction du premier modèle tensoriel marquant le commencement de cette thématique au début des années 1990.

3.4.1 Modèle du tenseur de diffusion (DTI)

Peu après les premières acquisitions des images pondérées en diffusion (Moseley et al. [1990b], Osment et al. [1990]), Basser et al. [1994a,b, 1993] utilisèrent un modèle tensoriel d'ordre 2 ayant la propriété d'être symétrique, défini positif. Ce fut historiquement le premier à être développé permettant ainsi de modéliser les proprietés de la diffusion intrinsèque des tissus biologiques (Basser et al. [1992], Basser [2002], Basser and Jones [2002]). En ré-écrivant l'équation 3.11 en remplaçant le coefficient de diffusion scalaire par le produit scalaire tensoriel faisant intervenir le tenseur **D**, on obtient l'équation 3.24.

$$P(r|r_0,\tau) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi\tau)^3|D|}} \exp\Big(-\frac{1}{4\tau}(r-r_0)^T D^{-1}(r-r_0)\Big) \tag{3.24}$$

où $|D|$ est le déterminant (ou trace) du tenseur de diffusion **D** et τ le temps de diffusion. Le tenseur de diffusion est une matrice de dimensions 3×3 symétrique et donc ne nécessitant la définition que de 6 coefficients :

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} \tag{3.25}$$

L'atténuation du signal d'IRM pondérée en diffusion s'exprime alors dans l'espace q par l'équation 3.26 :

$$E(q,\tau) = exp\left(\frac{-TE}{T_2}\right) exp(-\tau q^T \mathbf{D} q) \tag{3.26}$$

D possède six inconnues et il faut donc au moins six images pondérées en diffusion et une image de référence à $b = 0s/mm^2$ pour les estimer tout en considérant les compromis à faire entre rapidité de l'acquisition, SNR... Cet outil mathématique à l'origine de la représentation du processus local de diffusion permet d'avoir accès à plusieurs paramètres scalaires invariants par rotation. On le décompose généralement en son système propre caractérisé par ses trois valeurs propres λ_1, λ_2, λ_3 (où $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$) et leurs vecteurs propres correspondants e_1, e_2, e_3. La direction principale e_1 du tenseur mesure l'orientation privilégiée du processus de diffusion d'amlitude λ_1, et permet d'émettre l'hypothèse fondatrice des techniques de tractographie : elle correspondrait à la direction des fibres. Une représentation graphique simple d'une isosurface du propagateur associé peut être faite à partir d'une ellipsoïde comme représentée en figure 3.14.

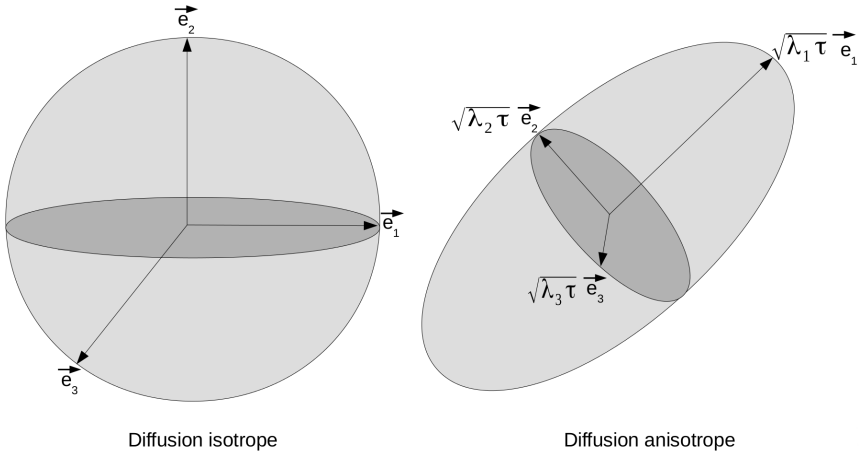


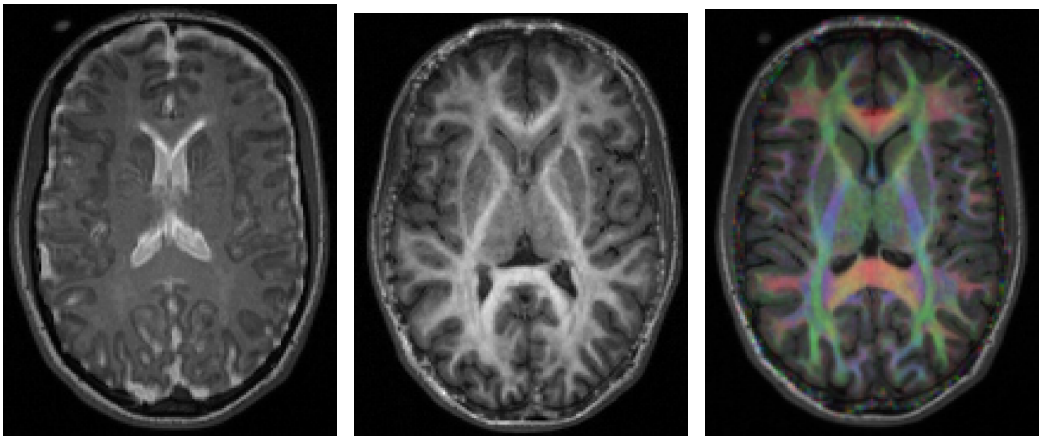
FIGURE 3.14: Décomposition des vecteurs propres du tenseur de diffusion dans le cas d'une diffusion isotrope qui engendre une représentation sphérique (à gauche) et anisotrope qui donne naissance à une représentation ellipsoïdale (à droite).

La décomposition d'un tenseur en son système propre permet de calculer plusieurs mesures quantitatives. Le coefficient de diffusion apparent (ADC pour Apparent Diffusion Coefficient) qui peut se calculer à partir de l'équation 3.20. L'anisotropie fractionnelle (FA pour Fractional Anisotropy) mesure la dispersion quadratique des valeurs propres normalisée par la valeur quadratique moyenne de ces valeurs propres et varie entre 0, lorsque le tenseur est isotrope, à 1 lorsqu'il est allongé le long d'une unique direction. On peut également mentionner la diffusivité parallèle $\lambda_{\parallel}$ qui mesure la diffusivité le long de l'axe principal de diffusion ou encore la diffusivité perpendiculaire $\lambda_{\perp}$ qui elle mesure la diffusivité moyennée dans les deux autres directions. Toutes ces valeurs scalaires déductibles du tenseur de diffusion sont définies ci-dessous :

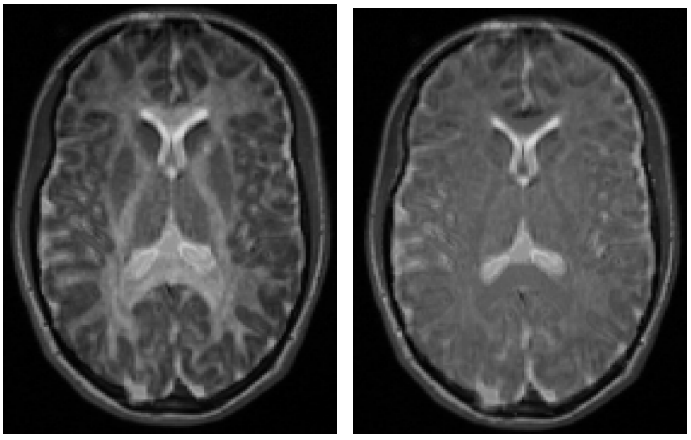
$$
\begin{aligned}
ADC &= \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \\
FA &= \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \\
\lambda_{\parallel} &= \lambda_1 \\
\lambda_{\perp} &= \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}
\end{aligned}
$$

La direction principale du processus de diffusion e_1 peut également être représentée à l'aide de cartes codées en couleurs RVB (pour Rouge Vert Bleu) où le rouge représente l'axe latéro-médial, le bleu l'axe dorso-ventral et le vert l'axe rostro-caudal. On peut voir une représentation d'une carte d'ADC, de FA et de RGB sur la figure 3.15 issues du modèle DTI pour un sujet sain de la base CONNECT/ARCHI (Assaf et al.

[2013]). Sur ces cartes, on peut noter la relative homogénéité du coefficient d'ADC entre matières blanche et grise. La carte de FA révèle la substance blanche et son fort degré d'anisotropie et la carte des orientations codées en couleurs permet d'appréhender l'orientation des principaux faisceaux de substance blanche (corps calleux en rouge par exemple).



(A) Carte d'ADC (B) Carte de FA (C) Carte RVB



(D) Carte de diffusivité parallèle ($\lambda_{\parallel}$) (E) Carte de diffusivité perpendiculaire ($\lambda_{\perp}$)

FIGURE 3.15: Cartes quantitatives obtenues par le modèle DTI. La carte d'ADC est homogène entre les substances blanche et grise. La carte de FA présente un fort degré d'anisotropie pour la substance blanche. La carte de RVB code en couleur les orientations : en rouge, la direction latéro-médiale, en bleu, la direction dorso-ventrale et en vert, la direction rostro-caudale. Les cartes de diffusivité parallèle et perpendiculaire représentent respectivement la diffusivité le long de l'axe principal de diffusion et la diffusivité moyennée dans les deux autres directions du système composés des vecteurs propres.

Ce modèle a été largement utilisé en routine clinique (Basser et al. [2000], Mori and van Zijl [2002]) grâce au peu de paramètres requis mais il reste trop simpliste (notamment l'hypothèse de probabilité de déplacement gaussienne) pour représenter l'existence de plusieurs populations de fibres de matière blanche au sein d'un même voxel ainsi que

toutes leurs configurations complexes comme le montre la figure 3.16. En effet, le tenseur correspondant au croisement de deux faisceaux est un disque aplati ne permettant par de les représenter.

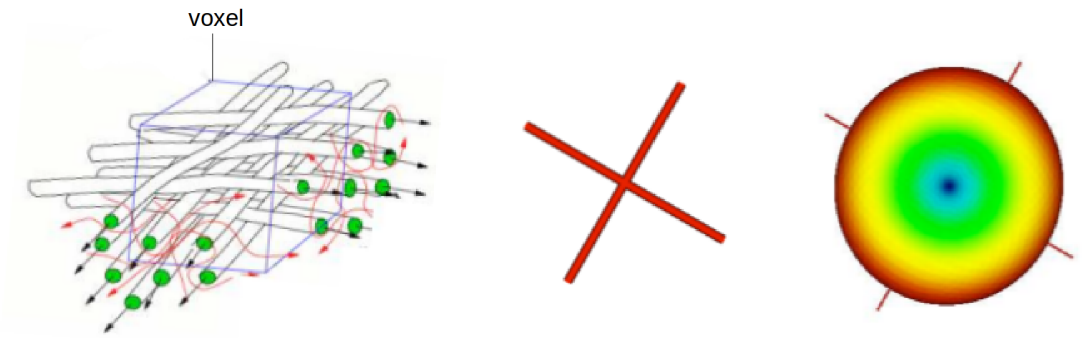


FIGURE 3.16: Limites du modèle DTI dans un voxel avec croisement de fibres adaptée de Poupon [1999]. On peut voir à gauche deux populations de fibres homogènes se croisant au sein d'un même voxel, les orientations principales reconstruites et le tenseur calculé dans ce cas sous forme de sphère, illustrant la limite de ce modèle.

Behrens et al. [2007] ont montré qu'à la résolution classique de l'IRMd ($2mm$) un, voire deux tiers des voxels imagés au sein de la matière blanche d'un cerveau humain contient des croisements de fibres. Il faut donc envisager des modèles plus complexes capables de rendre compte de cette complexité anatomique.

3.4.2 Modèles à haute résolution angulaire et hybrides

De nouveaux modèles dits à haute résolution angulaire (HARDI pour High Angular Resolution Diffusion Imaging) ont été introduits au début des années 2000 visant à répondre au besoin croissant de détection des croisements de fibres au sein des voxels. Les premiers modèles reposaient sur l'acquisition d'échantillons sur une sphère de l'espace q (aussi appelée "shell") qualifiés d'échantillonnage "single-shell". Ce n'est que dans un second temps que le nombre de sphères a été augmenté et qu'il a fallu réfléchir à l'adaptation du nombre de points sur chaque sphère, au départ avec le même nombre puis tenant compte du rayon de la sphère, donnant naissance à l'imagerie hybride de diffusion (HYDI pour HYbrid Diffusion Imaging) comme présenté par Alexander et al. [2006] et Wu and Alexander [2007] composés de plusieurs "shells" concentriques avec un nombre d'orientations différent à chaque shell. Nous nous focaliserons sur les modèles HARDI dans la revue des modèles proposés qui va suivre. Un schéma non-exhaustif des principales méthodes de reconstruction HARDI est fourni en figure 3.17.

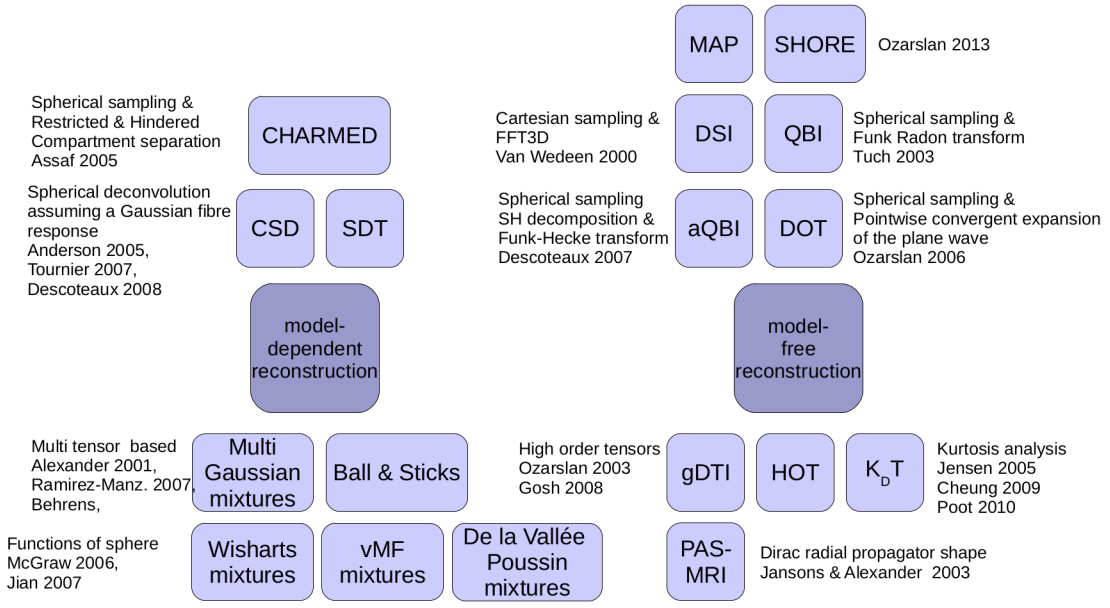


FIGURE 3.17: Schéma non-exhaustif des principaux modèles de reconstruction HARDI. On peut distinguer les techniques de reconstruction *model-dependent* (comme les mélanges de gaussiennes, les techniques de déconvolution sphérique, le modèle Ball & Sticks ou encore le modèle microstructurel CHARMED) des techniques de reconstruction *model-free* comme l'imagerie de l'espace q, le qBall ou plus récemment les modèles SHORE et MAP-MRI.

3.4.2.1 Imagerie de l'espace q et imagerie du spectre de diffusion

Historiquement, Wedeen et al. [2000] ont introduit la méthode d'imagerie du spectre de diffusion (DSI pour Diffusion Spectrum Imaging) établie en exploitant la relation entre l'espace q et l'espace du propagateur de diffusion mise en place par Callaghan [1991]. Cette approche utilise donc l'imagerie de l'espace du vecteur d'onde q (QSI pour Q-Space Imaging) en prenant un grand nombre de points de mesure sur une grille cartésienne dans l'espace q restreinte à une sphère de diamètre élevé ($N = 511$ points) et en appliquant la transformée de Fourier 3D inverse afin d'obtenir l'EAP. Un schéma du modèle DSI est présenté en figure 3.18.

Wedeen et al. [2008] montra que l'utilisation du DSI, dans le cadre de tractographie sur macaques et sur sujet sain, permettait de reconstruire efficacement les croisements de fibres au sein de la substance blanche. Cette méthode permet un accès direct à une approximation de la PDF, requiert de puissants gradients (engendrant des courants de Foucault importants) et un échantillonnage très large de l'espace q conduisant à de très longues acquisitions incompatibles avec une utilisation clinique. C'est donc à cause de ces limitations que la communauté a concentré ses efforts pour limiter ce temps d'acquisition et s'est attachée à modéliser la fonction de distribution des orientations du processus de diffusion (dODF).

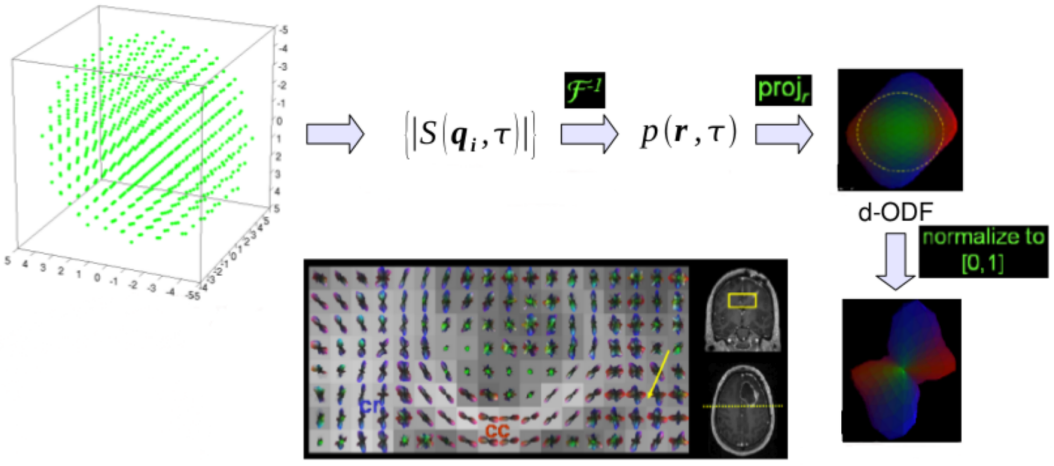


FIGURE 3.18: Algorithme de calcul des EAP par le modèle DSI tirée de Wedeen et al. [2005]. À partir d'un échantillonnage sur une grille cartésienne, on reconstruit le propagteur de diffusion par transformée de Fourier inverse. Puis, par intégration de ce propagateur sur toutes les distances, on obtient les dODF en chaque voxel.

3.4.2.2 Imagerie du Q-ball numérique et analytique

La méthode du Q-Ball fut développée par Tuch [2004] à partir d'un simple un échantillonnage sphérique de l'espace q. Tuch a démontré qu'à forte valeur de b, une bonne approximation de la dODF pouvait être obtenue à partir d'une transformée de Funk-Radon (FRT) $\mathscr{G}$ (cf figure 3.19) consistant simplement pour chaque orientation de l'espace à intégrer le signal le long de l'équation perpendiculaire à la direction **o** :

$$\mathscr{G}[S(u,q_0)] = 2\pi q_0 \int_{S^2} P(r,\theta,z) J_0(2\pi q_0 r) r dr d\theta dz \tag{3.27}$$

où q_0 est le rayon dans l'espace q de la sphère d'acquisition et J_0 la fonction de Bessel d'ordre 0.

On obtient alors la dODF par l'équation :

$$dODF(u) = \int_{S^2} P(r,\theta,z)\delta(r)\delta(\theta) r dr d\theta dz \tag{3.28}$$

Une des principales limitations du Q-ball numérique reste son temps de calcul dépendant du nombre d'échantillons pris sur la sphère. En 2007, Descoteaux et al. [2007] ont exploité la parcimonie du signal dans l'espace q en décomposant le signal acquis sur une base de fonctions harmoniques sphériques modifiées afin d'exploiter l'équivalent numérique de la FRT, la transformée de Funk-Hecke (FHT), aboutissant au même

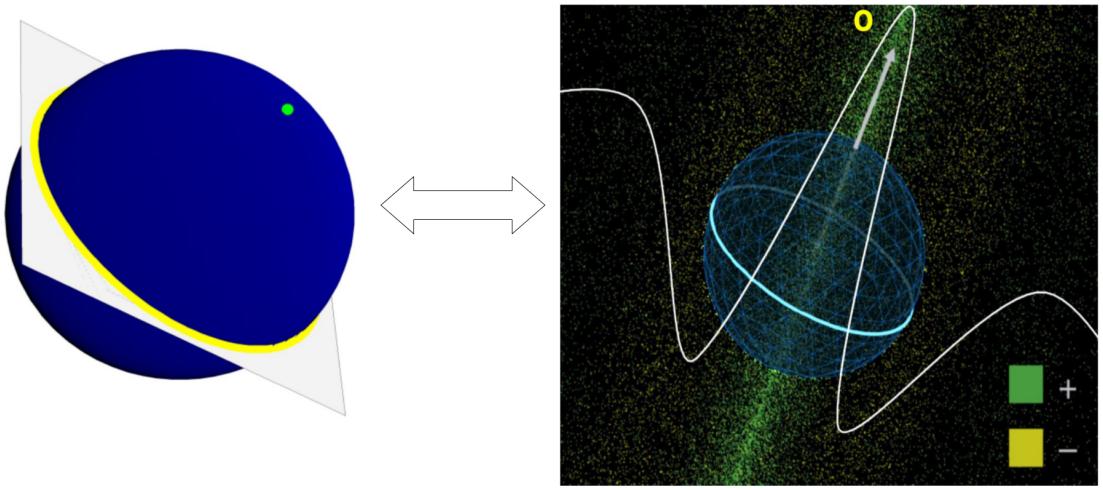


FIGURE 3.19: Image tirée de Tuch et al. [2002a] représentant à gauche la FRT $\mathscr{G}$ dans l'espace q qui associe l'intégrale sur un équateur (cercle jaune) à la valeur correspondante du pôle (point vert sur la sphère), et à droite un schéma dans l'espace des déplacements où l'échantillonnage de l'espace q est représenté par la sphère bleue, la direction considérée **o** par le vecteur blanc et l'équateur par le cercle bleu clair autour de la direction **o**. L'intégration du signal le long de l'équateur définit un faisceau de projection, illustré par les points verts (pour la contribution positive du signal) et jaunes (pour la contribution négative du signal).

résultat et accélérant considérablement le calcul du modèle Q-ball : la décomposition de la dODF sur la base d'harmoniques sphériques modifiées se calcule directement en multipliant la décomposition harmonique du signal acquis dans l'espace q par la matrice diagonale de la transformée de Funk-Hecke. C'est ainsi que fut introduit le modèle analytique du Q-ball. Une régularisation de la décomposition est gérée en utilisant l'opérateur de Laplace-Beltrami sur la sphère qui permet de réduire l'influence du bruit responsable de la poussée de pics artéfactuels dans le profil angulaire de la dODF. Le signal se décompose sur la base d'harmoniques sphériques comme l'indique l'équation ci-dessous :

$$S(u) = \sum_{k=1}^{K} C_k^{DWI} Y_k(\theta(u), \phi(u)),$$

avec C^{DWI} les coefficients obtenus à partir de la solution de moindre carrée et en utilisant une régularisation de Thikonov :

$$C^{DWI} = (B^T B + \lambda L)^{-1} B^T S/S_0$$

où L est la matrix de Laplace-Beltrami et B la matrice de la base des harmoniques sphériques utilisée :

$$Y_k(\theta,\phi) = \begin{cases} \sqrt{2}\mathfrak{Re}\big(\sqrt{\frac{(2l+1)(l-|m|)!}{4\pi(l+|m|)!}}P_l^m(cos\theta)\exp(i|m|\phi)\big), & \text{if} \quad -\lambda \leq m < 0 \\ \sqrt{\frac{(2l+1)(l-m)!}{4\pi(l+m)!}}P_l^m(cos\theta)\exp(im\phi)\big), & \text{if} \quad m = 0 \\ (-1)^{m+1}\sqrt{2}\mathfrak{Im}\big(\sqrt{\frac{(2l+1)(l-|m|)!}{4\pi(l+|m|)!}}P_l^m(cos\theta)\exp(i|m|\phi)\big), & \text{if} \quad 0 < m \leq l \end{cases}$$

Le théorème de Funk-Hecke permet alors de montrer que la décomposition du signal en harmoniques sphériques peut être reliée à la dODF :

$$dODF(u) = \sum_{k=1}^{K} C_k^{dODF} Y_k(\theta(u),\phi(u)) \tag{3.29}$$

avec $C_k^{dODF} = PC^{DWI}$ où P est la matrice de Funck-Hecke (les éléments de cette matrice sont les $2\pi P_{l(j)}(0)$, $P_{l(j)}$ étant le polynôme de Legendre d'ordre l(j)).

On peut voir une illustration des dODF reconstruites avec la méthode du QBall analytique sur la figure 3.20 faite sur un sujet sain de la base ARCHI pour deux valeurs de b différentes.

L'ODF issue du modèle Q-ball analytique présente plusieurs lobes dont les directions correspondent aux diverses populations de fibres traversant le voxel considéré. On peut également calculer une fraction d'anisotropie généralisée (GFA) définie par l'équation 3.30.

$$GFA = \sqrt{\frac{n\sum_{i=1}^{n}(dODF(o_i) - 1/n)^2}{(n-1)\sum_{i=1}^{n} dODF(o_i)^2}} \tag{3.30}$$

où n est le nombre d'orientations o_i, dont l'équation à partir des coefficients harmoniques de la décomposition de l'ODF s'exprime de la manière suivante :

$$GFA = \sqrt{1 - \frac{(C_0^0)^2}{\sum_{k=0}^{L}\sum_{m=-k}^{k}(C_k^m)^2}} \tag{3.31}$$

La méthode du QBall analytique apporte donc, par rapport à son pendant numérique, une compression des données plus optimale, une plus grande rapidité de reconstruction et une meilleure résolution angulaire des fODF puisque le nombre de coefficients harmoniques à stocker dépend de l'ordre harmonique choisi $\frac{(N+1)(N+2)}{2}$.

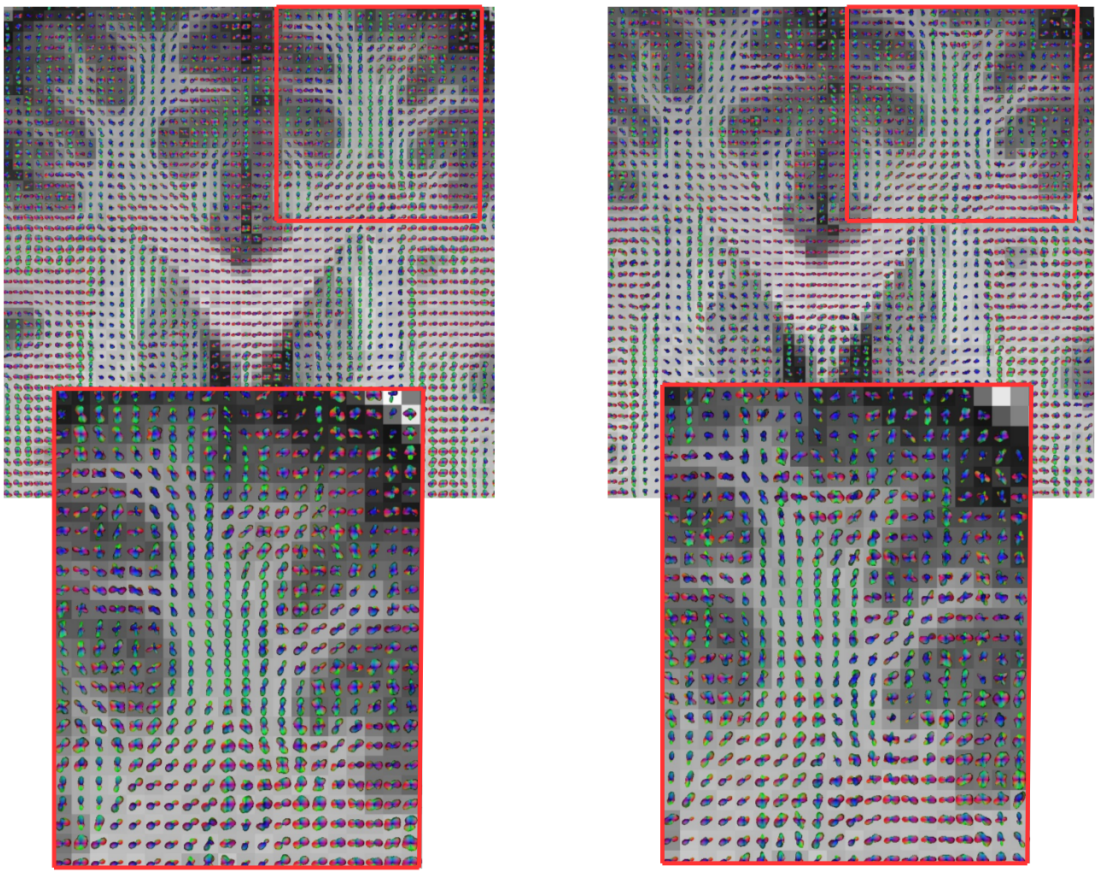


FIGURE 3.20: Reconstruction des dODF avec la méthode du QBall analytique sur un cerveau de sujet sain de la base Archi pour différentes valeurs de b. À gauche, $b = 1500s/mm^2$ et les harmoniques sphériques utilisées sont d'ordre maxmimum 10. À droite, $b = 3000s/mm^2$ et les harmoniques sphériques utilisées sont d'ordre maxmimum 10. Plus la valeur de b est grande, plus la reconstruction aura une précision angulaire importante mais plus le rapport signal à bruit sera faible.

3.4.2.3 Modèles du propagateur : SHORE et MAP-MRI

Plus récemment, Özarslan et al. [2013a] développa le modèle 1D-SHORE (Simple Harmonic Oscillator based Reconstruction and Estimation), décomposant le signal sur une base hermitienne d'harmoniques polaires comme le montre l'équation 3.32.

$$S(q) = \sum_{n=0}^{N-1} a'_n \phi_n(u, q) \tag{3.32}$$

où

$$\phi_n(u, q) = \frac{i^{-n}}{\sqrt{2^n n!}} e^{-2\pi^2 q^2 u^2} H_n(2\pi u q) \tag{3.33}$$

avec $H_n(x)$ le polynôme d'Hermite à l'ordre n et u une longueur caractéristique à déterminer. Cette base orthogonale (décrite uniquement en 1D dans Özarslan et al. [2013a]) permet la décomposition du signal issu de l'espace q et la reconstruction des PDF ainsi que des paramètres utiles du propagateur (RTOP pour "Return To Origin Probability" par exemple) et ses moments. Cette RTOP est définie comme la probabilité pour une molécule de retourner à son origine et de ne subir donc aucun déplacement durant l'intervalle de temps entre l'application des deux gradients. Elle s'écrit mathématiquement comme l'intégrale de l'atténuation sur tout l'espace q :

$$RTOP = \int_{R^3} E(\mathbf{q}) d\mathbf{q} \tag{3.34}$$

La transformée de Fourier d'une harmonique polaire est une harmonique polaire, si bien qu'il devient possible d'écrire une relation duale entre le signal exprimé dans cette base et le propagateur de diffusion. Dans la continuité, Özarslan et al. [2013b] définit le modèle MAP-MRI (Mean Average Propagator) s'appuyant sur une généralisation de SHORE en trois dimensions permettant d'avoir accès aux cartes de MAP ou EAP (Ensemble Average Propagator). Cette méthode robuste adaptable pour les séquences *in-vivo* a l'avantage d'être indépendante du modèle choisi. Enfin, plus récemment, Fick et al. [2015] ont amélioré la méthode en introduisant une régularisation par un opérateur de Laplace-Beltrami, augmentant ainsi la robustesse de l'algorithme par rapport au bruit et sa précision dans la reconstruction des coefficients. La figure 3.21 montre une représentation des PDF et des dODF associées obtenues avec cette méthode sur un échantillon humain de cortex visuel acquis *ex-vivo*.

L'intérêt principal du modèle MAP-MRI est qu'il rend enfin possible l'accès au propagateur d'ensemble à partir d'un échantillonnage de l'espace q compatible avec une utilisation dans un cadre de recherche clinique. On peut ainsi observer la largeur des pics de la PDF s'affiner lorsque l'amplitude du déplacement augmente, révèlant ainsi la dépendance des effets de restrictions aux dimensions des membranes les causants à l'échelle cellulaire (cf figures 3.22, 3.23 et 3.24 avec différentes amplitudes de déplacement). Le lecteur est invité à lire les détails de l'algorithme dans les références bibliographiques pour plus d'informations.

3.4.2.4 Autres techniques sans *a priori* sur le modèle de réponse d'une fibre au processus de diffusion.

Les techniques présentées précédemment sont des techniques de reconstruction que l'on qualifie de "model-free" car elles ne dépendent pas du modèle choisi. D'autres méthodes

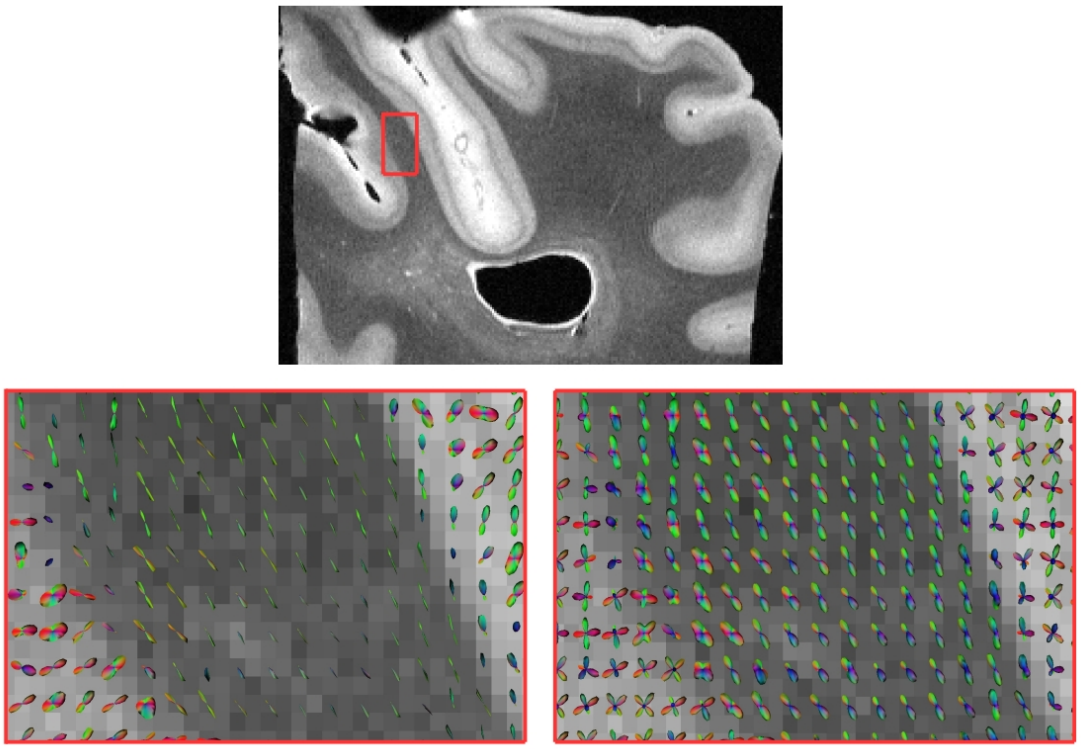


FIGURE 3.21: En haut : image anatomique T2 d'un échantillon post-mortem de cerveau humain. En bas : zoom sur un gyrus de l'image anatomique superposée avec la carte des PDF (à gauche) et celle des dODF obtenues pour une probabilité de déplacement fixée à $5\mu m$ (à droite). Les PDF sont bien plus affutées au sein des zones présentant une anisotropie élevée.

de la sorte sont regroupées ici. Sans rentrer dans les détails de chaque technique, on peut citer les méthodes suivantes :

- gDTI (tenseur de diffusion généralisé) proposée par Liu et al. [2003] partant de la généralisation de la seconde loi de Fick à un ordre supérieur qui permet d'avoir accès à la PDF et de caractériser la diffusion non-gaussienne en recouvrant les différentes orientations des fibres sous-jacentes.

- HOT (High Order Tensor) décrite par Özarslan and Mareci [2003] utilisant une approche similaire qui présente une extension du formalisme proposé par l'équation de Bloch-Torrey pour le calcul des profils de diffusion dans les tissus en utilisant des tenseurs d'ordres supérieurs (l'ordre 2 étant le DTI classique).

- PAS-MRI (Persistent Angular Structure) établie par Jansons and Alexander [2003] qui détermine une statistique appelée structure angulaire persistente représentant la mobilité relative des particules dans chaque direction dont les divers pics peuvent être utilisés pour déterminer l'orientation des fibres de matière blanche et résoudre ainsi les zones de croisement contrairement au DTI.

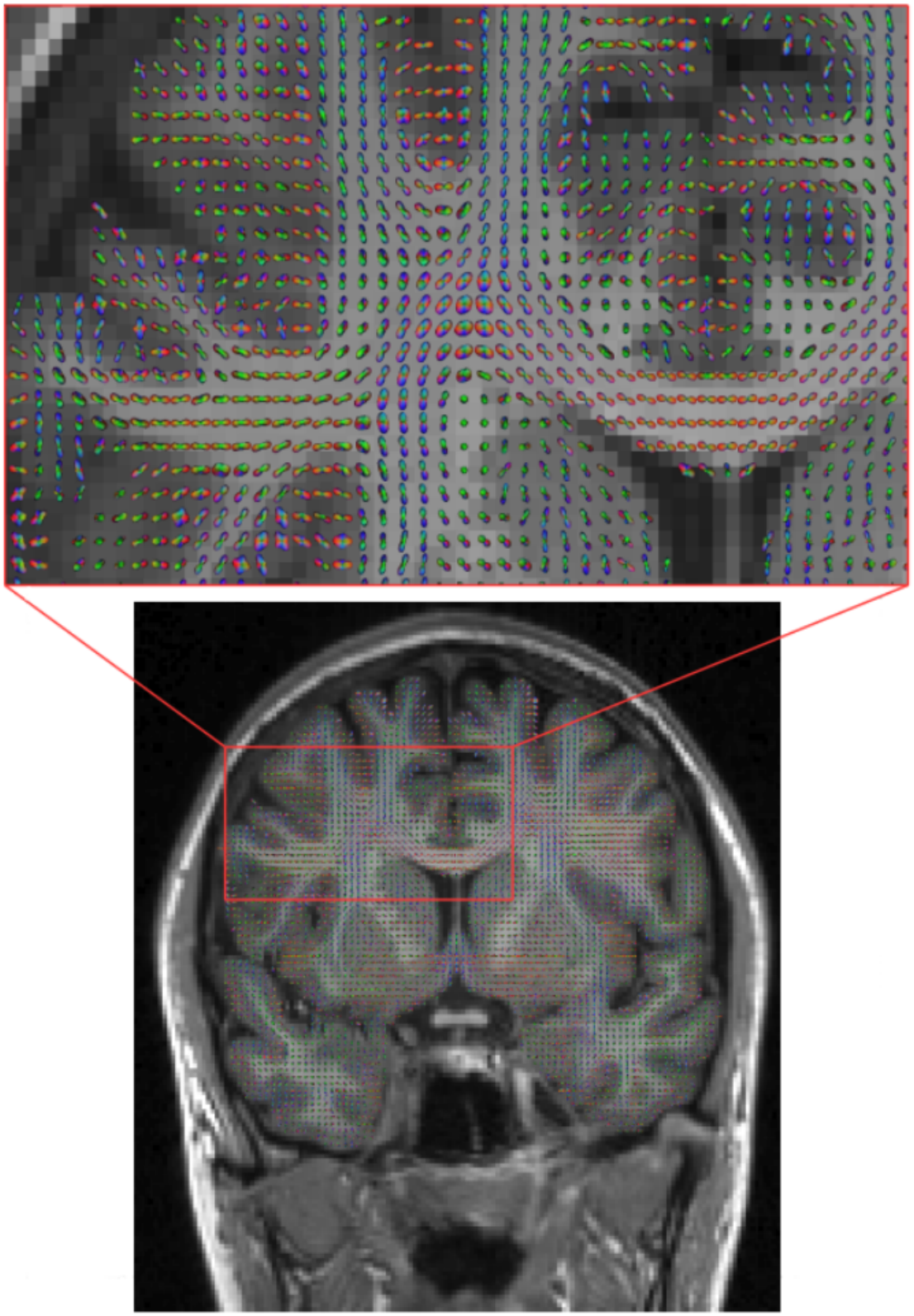


FIGURE 3.22: Représentation des PDF générées avec le modèle SHORE pour un déplacement de $1\mu m$.

- DKI (Diffusion Kurtosis Imaging) définie par Jensen et al. [2005] qui quantifie le degré de non-gaussianité du processus de diffusion en introduisant un coefficient

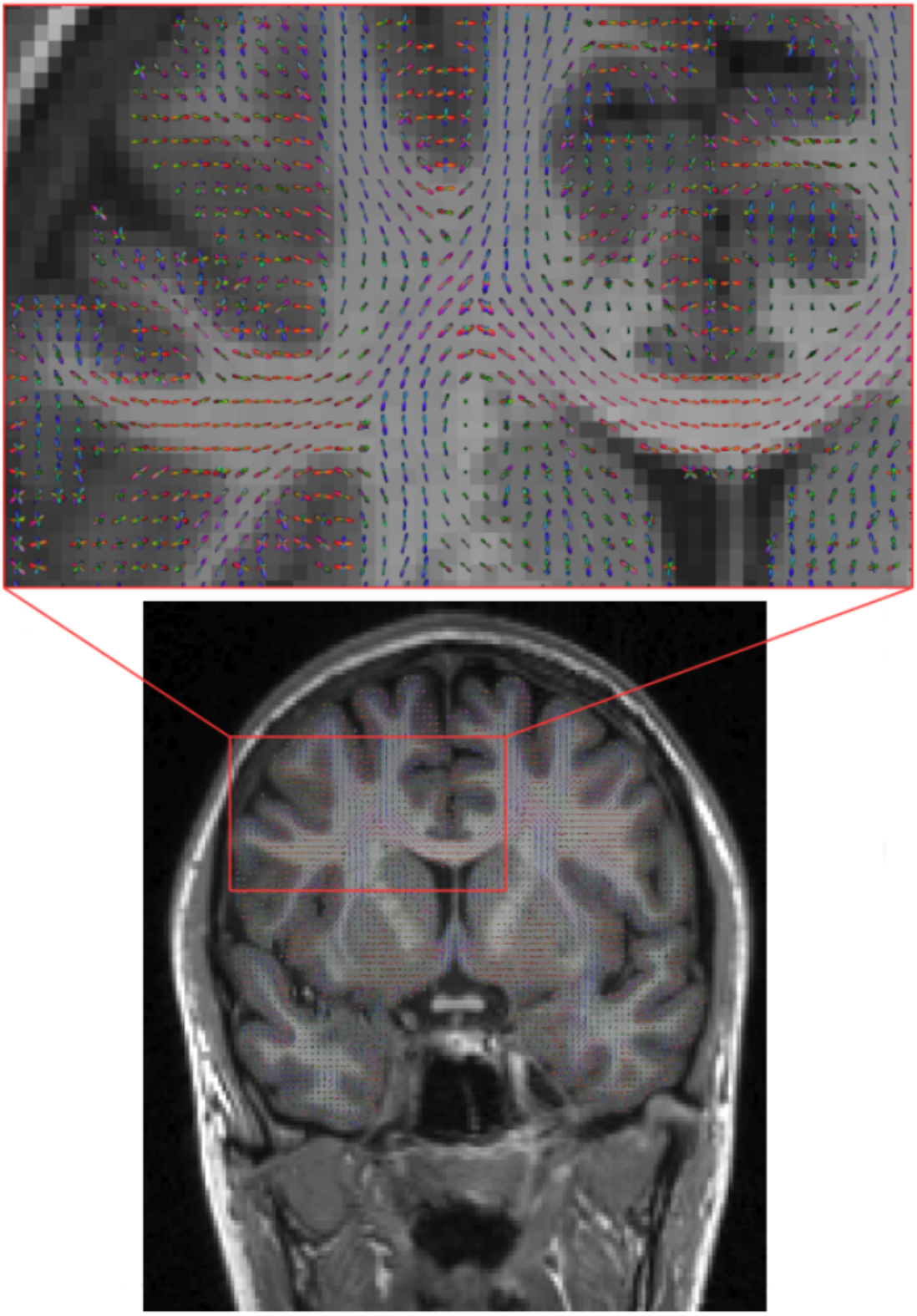


FIGURE 3.23: Représentation des PDF générées avec le modèle SHORE pour un déplacement de $5\mu m$.

de kurtosis.

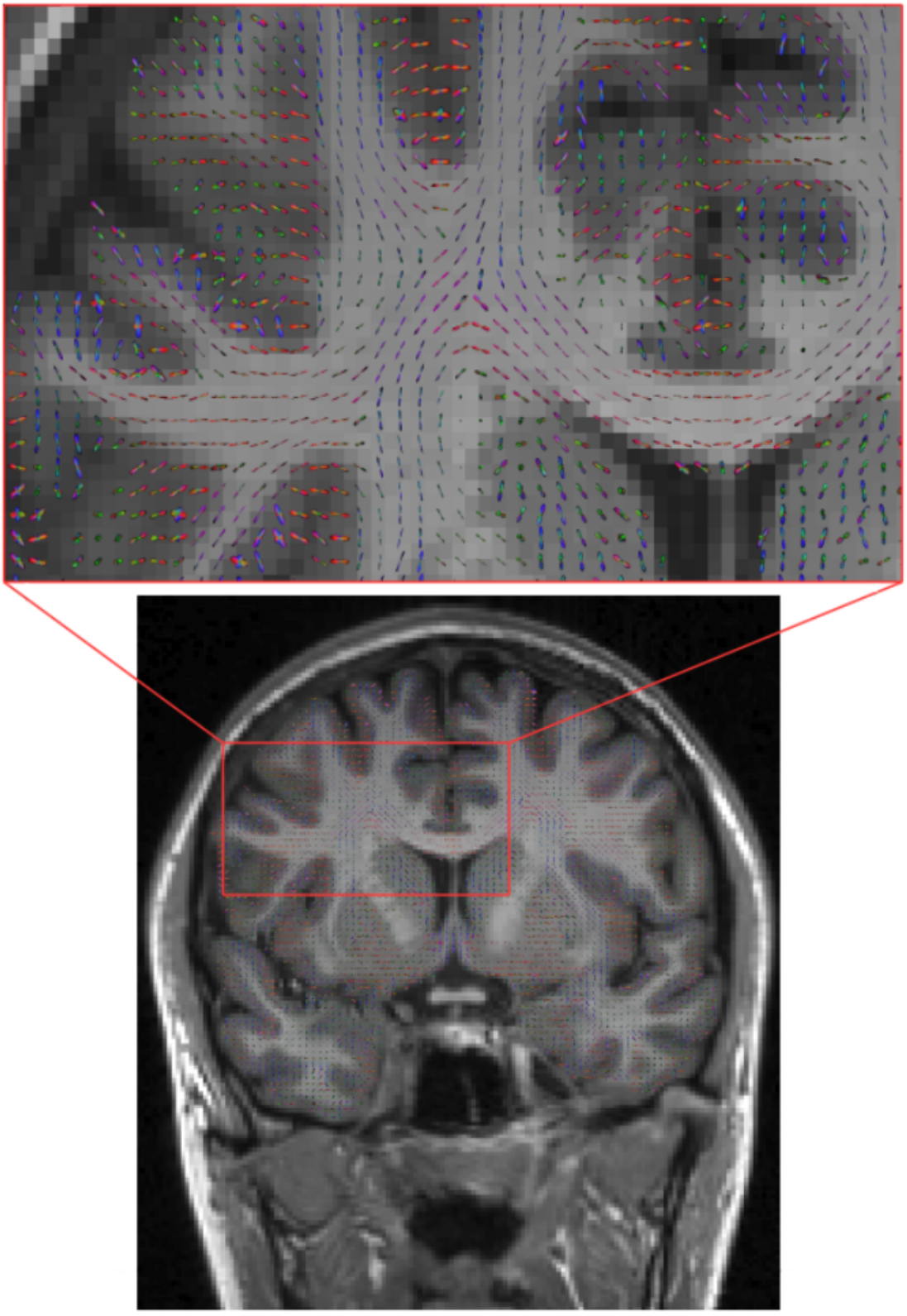


FIGURE 3.24: Représentation des PDF générées avec le modèle SHORE pour un déplacement de $10\mu m$.

- DOT (Diffusion Orientation Transform) proposée par Özarslan et al. [2006] propose la reconstruction des dODF à partir d'une décomposition en harmoniques

sphériques et en utilisant un rayon fixe unique.

- DPI (Diffusion Propagator Imaging) introduite par Descoteaux et al. [2011] qui s'intéresse à reconstruire l'EAP à partir d'acquisition multiple-shell et repose sur une approche de décomposition à l'aide d'une interpolation de Laplace par parties.
- FPD (Fibre Population Dispersion) présentée par Assemlal et al. [2011] qui parvient à décrire la répartition des fibres au sein d'un même voxel grâce à une décomposition du signal sur une base d'harmoniques sphériques.

3.4.2.5 Autres techniques *model-dependent*

On peut également rencontrer des techniques de reconstruction reposant sur l'utilisation d'un modèle de réponse impulsionnelle d'un faisceau de fibres au processus de diffusion. Parmi la pléthore de techniques qui ont émergé, on peut retenir :

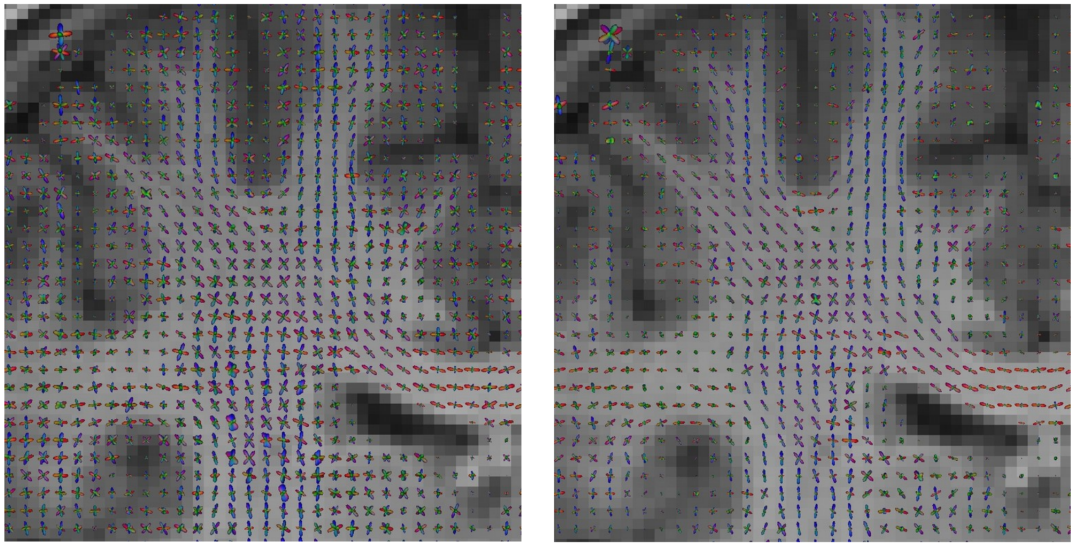
- Les techniques de modélisation de l'ADC introduites par Frank [2002], Alexander et al. [2002] où les mesures d'ADC sont décomposées sur la base d'harmoniques sphériques permettant ainsi d'observer des profils d'ADC non gaussiens et de gérer les croisements de fibres.
- Les techniques de mélanges comme le mélange de distributions gaussiennes (Tuch et al. [2002b]) où le tenseur D dans l'équation 3.24 est remplacé par D_i (*ie* le signal HARDI est modélisé par une somme finie de gaussiennes pour en déduire la PDF); le modèle de mélange de distributions de Wisharts (Jian and Vemuri [2007]) dans lequel chaque faisceau de fibres est représenté par une distribution de Wisharts d'où l'écriture du signal comme la transformée de Laplace de tenseurs symétriques, définis et positifs; ou encore celui reposant sur un mélange de distributions de Von Mises-Fisher (McGraw et al. [2006]) où la dODF est modélisée par un mélange de distributions de Von Mises-Fisher.
- La méthode de reconstruction Ball & Stick développée par Behrens et al. [2003] considère deux compartiments : le premier correspondant au processus de diffusion totalement isotrope ("ball") intégrant le compartiment extracellulaire et le LCS, et le second modélisant les fibres par de simples "sticks" entièrement anisotropes. On peut dans ce cas définir mathématiquement l'atténuation du signal par :

$$E(g,n) = (1-f)exp(-bD) + fexp[-bD(\mathbf{g}^T\mathbf{n})^2] \tag{3.35}$$

où $\mathbf{g}$ est la direction de gradient, $\mathbf{n}$ est l'orientation de la fibre et f est la fraction volumique. Beaucoup de techniques ont découlé de cette bi-compartimentalisation

en affinant la modélisation des “sticks”, comme par exemple la méthode Ball & Rackets introduite par Sotiropoulos et al. [2012] qui utilise des distributions de Bingham pour gérer la dispersion angulaire au sein des faisceaux de fibres.

- Les méthodes utilisant une déconvolution sphérique (Spherical Deconvolution) avec comme précurseur Tournier et al. [2004], permettent de reconstruire la fODF, en voyant le signal HARDI comme la convolution de la fODF par la réponse impulsionnelle produite par une population homogène de fibres (cf équation 3.23), et en utilisant la décomposition du signal sur une base d'harmoniques sphériques. Une amélioration a été apportée par Tournier et al. [2007] afin de gérer le bruit inhérent aux images pondérées en diffusion et rendre la méthode plus robuste (CSD pour Constrained Spherical Deconvolution). Plus de détails sur ces SDT (Spherical Deconvolutin Techniques) peuvent être lus dans Descoteaux [2008]. On peut voir une illustration des fODF reconstruites avec la méthode CSD sur la figure 3.25 qui présentent des pics relativement résolus permettant clairement d'identifier visuellement les croisements de faisceaux au sein des voxels.



(A) $b = 1500s/mm^2$, harmoniques sphériques d'ordre maxmimum 10

(B) $b = 3000s/mm^2$, harmoniques sphériques d'ordre maxmimum 10

FIGURE 3.25: Reconstruction des fODF avec la méthode CSD (Tournier et al. [2007]) pour deux valeurs de b différentes ($b = 1500s/mm^2$ à gauche et $b = 3000s/mm^2$ à droite), 60 directions d'acquisition et 500 directions en sortie. Plus la valeur de b augmente, plus les fODF s'affinent.

- Un autre modèle multicompartimental a été développé par Assaf et al. [2004] dénommé CHARMED pour “Composite Hindered And Restricted ModEl of Diffusion” utilisant le modèle bi-exponentiel combinant un processus de diffusion restreint, correspondant à l'espace extracellulaire dans la matière blanche contenue

dans le voxel, et un compartiment défini par le processus de diffusion au sein des axones, modélisés par des cylindres. Les modèles compartimentaux (multi-gaussien, Ball & Sitck, CHARMED...) souffrent tous du choix dans le nombre de compartiments *a priori*, de la non-linéarité de l'optimisation et d'une forte sensibilité au bruit et aux nombres de valeurs de b choisis. On peut visualiser un schéma du modèle CHARMED de la matière blanche en figure 3.26.

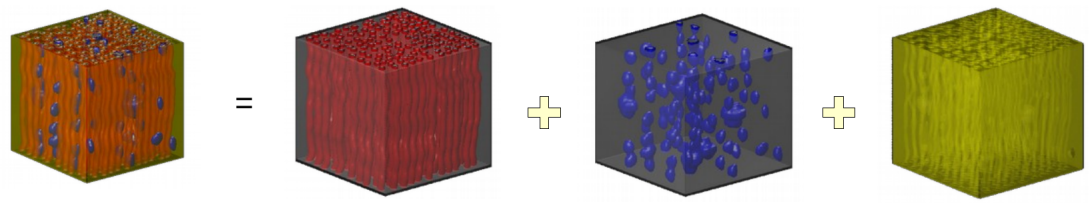


FIGURE 3.26: Décomposition des compartiments de la matière blanche suivant la méthode CHARMED (Assaf et al. [2004]). De gauche à droite : voxel à imager contenant la somme des autres compartiments, espace intra-axonal (diffusion restreinte), espace intracellulaire (diffusion entravée), espace extracellulaire (diffusion entravée).

3.4.3 Modèles microstructuraux

C'est sans doute le modèle CHARMED qui fut la première tentative d'utilisation de l'IRM de diffusion pour sonder la microstructure du tissu cérébral et ainsi en faire un outil de biopsie virtuelle.

3.4.3.1 Modèles pour la matière blanche

En 2008, Assaf et al. [2008] et Alexander [2008] développèrent en parallèle AxCaliber et ActiveAx respectivement, en se basant sur le modèle microstructurel CHARMED décrit précédemment. Ces deux approches reposent sur des protocoles d'acquisition où non seulement le rayon de la sphère et la distribution des orientations échantillonnées sur la sphère de l'espace q varient mais également le temps de diffusion $\tau = \Delta - \frac{\delta}{3}$ au travers de la largeur des impulsions et de leur séparation, afin d'explorer les différents modes de restriction. Il est important de noter que l'approche AxCaliber a dans un premier temps été développée dans un cadre préclinique sans forcément limiter la durée de l'acquisition alors que l'approche ActiveAx a directement été prévue pour une utilisation compatible avec un cadre clinique. ActviveAx a donc nécessité la mise en place d'une optimisation des paramètres du protocole d'imagerie au regard de la distribution attendue des différents paramètres microstructurels (densité et diamètre des axones). La faisabilité de ces deux méthodes a essentiellement été prouvée sur le corps calleux du fait de son anatomie relativement simple à identifier et des travaux histologiques effectués par Aboitiz et al. [1992]

apportant une vérité terrain sur laquelle se reposer. Dans AxCaliber, la partie restreinte du modèle CHARMED correspond à la totalité de la distribution des diamètres axonaux (utilisant une distribution Γ semblable à l'agencement des axones dans le corps calleux observés par microscopie électronique). Les axones sont représentés comme des groupes de cylindres parallèles et imperméables. Dans ActiveAx, la matière blanche est définie comme une collection d'axones doté du même diamètre (correspondant au diamètre moyen de l'ensemble de la distribution réelle). Une amélioration d'ActiveAx proposée par Alexander et al. [2010] incorpore deux autres compartiments : l'un pour modéliser le signal provenant du LCS (considéré comme isotrope) présent à cause du volume partiel et l'autre modélisant le signal issu de l'eau emprisonnée dans les cellules gliales. Du point de vue de la modélisation biophysique de l'atténuation du signal RMN due au processus de diffusion dans chacun de ces compartiments, l'atténuation dans le compartiment axonal est modélisé par l'équation de diffusion dans un cylindre imperméable publiée par Vangelderen et al. [1994]; l'atténuation dans le compartiment extra-axonal est modélisée par une distribution gaussienne et donc un tenseur; l'atténuation dans le CSF, quant à elle, repose sur un simple tenseur isotrope; enfin, l'atténuation dans le compartiment glial est modélisé par une source ponctuelle restreinte (*ie* une constante égale à 1).

Dans tous ces modèles, une unique orientation des fibres est prise en compte, ce qui est une hypothèse acceptable au sein du corps calleux où toutes les fibres sont plus ou moins alignées avec donc très peu de dispersion angulaire mais qui ne l'est plus du tout dans les autres parties de la matière blanche, et a fortiori de la matière grise. C'est pour cette raison que le modèle ActivAx a été amélioré par Zhang et al. [2011] en introduisant la modélisation de la dispersion des orientation des axones par une distribution de Watson (ou de Bingham dans l'article de Tariq et al. [2014]).

De plus, une hypothèse importante est faite en supposant l'imperméabilité des compartiments modélisés. Afin de mieux caractériser les paramètres quantitatifs de la diffusion et prendre en compte les échanges entre les différents compartiments, Nilsson et al. [2009] utilisa un modèle bi-exponentiel et un modèle à deux compartiments autorisant des échanges entre compartiments (d'après le formalisme de Kärger) pour conclure quant à la nécessité de prendre en compte ces échanges. Une revue fut également proposée par Nilsson et al. [2013] afin de mettre au point la quantification de différentes propriétés microstructurelles des tissus et du degré d'échange des molécules d'eau entre les différents compartiments. Enfin, comme il est admis que la FA ou GFA n'est pas suffisante pour caractériser correctement la nature de l'anisotropie dans les tissus, Szczepankiewicz et al. [2015] introduisirent le concept d'anisotropie fractionnelle microscopique (μ FA) et de paramètre d'ordre (ou OP pour Order Parameter) comme compléments à la FA pour

distinguer l'anisotropie microscopique de l'anisotropie macroscopique liée au degré de cohérence des orientations.

Pour plus de détails, on peut se référer à une comparaison des différents modèles microstructurels de la substance blanche présentée dans Panagiotaki et al. [2012].

3.4.3.2 Modèles adaptés à la substance grise et modèles mixtes

Modéliser la substance grise est significativement plus compliqué que modéliser la substance blanche d'une part à cause de la dispersion angulaire accrue du processus de diffusion et d'autre part à cause de la plus forte perméabilité de cellules neuronales ou astrocytaires. C'est surtout la prise en compte de cette perméabilité qui complique le modèle car il n'est plus possible de reposer sur une simple combinaison linéaire des contributions de chaque compartiment à l'atténuation du signal, mais il devient nécessaire de mettre en place un système d'équations différentielles pour modéliser les échanges entre compartiments tout en considérant le principe de conservation de masse. Le nombre de paramètres augmente alors significativement et la non-linéarité du système à résoudre nécessite davantage de données à acquérir pour donner des résultats fiables. La figure 3.27 donne une vue simpliste des compositions cellulaires de la substance blanche et de la substance grise.

Dans la tentative d'une caractérisation de la densité neuritique, Jespersen et al. [2007] proposa un modèle composé de deux compartiments : l'un représentant les dendrites et les axones modélisés par de longs cylindres possédant deux coefficients de diffusion parallèle et perpendiculaire à l'axe du cylindre (respectivement $d_{||}$ et $d_{\perp}$), et l'autre de diffusion isotrope mono-exponentielle décrivant la diffusion des molécules d'eau dans et à travers d'autres structures (espace extracellulaire et cellules gliales). Jespersen et al. [2010] conclut à une bonne concordance des paramètres de densité dendritique issus de cette méthode, pour la matière blanche et la matière grise, à partir d'une étude menée chez le rat combinant données IRM et données de microscopie électronique.

Zhang et al. [2012] ajouta au modèle précédent la modélisation de la dispersion d'orientation des neurites en plus de leur densité. Les cylindres sont remplacés par des "sticks" et les orientations suivent une distribution de Watson. Ce modèle utilise sur le même protocole qu'ActivAx et permet de reconstruire la densité neuritique en routine clinique. Il sera présenté plus en détails dans le cadre du Chapitre 4.

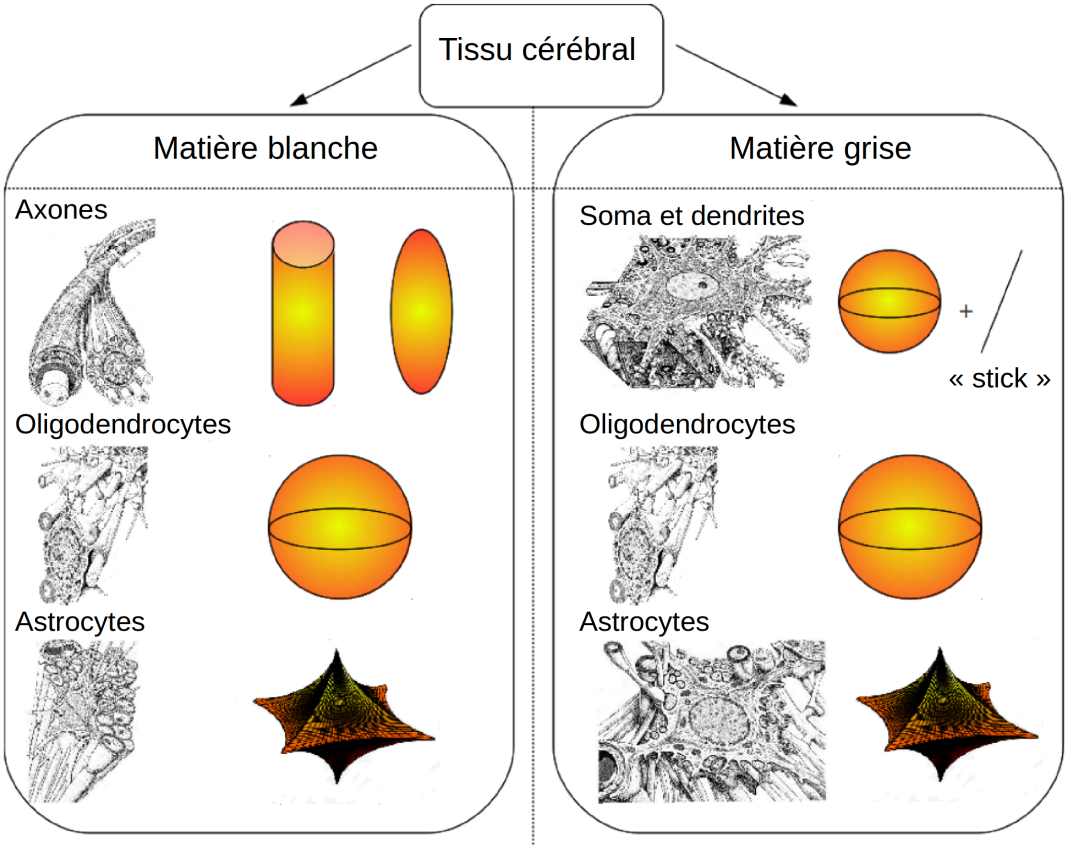


FIGURE 3.27: Modélisations géométriques des différents tissus cérébraux (image adaptée de Lebois [2014]).

3.4.3.3 Approches en cours de développement

Les améliorations proposées par la communauté se focalisent actuellement autour de différents axes :

- amélioration du réalisme des modèles : prise en compte de la gaine de myéline, de la micro-vascularisation, de la perméabilité membranaire en mélangeant contraste en diffusion et pondérations en T1 et T2; Alonso-Ortiz et al. [2015] proposèrent une revue des méthodes d'inférence de la fraction de myéline qui peuvent être mises à profit pour tenir compte d'un compartiment myélinique; Novikov et al. [2016] présentèrent également une théorie visant à unifier réalité biologique à l'échelle cellulaire et modèle biophysique qui peut être exploitée pour améliorer la description des divers compartiments constituant le tissu cérébral. Ainsi, De Santis et al. [2016] démontra que les mesures de la densité axonale et du diamètre axonal dépendent fortement du temps de diffusion; les erreurs d'estimations de ces deux paramètres avec les modèles précédents étant réduit en tenant compte de cette dépendance au temps de diffusion dans l'espace extracellulaire.

- amélioration des schémas d'optimisation des paramètres des modèles : afin d'accélérer la convergence du processus d'optimisation des paramètres à reconstruire, Daducci et al. [2015a] proposèrent l'utilisation d'une optimisation convexe appliquée pour ActivAx et NODDI. On peut également mentionner l'utilisation d'apprentissage par dictionnaires (Merlet et al. [2013], Gramfort et al. [2012]) pour une inférence plus rapide des paramètres de l'EAP ou des ODFs.

- développement de séquences à multiple refocalisation, à double encodage en diffusion, ou à formes de gradients arbitraires : la modification des séquences d'acquisition (DDE pour Double Diffusion Encoding dont les conventions et la nomenclature sont discutées dans Shemesh et al. [2016]) ou encore le paramétrage des formes d'onde de gradient (par exemple Drobnjak et al. [2010] qui propose une séquence OGSE - Oscillating Gradient Spin Echo) peuvent permettre d'améliorer la sensibilité du signal pondéré en diffusion aux paramètres microstructuraux.

- introduction des approches issues du *BigData* : les techniques de "deep learning" commencent à s'appliquer à l'IRM de diffusion que ce soit via la modélisation de différents compartiments microstructuraux de la matière blanche en prenant en compte la perméabilité (Nedjati-Gilani et al. [2014]) ou plus généralement, sur le "Human Connectome Project", avec la méthode IQT (Image Quality Transfer) développée par Alexander et al. [2017] pour reconstruire des images de haute résolution à partir de données acquises à plus basse résolution et d'une approche de type "random forest" ayant appris sur des données résolues.

3.5 Conclusion

Dans ce chapitre, après avoir introduit les bases de la physique de l'IRM, nous nous sommes intéressés à décrire le phénomène de diffusion de l'eau dans les tissus cérébraux et à détailler les principes physiques permettant de rendre le signal de résonance magnétique sensible à ce processus de diffusion. La séquence PGSE écho-planaire fut décrite ainsi que les divers artéfacts dont les données de diffusion EPI peuvent souffrir en détaillant les approches permettant de les corriger. Les multiples méthodes de modélisation locale du processus de diffusion permettant d'accéder aux fonction de distribution locale des orientations du processus de diffusion des fibres, au propagateur d'ensemble moyen, ou encore à des paramètres caractéristiques de la microstructure du tissu ont ensuite été présentées. Le choix d'un modèle doit être d'une part adapté à la question scientifique à laquelle on s'intéresse mais également aux contraintes du matériel à disposition et à la faisabilité de l'étude (*in vivo* ou *ex vivo*, sujet sain ou patient, recherche ou routine clinique) guidant ainsi les limites acceptables du protocole d'imagerie.

Chapter 4

Corrélats régionaux de la densité neuritique et des pics d'activation fonctionnelle

4.1 Introduction

L'objectif de ce chapitre est double :

- d'une part, établir un atlas de la densité neuritique chez le sujet sain en exploitant la cohorte Archi acquise dans le cadre du projet CONNECT,
- d'autre part, mettre les données d'IRM de diffusion en correspondance avec les données d'IRM fonctionnelle du processus BOLD acquises conjointement pour différents stimuli cognitifs, et d'en étudier les corrélats loco-régionaux.

Nous allons donc dans un premier temps détailler le modèle "Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging" (NODDI) utilisé pour accéder à la densité neuritique avant de présenter rapidement les bases de l'IRM fonctionnelle qui sera utilisée par la suite pour étudier la correspondance entre structure et fonction. Nous détaillerons ensuite la méthodologie mise en place avant de présenter les résultats que nous avons obtenus en comparant les cartes de densité neuritique issues du modèle NODDI et les cartes d'activation fonctionnelles obtenues au niveau de certaines aires corticales d'intérêt.

4.2 Description du modèle NODDI

Comme décrit dans le Chapitre 3, le modèle NODDI proposé par Zhang et al. [2012] hérite des bases établies par Jespersen et al. [2010] lui adjoignant un modèle de dispersion angulaire des fibres. L'atténuation du signal d'IRM due au processus de diffusion peut s'exprimer comme la contribution de trois compartiments :

$$A = (1 - f_{iso})[f_{intra}A_{intra} + (1 - f_{intra})A_{extra}] + f_{iso}A_{iso} \tag{4.1}$$

où A_{iso} est la contribution du LCS, A_{intra} celle de l'espace intra-axonal et A_{extra} celle de l'espace extracellulaire. f_{iso} indique la fraction volumique du compartiment de diffusion isotrope et f_{intra}, celle du compartiment intra-axonal et dendritique.

Modèlisation de la contribution du LCS

Le compartiment du LCS correspond à un espace où le processus de diffusion s'apparente à un processus libre et la distribution des déplacements est donc modélisée par une distribution gaussienne isotrope caractérisée par une diffusivité D_{iso}. L'atténuation due à ce compartiment est décrite par l'équation 4.2.

$$A_{iso}(\mathbf{g}) = e^{-\tau|\mathbf{q}|^2 D_{iso}} \tag{4.2}$$

avec $\mathbf{q} = \gamma\delta G\mathbf{g}$ où $\mathbf{g}$ est le vecteur unitaire représentant l'orientation du gradient de diffusion dans l'espace.

Modèlisation de la contribution du compartiment intra-axonal et dendritique

Le compartiment intra fait référence à l'espace délimité par les membranes des neurites. Il est modélisé par un ensemble de "sticks" (cylindres de rayon nul; hypothèse qui reste relativement vraie pour les dendrites mais devient très approximative pour les axones) afin de saisir le caractère hautement restreint de la diffusion perpendiculaire aux neurites et le comportement plus libre de la diffusion le long des neurites. En suivant la définition du modèle de Zhang et al. [2011] simplifiée pour les "sticks", on obtient l'atténuation dans l'espace intracellulaire donnée par l'équation 4.3.

$$A_{intra}(\mathbf{g}) = \int_{\mathbb{S}^2} f(\mathbf{n})e^{-\tau|\mathbf{q}|^2 d_{||}(\mathbf{q}.\mathbf{n})^2} d\mathbf{n} \tag{4.3}$$

où $\mathbf{q}$ est la direction de gradient et b la valeur de b. $f(\mathbf{n})d\mathbf{n}$ représente la probabilité de trouver des "sticks" le long de l'orientation $\mathbf{n}$. $e^{-bd_{||}(\mathbf{q}.\mathbf{n})^2}$ mesure l'atténuation du

signal due à la diffusion libre le long d'un "stick" de diffusivité $d_{||}$ et d'orientation $\mathbf{n}$. La fonction f est une distribution de Watson dont l'équation est :

$$f(\mathbf{n}) = M\left(\frac{1}{2}, \frac{2}{2}, \kappa\right)^{-1} e^{\kappa(\boldsymbol{\mu}.\mathbf{n})^2} \tag{4.4}$$

avec M la fonction hypergéométrique confluente, μ l'orientation moyenne et κ le paramètre de concentration qui mesure l'étendue de la dispersion angulaire par rapport à μ. La distribution de Watson a été choisie car elle est relativement simple d'utilisation et est adaptée non seulement à la substance grise caractérisée par une forte dispersion angulaire des dendrites mais également à la substance blanche caractérisée par une dispersion angulaire relativement faible de l'orientation des axones.

Modèlisation de l'espace extracellulaire

Le compartiment extracellulaire fait référence à l'espace autour des neurites occupé par les cellules gliales et, additionnellement dans la substance grise, les corps cellulaires des neurones. Dans cet espace, la diffusion des molécules d'eau est entravée par la présence des neurites mais non restreinte donc elle peut, en première approximation, se modéliser par une distribution gaussienne anisotrope. L'équation 4.5 caractérise l'atténuation du signal normalisé dans ce compartiment.

$$A_{extra}(\mathbf{q}) = e^{-\tau \mathbf{q}^T D_{hind} \mathbf{q}} \tag{4.5}$$

où D_{hind} est le tenseur de diffusion apparent extracellulaire. Il s'exprime grâce à sa symétrie cylindrique à l'aide de l'équation 4.6.

$$D_{hind} = (D_{para} - D_{perp})\mathbf{n}\mathbf{n}^T + D_{perp}\mathbf{I} \tag{4.6}$$

avec D_{para} et D_{perp} les tenseurs de diffusion apparents parallèles et perpendiculaires respectivement, $\mathbf{n}$ la direction principale de diffusion et $\mathbf{I}$ le tenseur identité. La diffusivité perpendiculaire est réglée avec un simple modèle de tortuosité avec $d_{\perp} = d_{||}(1 - f_{iso})$ où f_{iso} est la fraction volumique intracellulaire. Les deux diffusivités apparentes s'expriment alors mathématiquement via les équations 4.7 et 4.8.

$$D_{para} = d_{||} - d_{||} f_{intra}(1 - \tau_1) \tag{4.7}$$

$$D_{perp} = d_{||} - d_{||} f_{intra} \frac{1 + \tau_1}{2} \tag{4.8}$$

où τ_1 s'écrit:

$$\tau_1 = \frac{\int_0^1 \mu^2 e^{\kappa\mu^2} d\mu}{\int_0^1 e^{\kappa\mu^2} d\mu} = -\frac{1}{2\kappa} + \frac{1}{2\sqrt{\kappa}F(\sqrt{\kappa})} \tag{4.9}$$

La justification de ce modèle est détaillée dans Jespersen et al. [2012]. La deuxième partie de l'équation 4.9 utilise l'intégrale de Dawson $F(x) = \frac{1}{2}\sqrt{\pi}e^{-x^2}erfi(x)$. Ce paramètre varie de $\frac{1}{3}$ pour des orientations très dispersées ($\kappa = 0$) jusqu'à 1 pour des orientations parallèles ($\kappa \to \infty$).

Les diffusivités parallèle et perpendiculaire de l'espace extracellulaire sont exprimées non seulement en fonction de la densité neuritique (via le modèle de tortuosité) mais aussi en fonction de la dispersion angulaire des neurites. Cette amélioration par rapport aux modèles où ces diffusivités restaient libres (CHARMED, "Ball & Sitcks" de Behrens et al. [2003], modèle des neurites de Jespersen et al. [2007]) montre par exemple qu'une augmentation de la dispersion angulaire n'entraînera pas seulement une réduction de l'anisotropie intracellulaire mais également une réduction de la diffusivité intracellulaire (par une réduction de la diffusivité parallèle apparente extracellulaire) et une augmentation de la diffusivité perpendiculaire apparente correspondante.

Enfin, un des atouts majeurs de cette méthode NODDI comparée aux précédentes, est l'introduction de l'index de dispersion angulaire (ODI pour Orientation Dispersion Index) qui est défini par l'équation 4.10.

$$ODI = \frac{2}{\pi} arctan\left(\frac{1}{\kappa}\right) \tag{4.10}$$

L'ODI varie de 0 à 1 et inversement à κ : pour des fibres caractérisées par une faible dispersion angulaire, sa valeur sera proche de 0; et pour des fibres dont les orientations sont uniformément distribuées dans l'espace, la valeur se rapprochera de 1. La figure 4.1 tirée de Zhang et al. [2012] représente les distributions de Watson en fonction des valeurs de l'ODI.

Malgré des hypothèses fortes (nullité du diamètre axonal et dendritique notamment), ce modèle permet d'obtenir des informations caractéristiques de la microstructure (densité neuritique, ODI...) du parenchyme, et ce, avec un temps d'acquisition compatible avec une utilisation en routine clinique. Le modèle NODDI connaît aujourd'hui un franc succès et a déjà été utilisé pour l'étude du développement chez le nouveau-né (Kunz et al. [2014]), de l'impact du vieillissement sur la microstructure (Billiet et al. [2015])

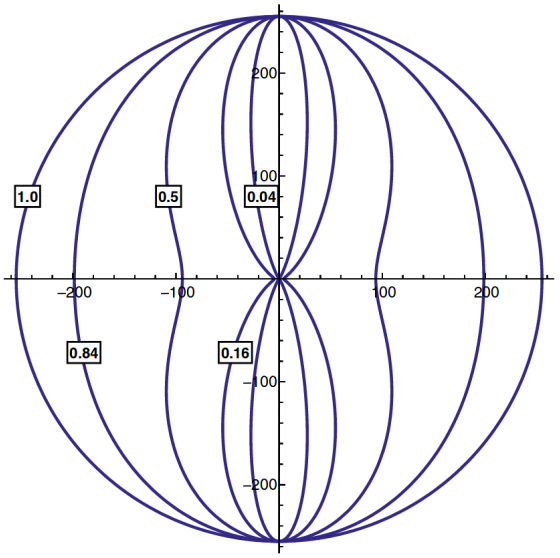


FIGURE 4.1: Distributions de Watson pour la même valeur d'orientation moyenne mais des valeurs d'ODI différentes (0.04, 0.16, 0.5, 0.84, 1.0).

ou encore de la moelle épinière (Grussu et al. [2015a]), ou pour l'étude de pathologies neurodégénératives (Winston et al. [2014], Grussu et al. [2015b]). Plusieurs études précliniques chez le rongeur ont été menées pour valider le modèle NODDI au travers de comparaisons avec l'histologie (Sepehrband et al. [2015], Colgan et al. [2016], Sato et al. [2017]). Enfin, ce modèle est compatible avec les acquisitions à multiple-shell qui avaient été réalisées dans le cadre du projet CONNECT (voir plus loin pour leur description) et semble donc adapté à l'étude que nous souhaitons mener.

4.3 Bases de l'IRM fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle est une méthode d'imagerie cérébrale détectant les changements associés au flux sanguin apportant de l'oxygène nécessaire à l'activité cérébrale et permet donc de sonder le fonctionnement du cerveau humain de manière complètement non invasive contrairement à la tomographie par émission de positons (TEP) nécessitant l'injection préalable d'un radio-traceur. Cette méthode non-invasive mais indirecte repose sur la détection de la réponse hémodynamique transitoire provoquée par l'activité neuronale (couplage neurovasculaire). Elle se sert du contraste BOLD (Blood Oxygenation Level Dependant) découvert par Ogawa et al. [1990] pour imager l'activité neuronale en utilisant des techniques d'acquisition sensibles aux changements de pondération T_{2*}. Ce contraste BOLD mesure les variations du champ magnétique statique dues au changement de concentration en O_2 dans le sang (oxyhémoglobine). En effet, le signal IRM obtenu décroit lorsque le rapport entre le sang désoxygéné (paramagnétique à cause de la dés-oxyhémoglobine) et celui oxygéné (diamagnétique à cause de l'oxyhémoglobine)

est faible et augmente dans le cas inverse. Lors d'une activité neuronale, le flux sanguin augmente dans la région concernée (l'oxyhémoglobine augmentant également) ce qui engendre un rehaussement du signal pondéré en T_{2^*}. La figure 4.2 issue d'Arthurs and Boniface [2002] résume ce principe d'obtention de carte d'IRM fonctionnelle.

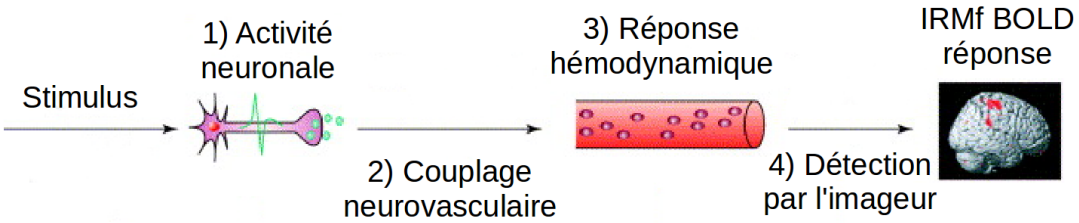


FIGURE 4.2: Schéma simplifié résumant l'obtention du signal par le processus BOLD en IRM fonctionnelle : du stimulus à l'origine de l'activité neuronale puis du couplage neurovasculaire qui engendre une réponse hémodynamique ce qui permet la détection par l'imageur du processus BOLD.

Afin de localiser les zones d'activation cérébrale et d'estimer la corrélation avec le paradigme fonctionnel étudié, les images brutes acquises doivent être traitées *a posteriori* pour corriger les artéfacts (notamment les effets de mouvement et le décalage temporel des coupes) et lissées pour améliorer le rapport signal à bruit. On s'intéresse à l'évolution temporelle du signal au niveau de chaque voxel, représenté par un vecteur colonne y de taille n (nombre d'échantillons) et on peut alors écrire sous forme matricielle le modèle linéaire généralisé (GLM pour General Linear Model) qui est classiquement utilisé pour exprimer la relation entre les échantillons mesurés, la matrice de design des stimuli considérés et les paramètres à estimer :

$$Y = X\beta + \eta \tag{4.11}$$

avec Y la matrice des y_i de taille $n \times m$ (où m est le nombre de voxels dans l'image considérée), X la matrice d'expérience ("Design Matrix", calculée par la convolution entre les réponses temporelles aux stimuli et le modèle de réponse hémodynamique choisi), β le vecteur de paramètres à estimer et η le vecteur d'erreurs. Un schéma global du pipeline d'analyse des données d'IRMf est représenté en figure 4.3 adapté de Friston [2003]. Plus d'informations sur l'utilisation du modèle linéaire généralisé sont disponibles dans Friston et al. [1994].

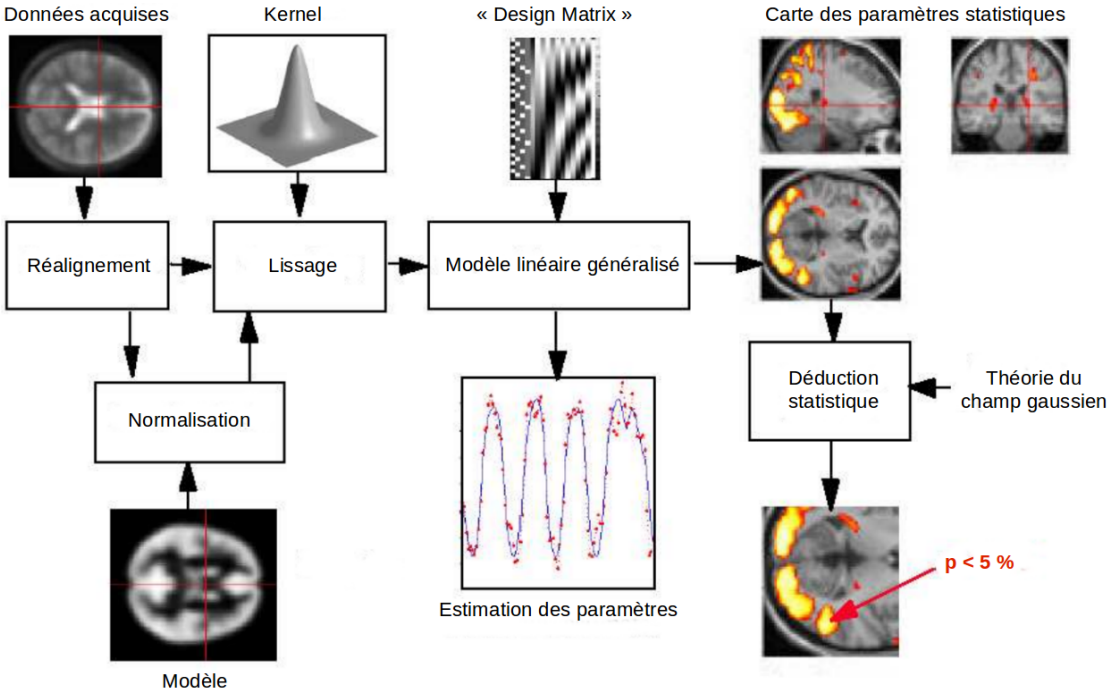


FIGURE 4.3: Schéma résumant l'ensemble des transformations nécessaires à l'obtention des cartes statistiques utilisées en IRMf : les images sont tout d'abord recalées dans le même espace anatomique, les artéfacts sont corrigés et un lissage est effectué (spatial et/ou temporel). Le modèle linéaire généralisé est ensuite appliqué à ces images pour estimer les paramètres du modèle grâce à la "Design Matrix". Finalement, des statistiques sont générées afin de représenter les réponses significatives aux stimuli (par exemple, par seuillage pour les valeurs de $p < 5\%$).

4.4 Matériel et méthodes

Cette partie est dédiée à la présentation des données à disposition, et des méthodes d'analyse mises en œuvre pour étudier les corrélats régionaux des pics de densité neuritique et d'activation fonctionnelle. Tout d'abord, les données anatomiques de diffusion et fonctionnelles utilisées dans le cadre de cette première contribution et issues de la base Archi acquise dans le cadre du projet européen CONNECT seront présentées. Puis, les deux architectures des pipelines d'analyse mis en œuvre pour l'extraction des cartographies quantitatives de la densité neuritique et des activations fonctionnelles seront détaillées avant d'aborder l'outil d'analyse des corrélats régionaux des deux cartographies, à l'échelle de la cohorte de 73 sujets. Enfin, les résultats seront présentés, discutés et critiqués avant de conclure par une présentation de quelques pistes futures d'investigation.

4.4.1 La base de données CONNECT/Archi

Les données qui ont été utilisées dans le cadre de cette étude proviennent de la base de données CONNECT/Archi acquises au cours du projet européen CONNECT (Assaf et al. [2013]). Le projet européen CONNECT (2009-2012) a été financé dans le cadre du programme FP7 FET-Open européen et a réuni 10 partenaires européens dont NeuroSpin (UCL, Manchester University, Oxford University, Max Planck Institute, NeuroSpin, Cardiff University, Tel Aviv University, Copenhagen University...) avec pour objectif de construire le premier atlas de la connectivité structurelle et de sa microstructure chez l'homme.

Neurospin a eu pour mission de construire une base de données anatomo-fonctionnelle sur 79 sujets sains âgés entre 18 et 40 ans, qui furent scannés à trois reprises (1h30 d'IRM par session) sur une IRM 3T Tim Trio Siemens avec une antenne tête dotée de 12 canaux de réception, en suivant un protocole d'imagerie intégrant :

- des données anatomiques (T_1 millimétriques et $0.75mm$ isotrope)
- des données d'IRM quantitatives (T_1, T_2, T_{2^*} "mapping")
- des données de diffusion HARDI et HYDI, à simple et multiple-shell
- des données d'IRMf au repos ("resting state")
- des données d'IRMf pour différentes tâches cognitives

Dans le cadre de cette étude, les données suivantes ont été utilisées pour chaque sujet :

- une IRM anatomique pondérée en T_1 utilisant une séquence MPRAGE ($1mm$ isotrope, épaisseur de coupe de $1.1mm$, matrice de 256×256, nombre de coupes de 160, $TI = 900ms$, $TE = 2.98ms$, $TR = 2.3s$, angle de bascule de 9°, champ de vue de $256mm$, largeur de bande de $240Hz/Px$)
- une carte de champ ("fieldmap"), utilisant une séquence à double écho de gradient, afin de corriger les effets de suscéptibilité des données EPI (résolution de $3.4 \times 3.4 \times 3.5mm$, épaisseur de coupe de $3.5mm$, matrice de 64×64, nombre de coupes de 35, $TE1 = 4.92ms$, $TE2 = 7.38ms$, $TR = 500ms$, angle de bascule de 60°, champ de vue de $220mm$, largeur de bande de $200Hz/Px$)
- un jeu de données HYDI d'IRM pondérées en diffusion acquises avec une séquence à double écho de spin EPI, à une résolution isotrope $1.7mm$ sur 10 sphères de l'espace q (b allant de 0 à $3000s/mm^2$) dotées de 20 échantillons par sphère (épaisseur de

coupe de $1.7mm$, matrice de 128×128, nombre de coupes de 70, $TE = 93ms$, $TR = 14s$, champ de vue de $220mm$, largeur de bande de $1502Hz/Px$, GRAPPA avec un facteur d'accélération de 2, seuil du bruit de 40, un facteur de Fourier partiel de 0.75, un écho spacing de $0.75ms$)

- une séquence d'IRMf acquise avec une séquence d'écho de gradient EPI à une résolution spatiale isotrope de $3mm$ et temporelle de $2.4s$ (épaisseur de coupe de $3.0mm$, matrice de 64×64, nombre de coupes de 35, $TE = 30ms$, $TR = 2.4s$, angle de bascule de $81°$, champ de vue de $192mm$, largeur de bande de $2442Hz/Px$, un facteur de Fourier partiel de 1.0)

Le jeu de données HARDI est parfaitement adapté pour la construction d'un atlas des paramètres microstructuraux issus du modèle NODDI (f_{intra} et ODI). Le nombre restreint de directions (20 directions contre 60 à $b = 3000s/mm^2$) suggérées dans Zhang et al. [2012], n'est cependant pas pénalisant car le protocole est doté en contre-partie de 10 shells contre 3 suggérés dans le même article. De surcroît, les données sont utilisés essentiellement pour estimer la densité dendritique au niveau du cortex, et la grande dispersion angulaire des orientations des dendrites n'impose clairement pas d'utiliser un nombre de directions de diffusion aussi élevé que pour estimer la densité axonale au sein de la substance blanche.

Le paradigme expérimental utilisé pour l'IRMf a été défini par Pinel et al. [2007] et vise à cartographier un certain nombre de régions fonctionnelles très stables et faciles à détecter chez tout individu. Ce protocole expérimental dure 5 minutes et consiste en une série de stimuli visuels ("flickering dashboard"), auditifs, moteurs ("click button"), de tâches cognitives diverses (telles que la lecture, le calcul mental et la compréhension linguistique). Il est disponible à l'url suivante : `http://brainomics.cea.fr/localizer`. Pour cette étude, nous avons retenu comme contrastes: "right hand click minus left hand click" et "left hand click minus right hand click" pour les activités motrices de la main, "phrase video minus checkerboard" pour la lecture et "right video click, left video click, video calculation, video sentence minus right audio click, left audio click, audio calculation, audio sentence" pour l'activité visuelle.

Pour cette étude, nous n'avons gardé que les sujets droitiers (73 au total) pour éviter tout biais lié à la latéralité.

4.4.2 Cartes individuelles issues du modèle NODDI

Les cartes individuelles issues de la technique NODDI ont été pré-traitées avec la plateforme Connectomist-2.0. Après la suppression des artéfacts d'imagerie (spikes, courants

de Foucault, mouvements, effets de susceptibilité magnétique...) permettant ainsi un recalage rigide précis entre les données pondérées en diffusion et les données anatomiques pondérées en T1, les cartes individuelles NODDI ont été calculées à l'aide de la commande *PtkDwiMicrostructureField* mise à disposition dans le logiciel Connectomist-2.0: la fraction intracellulaire (f_{intra}) prenant en compte l'espace délimité par les membranes des neurites, leur index de dispersion angulaire (ODI), la fraction du LCS (f_{iso}) et le paramètre de concentration de la distribution Watson (κ évoluant à l'opposé de l'ODI). Nous avons vérifié que les valeurs d'ODI étaient proches de 0 dans la matière blanche, où les orientations des axones sont majoritairement parallèles, et proches de 1 dans la substance grise, où les orientations des dendrites sont arbitraires. La figure 4.4 montre chaque carte fusionnée avec l'image anatomique correspondante pour une meilleure visualisation:

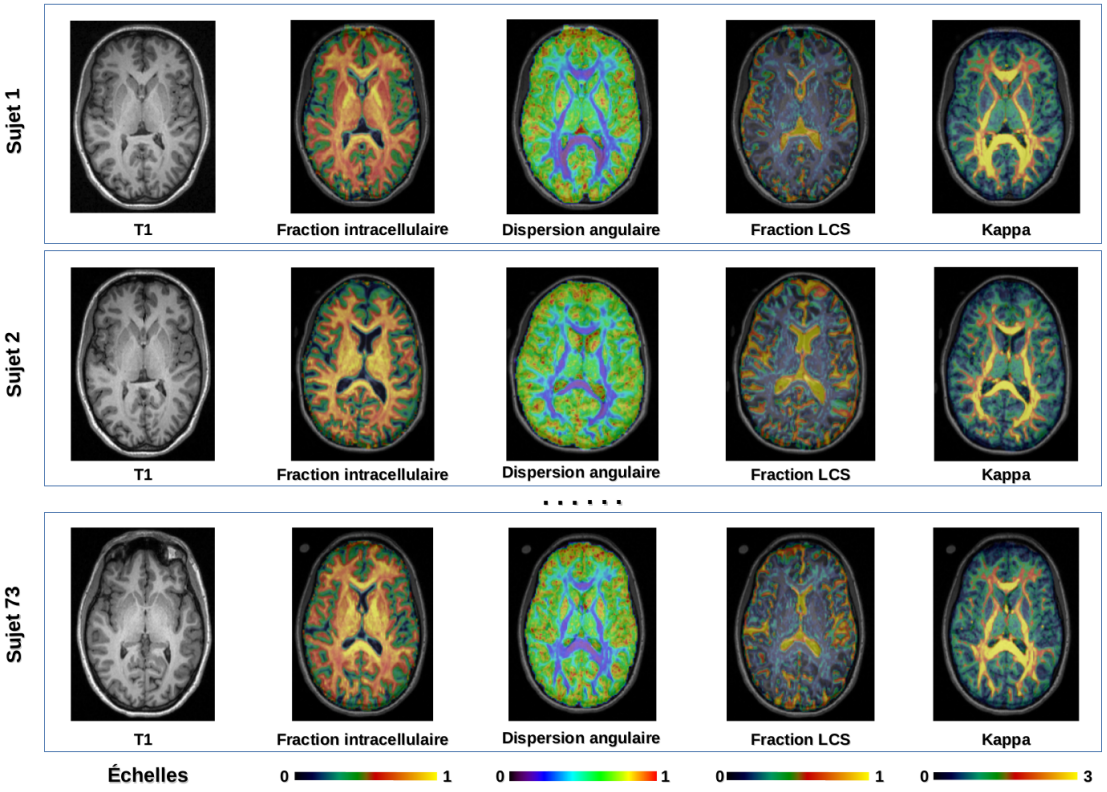


FIGURE 4.4: Cartes quantitatives individuelles NODDI fusionnées avec l'image anatomique pondérée en T_1 correspondante en coupe axiale. Chaque ligne correspond à un sujet, la première colonne correspond à l'image anatomique pondérée en T_1, la deuxième représente la fraction intracellulaire, la troisième la carte des indices de dispersion angulaire, la quatrième l'estimation du LCS et la dernière, le paramètre de concentration de la distribution Watson κ.

Le modèle NODDI qui a été détaillé dans une section précédente est un modèle tri-compartimental. Le compartiment intraneuritique a été modélisé mathématiquement à l'aide de sticks. La diffusivité parallèle initiale a été fixée à $1.7 \times 10^{-3} m^2 s^{-1}$ et la dispersion angulaire des sticks a été modélisée par une distribution de Watson. La

diffusivité isotrope a été fixée à $3.0 \times 10^{-3} m^2 s^{-1}$ et l'atténuation standard normalisée du bruit ($\sigma_{bruit} / < T2 >$) a été évaluée à 0.03 en mesurant le bruit dans le fond de l'image et la moyenne du signal T_2 au sein du masque du cerveau.

4.4.3 Cartes fonctionnelles individuelles

Les cartes des z-scores par voxel ont été générées à l'aide de la commande *PtkBoldAnalysis* du logiciel *Connectomist-2.0* réalisant uen estimation du modèle linéaire généralisé en chaque voxel appartenant au masque du cerveau. Une carte a été calculée pour chaque contraste ciblé (quatre utilisés dans cette étude). On peut voir un exemple de ces cartes volumiques pour trois sujets de la base de données en figure 4.5.

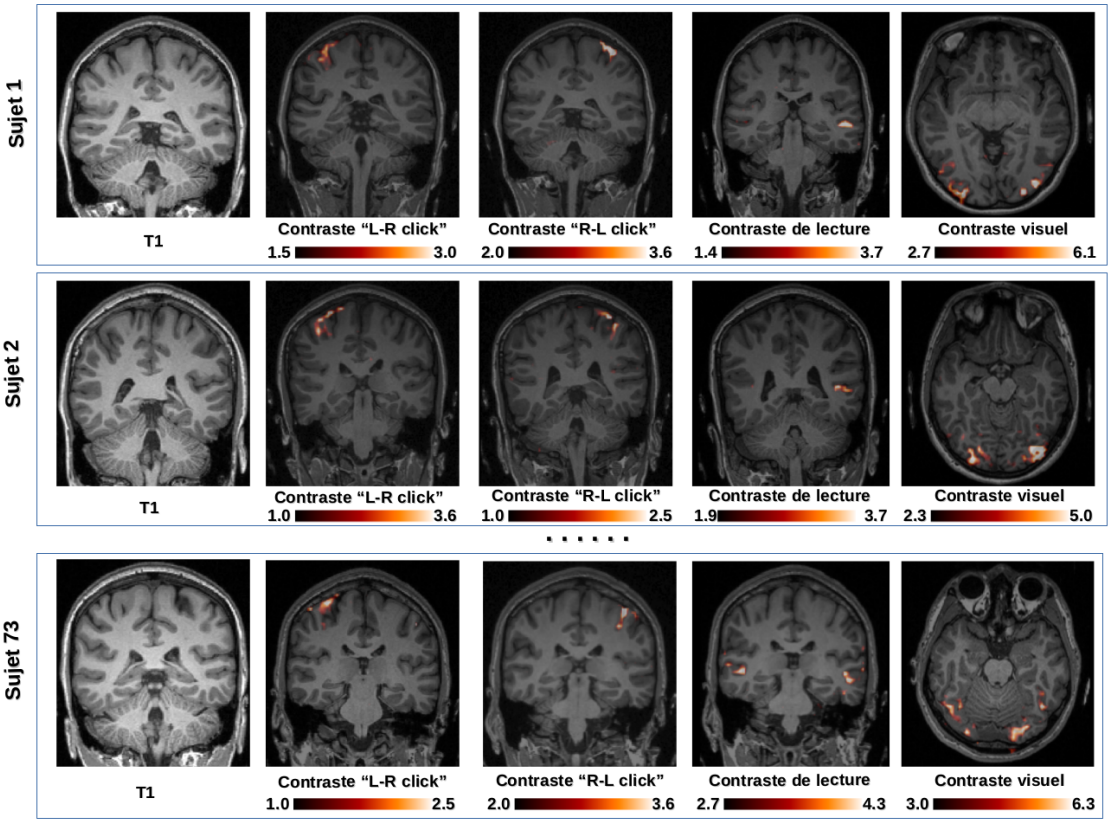


FIGURE 4.5: Cartes quantitatives individuelles d'activation fonctionnelle pour les différents contrastes fusionnées avec l'image anatomique pondérée en T_1 correspondante. Chaque ligne correspond à un sujet, la première colonne correspond à l'image anatomique pondérée en T_1 en coupe coronale, la deuxième représente la carte d'activation pour le contraste moteur de la main gauche en coupe coronale, la troisième pour le contraste moteur de la main droite en coupe coronale, la quatrième pour le contraste dédié à la lecture en coupe coronale et la dernière, pour le contraste visuel en coupe axiale.

4.4.4 Surfaces piale et interface gris/blanc

Les surfaces individuelles piales et de l'interface entre matière grise et matière blanche ont été obtenues en appliquant le pipeline FreeSurfer (Fischl [2012]) aux données pondérées en T_1. L'homologie des nœuds des maillages entre sujets est un atout permettant de naviguer facilement entre les sujets. La parcellisation du cortex fut réalisée en utilisant l'atlas de Destrieux présenté dans le Chapitre 2 (aparc.a2009s dans Destrieux et al. [2010]), définissant ainsi 152 régions corticales, et disponible dans la suite logicielle FreeSurfer.

4.4.5 Cartes individuelles et quantitatives de densité neuritique

La correspondance entre les nœuds des maillages permet d'obtenir une distribution des valeurs de la densité neuritique (notée f_{intra} par la suite) le long du segment défini pour chaque vertex par le nœud appartenant à la surface piale et son homologue sur l'interface gris/blanc. A partir des distributions locales de densité neuritique calculées en chaque nœud, il est possible de calculer le minimum, le maximum, la moyenne, la déviation standard et la médiane de la densité neuritique projetées en chaque nœud. Pour obtenir les statistiques à l'échelle des aires corticales, les distributions calculées précédemment au niveau de chaque nœud appartenant à l'aire considérée sont moyennées afin d'obtenir une signature microstructurelle unique de cette aire par sujet. La figure 4.6 illustre le pipeline d'analyse mis en œuvre pour l'obtention de ces caractéristiques quantitatives à l'échelle de l'individu :

4.4.6 Co-localisation de la densité neuritique et de l'activité fonctionnelle

La même approche fut utilisée pour les cartes du z-score issues du signal BOLD obtenu par IRM fonctionnelle. On obtient donc à la fin du traitement pour chaque sujet et pour chaque vertex, l'intégrale de la densité neuritique sur l'épaisseur corticale ainsi que, pour chaque contraste fonctionnel considéré, l'intégrale des z-scores le long de cette même épaisseur corticale. Un lissage gaussien avec un écart type de $3mm$ fut appliqué par la suite à la surface afin de mettre en avant les principaux pics de densité neuritique et d'activité fonctionnelle. Toutes les cartes des sujets furent moyennées pour mieux visualiser la co-localisation de ces pics à l'échelle du groupe (voir figure 4.7).

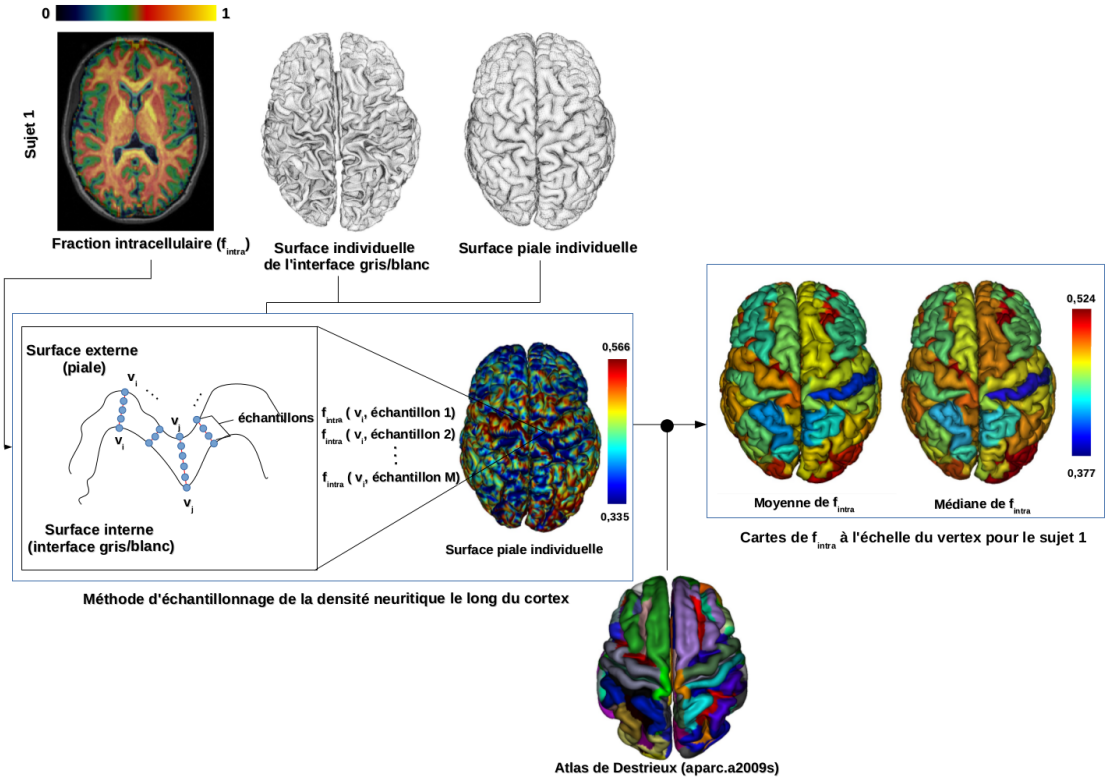


FIGURE 4.6: Méthode d'échantillonnage cortical de densité neuritique pour un sujet : de l'échantillonage sur toute l'épaisseur corticale des valeurs de densité neuritique locale à la carte de densité neuritique moyenne sur l'ensemble de chaque aire corticale définie par l'atlas de Destrieux.

4.4.7 Coefficient de Sørensen - Dice

Afin de quantifier le recouvrement entre les cartes moyennes de f_{intra} et de z-scores, nous avons utilisé le coefficient de Sørensen-Dice défini par l'équation 4.12 où A et B sont deux textures binaires:

$$DiceIndex = \frac{2|A.B|}{|A|^2 + |B|^2} \tag{4.12}$$

Afin de binariser les textures présentées plus haut, nous avons pris les cartes lissées de f_{intra} et de z-scores pour chaque contraste. Pour les cartes de densité neuritique, nous avons évalué le seuil à la moitié de la déviation standard ($threshold = mean - 0.5 * stddev$) et pour les cartes d'activités fonctionnelles, comme les valeurs peuvent être négatives, nous avons évalué le seuil à une déviation standard ($threshold = mean + stddev$). Les deux cartes ayant leur propre plage de variation, nous avons dû adapter les seuils indépendamment: ce fut réalisé empiriquement mais pourrait être automatisé dans le futur. Ensuite, l'utilisation de l'équation 4.12 a permis d'obtenir la valeur du coefficient de Dice pour chaque aire corticale définie par l'atlas de Destrieux à l'échelle

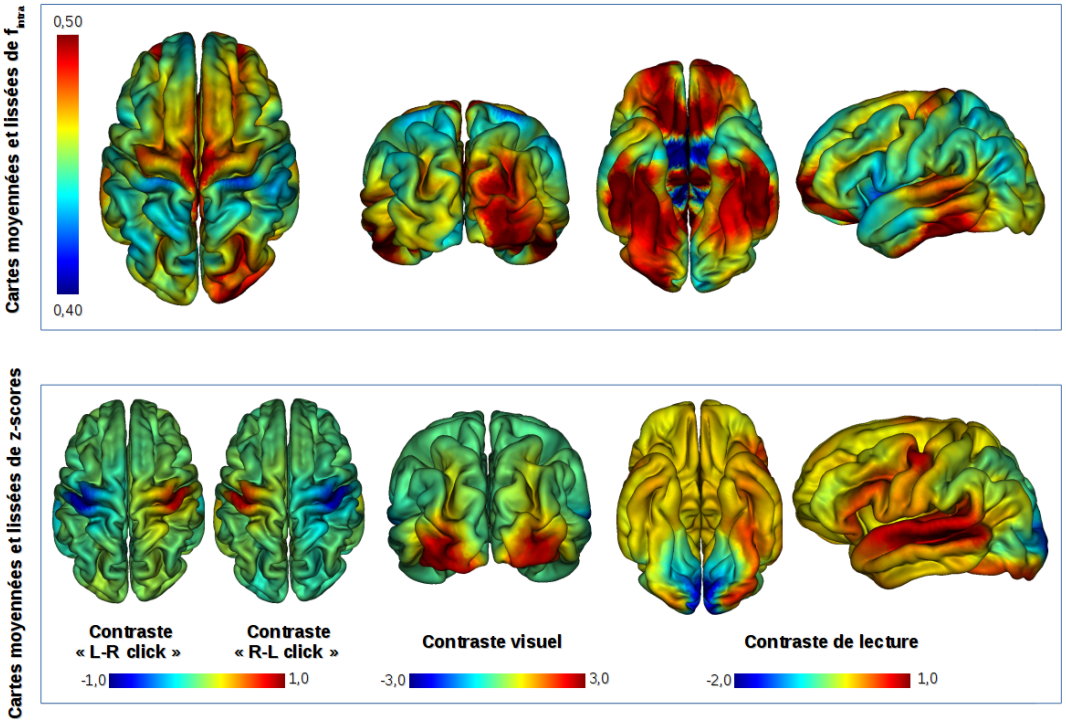


FIGURE 4.7: Cartes de f_{intra} (1ère ligne) et cartes de z-scores (2ème ligne) pour chaque contraste (de gauche à droite : moteur de la main gauche, moteur de la main droit, visuel et de lecture) à l'échelle du groupe de sujets.

du sujet. Le pipeline de traitement pour obtenir ces cartes représentatives pour le contraste moteur de la main gauche est disponible en figure 4.8. Les cartes ont ensuite été moyennées afin d'obtenir une meilleure visualisation pour chaque contraste et seront exploitées au cours de la prochaine section.

4.5 Résultats et discussion

Dans cette section, nous allons présenter globalement les résultats obtenus avant de nous intéresser plus particulièrement aux comparaisons entre hémisphères gauche et droit puis aux comparaisons entre femmes et hommes pour chaque région anatomique et pour chaque contraste fonctionnel.

4.5.1 Évaluations statistiques des asymétries gauche/droite en densité neuritique

Tout d'abord, nous avons vérifié le caractère gaussien des distributions de densité neuritique en utilisant le test de Shapiro-Wilcoxon. Puis, pour toutes les régions corticales de l'atlas de Destrieux et pour tous les sujets, nous avons généré les différences signées de

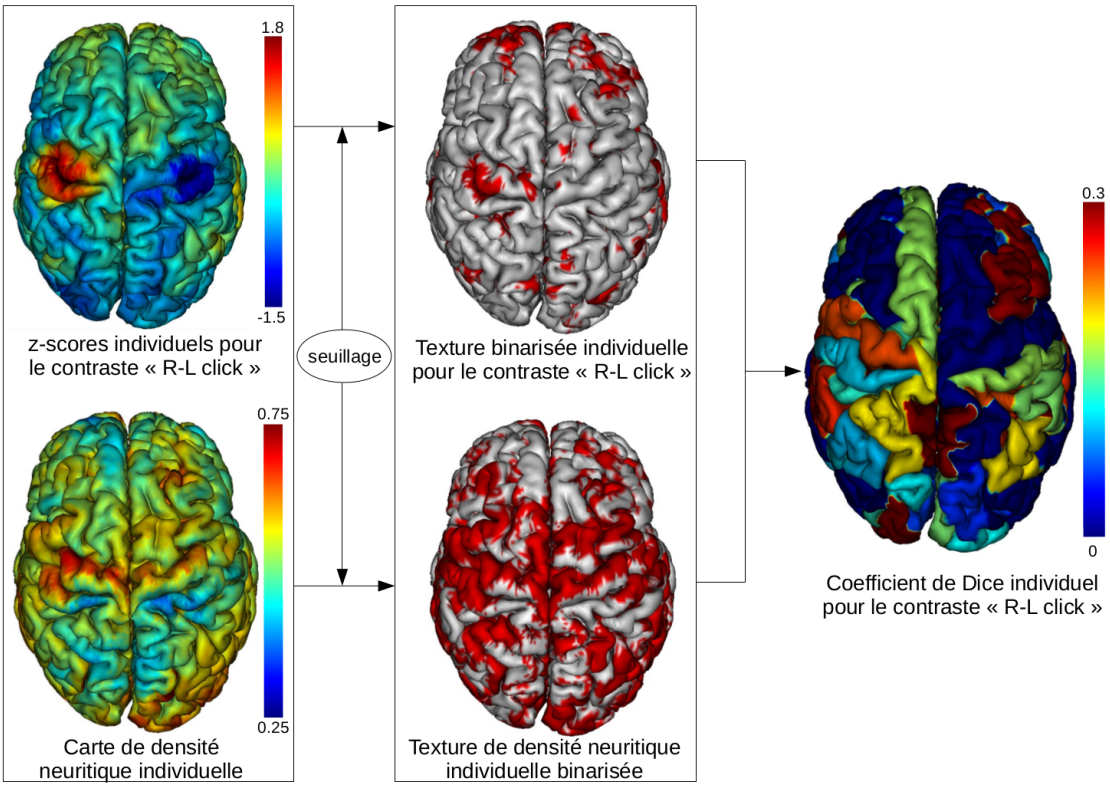


FIGURE 4.8: Pipeline de traitement pour le calcul du coefficient de Dice dans le cas du contraste moteur de la main gauche : les cartes de densité neuritique et de contraste moteur de la main ont été seuillées afin de calculer, via l'équation 4.12, la carte finale pour chaque sujet la valeur du coefficient de Dice pour chaque aire corticale.

la moyenne des cartes de f_{intra} entre l'aire de l'hémisphère gauche et son aire associée de l'hémisphère droit. Un test de Student fut réalisé sur cette liste de différences gauche-droite et enfin un "False Discovery Rate" (FDR) pour s'affranchir des faux-positifs. Nous avons représenté sur la figure 4.9 les aires corticales montrant une différence significative ($p < 0.01$) entre les hémisphères gauche et droit. L'échelle de couleur des résultats par aire correspond à l'intensité de la différence observée (plus la différence est importante, plus l'aire est rouge).

Parmi les régions corticales où la densité neuritique est globalement plus importante dans l'hémisphère gauche que dans l'hémisphère droit, on retrouve le cortex frontopolaire, l'aire secondaire motrice, le cortex somatosensoriel primaire (sillon central et gyrus postcentral mais étrangement pas le gyrus précentral), le cortex auditif et certaines aires impliquées dans le réseau du langage (comme l'aire de Broca ou de Wernicke, le lobule pariétal inférieur). Le langage ayant été admis comme étant latéralisé à gauche chez 80% des droitiers et chez 75% des gauchers (voir les études pionnières de la latéralisation hémisphérique du langage utilisant le test de Wada and Rasmussen [1960], mais également des études plus récentes menées par Mazoyer et al. [2014] confirmant ces valeurs ou encore l'étude de Powell et al. [2006] combinant des paradigmes d'IRMf et

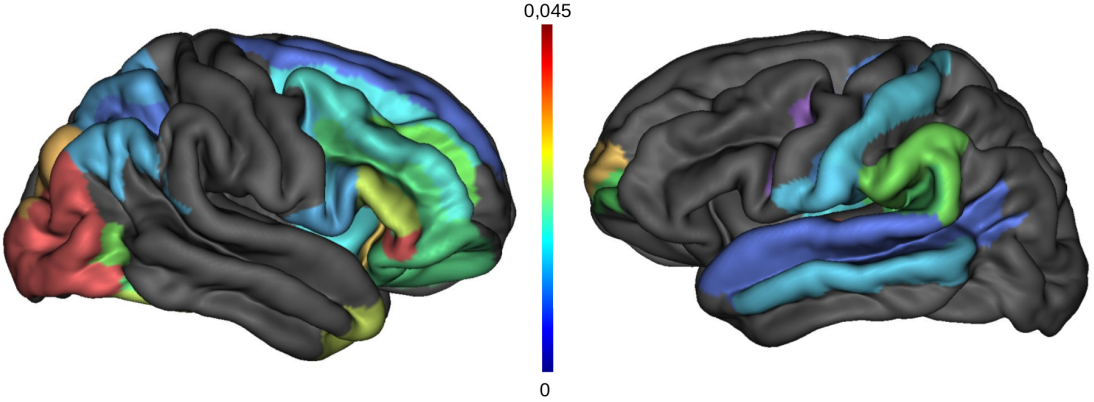


FIGURE 4.9: Cartes des différences gauche-droite de densité neuritique (f_{intra}) pour les régions corticales définies par l'atlas de Destrieux. La couleur représente l'intensité de la différence calculée pour chaque paire d'aires.

une méthode de tractographie probabiliste), notre résultat semble soutenir cette théorie d'asymétrie corticale du point de vue de sa cytoarchitecture. De plus, ce lien entre le fait d'être droitier et la dominance du langage est en adéquation avec la littérature notamment Knecht et al. [2000]. D'autre part, en regardant les régions où la densité neuritique est plus importante dans l'hémisphère droit que dans l'hémisphère gauche, on retrouve une portion du cortex visuel primaire qui semble indiquer une latéralisation de la densité neuritique dans cette région corticale. Un article récent (Hougaard et al. [2015]) a étudié la réponse cérébrale à un stimulus visuel simple et suggère une dominance de l'hémisphère droit des aires concernées ce qui semble corroborer notre résultat.

Pour étudier les corrélats régionaux entre microstructure et activité fonctionnelle (résultat d'étude par IRM fonctionnelle présentée plus haut), nous nous sommes concentrés sur trois contrastes particuliers parmi ceux disponibles : le contraste moteur de la main (l'un étant un "click button" de la main gauche et l'autre de la main droite), un contraste lié à la lecture et un contraste visuel.

4.5.2 Étude de la densité neuritique dans le cortex sensori-moteur

Pour le contraste moteur de la main, la première ligne de la figure 4.10 montre une activité fonctionnelle importante au niveau du cortex moteur primaire et du cortex sensori-moteur exprimée sous la forme de z-scores élevés. Pour le contraste "Left minus Right click", c'est la région de l'hémisphère droit qui est activée (tandis que celle de l'hémisphère gauche comporte des valeurs négatives liées à la définition du paradigme) et pour celui "Right minus Left click", c'est la région symétrique de l'hémisphère gauche qui s'active (et réciproquement pour la région de l'hémisphère droit). Ces résultats sont en adéquation avec la controlatéralité de la motricité chez l'homme.

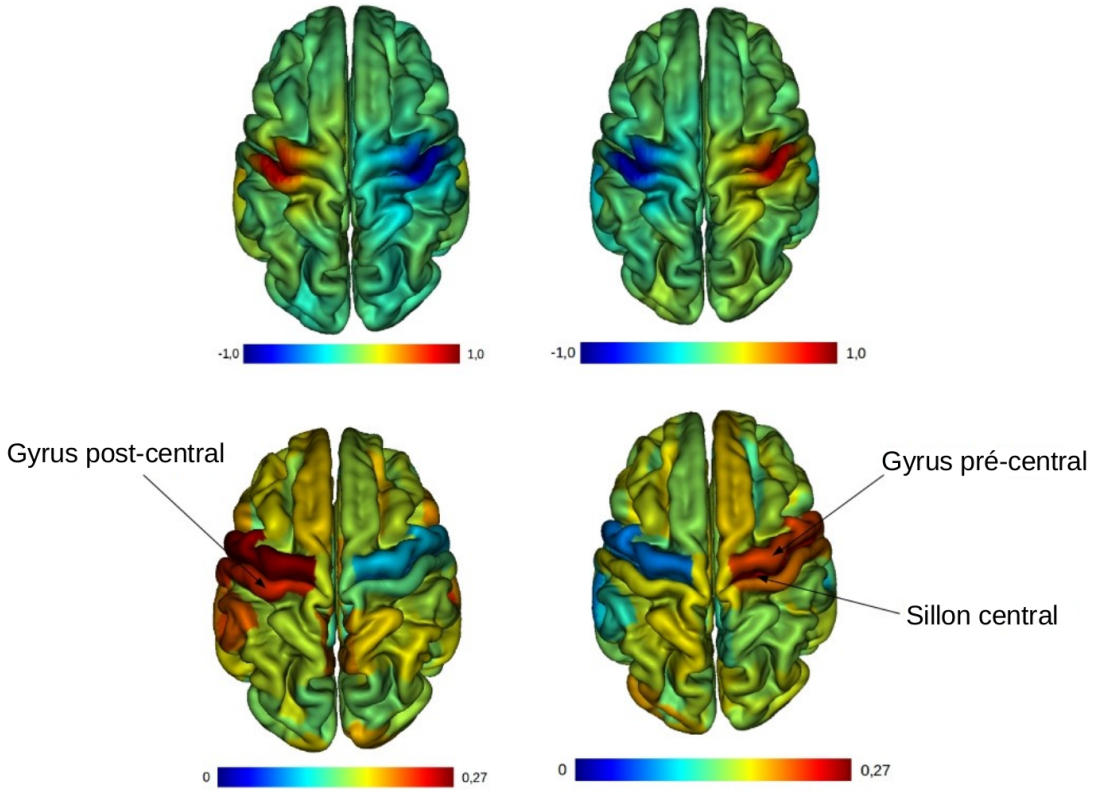


FIGURE 4.10: Cartes des contrastes moteurs de la main à l'échelle du groupe de sujets : (en haut à gauche) les z-scores pour le contraste de la main droite au niveau du vertex; (en haut à droite) les z-scores pour le contraste de la main gauche au niveau du vertex; (en bas à gauche) le coefficient de Dice pour le contraste de la main droite au niveau de l'aire corticale; (en bas à droite) le coefficient de Dice pour le contraste de la main gauche au niveau de l'aire corticale.

La seconde ligne de la figure 4.10 représente les valeurs des coefficients de Dice obtenus à l'échelle de chaque région corticale. Nous avons réalisé un test de Student et trouvé que les valeurs affichées entre les hémisphères gauche et droit sont significativement différentes ($p < 0.01$) pour le gyrus précentral, le sillon central et le gyrus postcentral. Le fonctionnement controlatéral des aires motrices implique que pour le contraste moteur de la main droite, la région concernée au sein de l'hémisphère gauche montre un niveau d'activation supérieur à celui de l'hémisphère droit et inversement pour le contraste de la main gauche. On observe ainsi une forte co-localisation des pics d'activités fonctionnelles et de densité neuritique grâce au coefficient de Dice pour ces contrastes moteurs. Un fait intéressant à souligner est que les valeurs du coefficient de Dice sont supérieures pour le contraste "Right minus Left click" par rapport à celles pour le contraste "Left minus Right click", ce qui reste cohérent avec le fait que tous les sujets sélectionnés sont droitiers et activent donc plus facilement les régions de la main droite.

4.5.3 Étude de la densité neuritique dans les aires du langage

Pour le contraste lié au langage, la figure 4.11 présente en haut à gauche, les cartes de densité neuritique à l'échelle du groupe, en haut à droite, les cartes de z-scores provenant du contraste de lecture à l'échelle du groupe et en bas, la carte correspondant aux valeurs de coefficients de Dice à l'échelle des aires corticales (suivant toujours la parcellisation de Destrieux). Le réseau du langage a fréquemment été étudié et il a été prouvé qu'il était, dans la majorité des cas, latéralisé à gauche (pour les droitiers comme pour les gauchers). La figure 4.11 montre une forte activité au sein du cortex auditif primaire, de l'aire motrice de la langue et plus généralement, du lobe temporal.

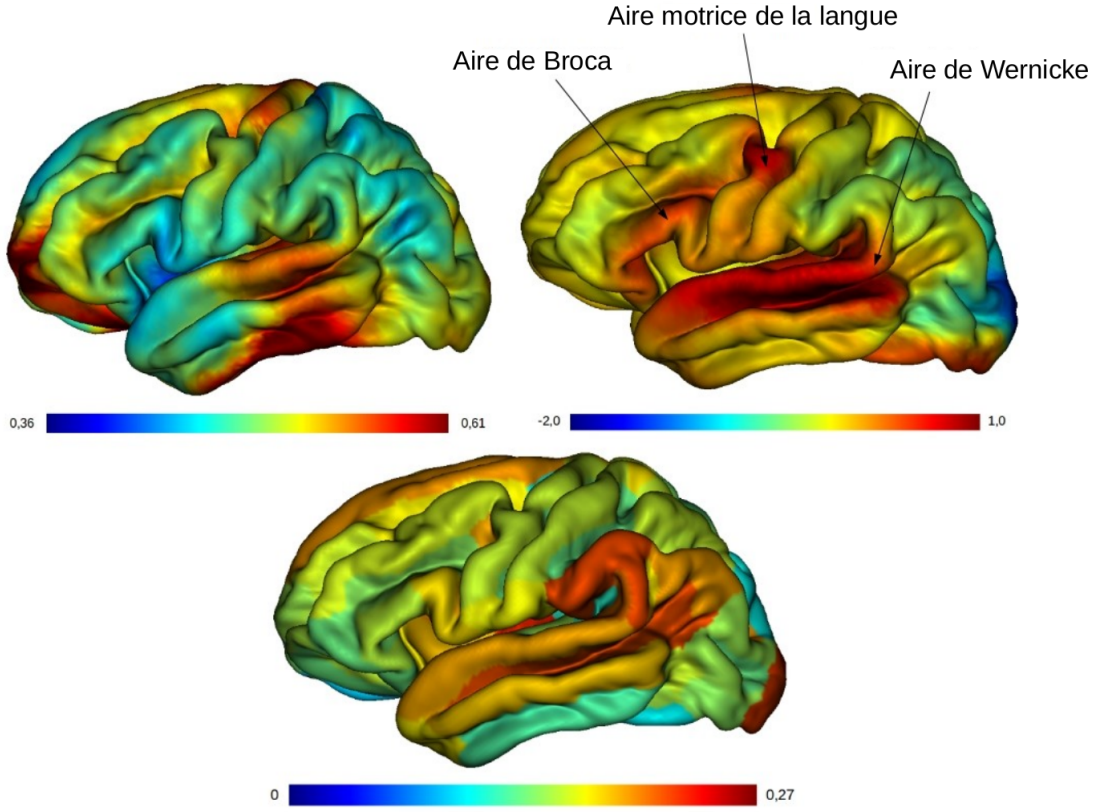
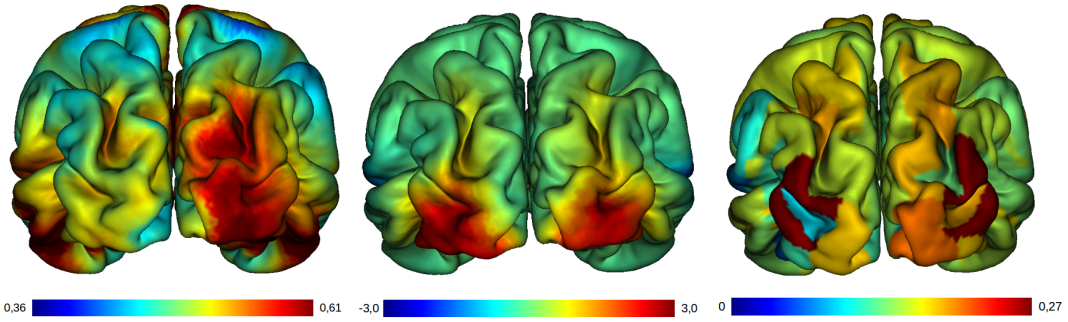


FIGURE 4.11: Vue sagittale de l'hémisphère gauche des cartes du contraste de lecture au niveau du groupe : (en haut à gauche) densité neuritique à l'échelle du vertex; (en haut à droite) activités fonctionnelles à l'échelle du vertex; (en bas) valeur des coefficients de Dice à l'échelle des aires corticales.

Comme pour les tâches motrices de la main, nous avons réalisé un test statistique de Student pour caractériser les asymétries significatives des aires impliquées dans le paradigme de lecture utilisé. On peut donc observer l'aire de Broca, l'aire de Wernicke, le lobule pariétal inférieur et plusieurs parties du cortex auditif primaire comme étant les régions corticales les plus actives. Le coefficient de Dice semble donc indiquer une corrélation élevée entre la densité neuritique et l'activité fontionnelle également dans ces régions.

4.5.4 Étude de la densité neuritique au sein du cortex visuel

Pour l'activité visuelle, la figure 4.12 présente à gauche la carte de densité neuritique au niveau du groupe, au centre, la carte des z-scores résultant du contraste visuel également au niveau du groupe, et à droite, la carte des valeurs de coefficient de Dice au niveau du groupe à l'échelle des aires corticales suivant la parcellisation de Destrieux.



(A) Densité neuritique à l'échelle du vertex

(B) Z-scores à l'échelle du vertex

(C) Coefficients de Dice à l'échelle de l'aire coticale

FIGURE 4.12: Vue coronale du lobe occcipital des cartes de densité neuritique (à gauche), de z-scores pour le contraste visuel (au milieu) et du coefficient de Dice (à droite) à l'échelle du groupe.

On peut voir que c'est le lobe occipital qui présente les plus fortes valeurs de coefficient de Dice et plus particulièrement sur l'hémisphère droit (le gyrus occipital inférieur O3 et le sillon associé, le sillon lunaire...). Mais étonnamment, nous n'avons obtenu que peu d'aires corticales significativement asymétriques à droite en utilisant le test de Student sur la différence moyenne parmi tous les sujets ($p < 5\%$). Cela peut s'expliquer par le fait qu'au niveau du lobe occipital, la densité de neurites est très asymétrique comparée à la symétrie globale des mêmes régions pour les z-scores obtenus avec le contraste visuel. Une étude récente (Cai et al. [2013]) établit la spécialisation complémentaire entre la dominance du langage et l'attention visuo-spatiale. Dans notre cas, comme les sujets sont tous droitiers, on vérifie bien une latéralisation gauche du réseau du langage et on observe en outre une densité significativement accrue dans le lobe occipital droit.

4.5.5 Comparaison homme-femme

Dans la même optique, nous avons établi deux groupes en fonction du genre (29 femmes et 42 hommes) afin d'évaluer, avec le même procédé, une potentielle différence structurelle en densité neuritique. Les cartes des différences hommes/femmes en densité neuritique sont calculées en suivant le même pipeline d'analyse que celui illustré en figure 4.6. La figure 4.13 présente les différentes régions corticales significativement différentes

entre les deux populations (couleurs choisies arbitrairement) tandis que la figure 4.14 met en avant l'intensité de la différence entre ces régions possédant des valeurs de densité neuritique significativement plus importantes chez les hommes que chez les femmes.

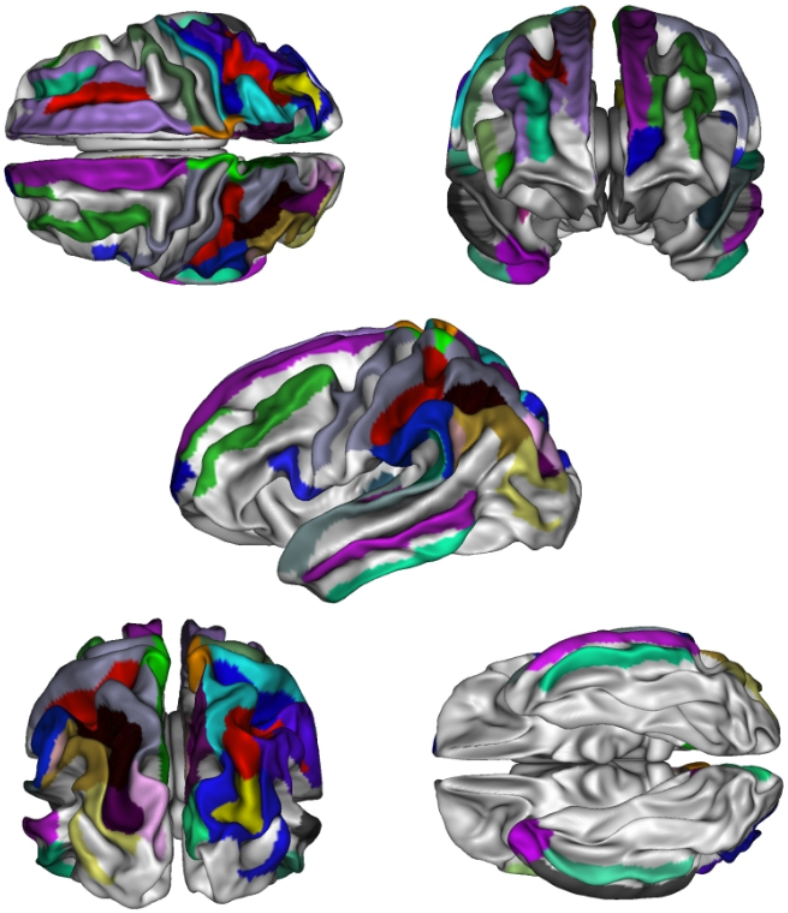


FIGURE 4.13: Régions avec des valeurs significativement différentes entre les populations avec une couleur arbitraire par aire corticale. Certaines régions du lobe pariétal, de la partie inférieure du lobe temporal et d'autres liées à la mémoire visuelle dans le lobe occipital présentent une densité neuritique moyenne plus forte chez les hommes que chez les femmes.

Nous avons trouvé 56 régions (parmi les 152 définies par l'atlas de Destrieux et al. [2010]) qui présentent une densité neuritique significativement supérieure pour les hommes par rapport aux femmes. La norme de cette différence entre les valeurs a été quantifiée avec l'échelle de couleur présentée: les valeurs les moins significatives sont en bleues et les plus significatives, en rouge. Les régions en blanc ne présentent aucune différence significative en densité neuritique entre les deux populations. On peut ainsi remarquer que de nombreuses régions dans le lobe pariétal (en particulier le lobule pariétal inférieur qui occupe un endroit clé dans le cerveau, à l'intersection des cortex auditif, visuel et somatosensoriel, et qui aiderait ainsi le cerveau à classifier et à étiqueter les informations reçues grâce à des neurones multimodaux mais qui aurait également un rôle important dans le réseau du langage), dans la partie inférieure du lobe temporal et dans des zones

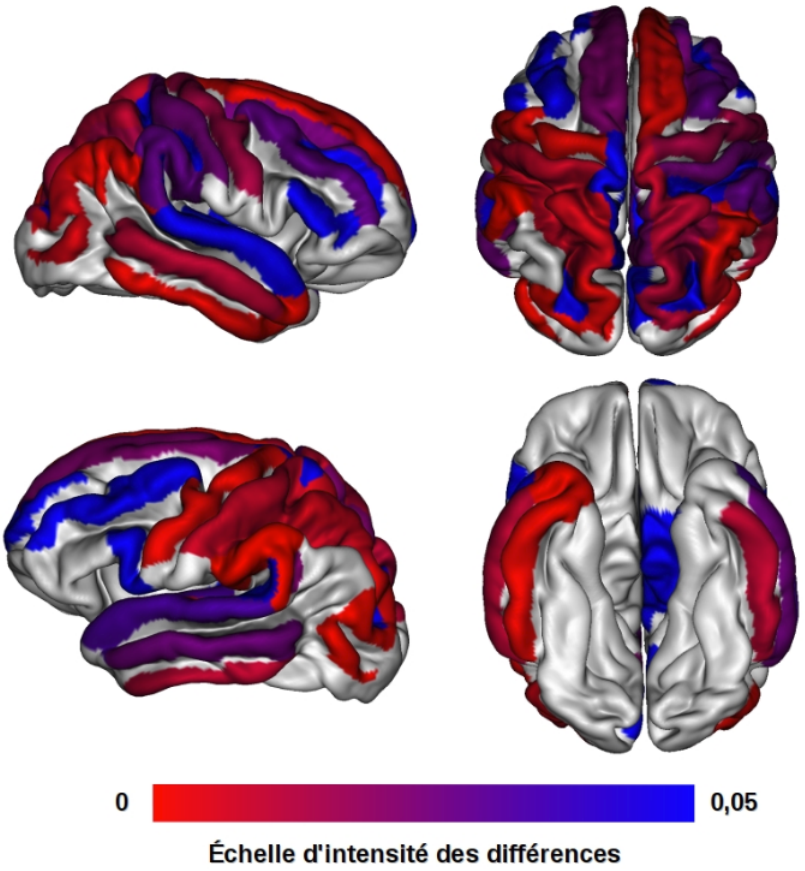


FIGURE 4.14: Cartes des différences homme/femme en densité neuritique avec échelle de couleur suivant l'intensité de la différence.

liées à la mémoire visuelle dans le lobe occipital ont une densité neuritique moyenne plus forte chez les hommes que chez les femmes. En revanche, aucune différence significative ne fut trouvée dans le lobe frontal et dans certaines régions comme le cortex visuel primaire. Même si cette étude reste préliminaire, le modèle NODDI s'avère donc être un outil utile pour caractériser les différences microstructurelles entre plusieurs catégories de population. Dans notre cas, les différences en densité neuritique entre hommes et femmes semblent se situées principalement dans les lobes temporal et pariétal.

4.6 Conclusion et perspectives

En terme de perspectives, il aurait été intéressant d'effectuer la même étude uniquement sur des gauchers afin de voir si les mêmes effets étaient observés. Nous n'avions seulement que 3 gauchers à disposition dans la base de données CONNECT/Archi. Les études menées sur ces sujets semblent indiquer la même asymétrie en densité neuritique au niveau de la partie postérieure du lobe occipital, ainsi qu'au niveau du réseau du langage dans le lobe temporal. On observe toutefois une inversion de l'asymétrie pour le cortex

sensori-moteur: la densité neuritique semble supérieure dans les zones de l'hémisphère droit comparé aux zones symétriques de l'hémisphère gauche alors que c'était l'inverse pour les droitiers. Cela pourrait donc indiquer que la controlatéralité de la motricité serait liée à la densité neuritique, cette densité étant plus importante du côté opposé à la latéralité du sujet. Il faudrait évidemment une plus grande cohorte pour pouvoir effectuer davantage de tests statistiques et confirmer ces résultats.

Pour conclure, nous avons vu qu'il existe de fortes asymétries en densité neuritique dans des régions corticales dont les activités fonctionnelles sous-jacentes sont connues pour être latéralisées (comme le réseau du langage dans l'hémisphère gauche ou les aires motrices des mains suivant la main dominante des sujets). La co-localisation des pics de densité neuritique et de l'activité cérébrale suggère que le niveau local d'activation pourrait être lié à la densité neuritique locale. Cette hypothèse reste évidemment à valider par des études futures plus représentatives que ce soit avec la même méthode sur d'autres bases de données ou alors sur la même base de données mais en changeant de méthode. De manière surprenante, alors que le niveau d'activation des aires visuelles n'est pas significativement différent entre les hémisphères gauche et droit, nous avons trouvé une forte asymétrie à droite en densité neuritique dans le cortex visuel qui pourrait être liée à la localisation du réseau de l'attention visuo-spatiale décrite par Cai et al. [2013]. Ces résultats ont besoin d'être approfondi plus en détails d'un point de vue fonctionnel comme suggéré par Collins et al. [2010] mentionnant la même tendance chez les primates en utilisant un paradigme de bloc visuel.

Chapter 5

Vers une tractographie globale sous contraintes anatomiques

5.1 Enjeux et contexte de la tractographie

L'IRM de diffusion a connu un succès fulgurant en routine clinique car elle révèle un accident ischémique dès sa survenue permettant ainsi d'intervenir dans l'heure alors qu'il en faut plusieurs à l'imagerie conventionnelle pondérée en T_1 ou en T_2 pour en rendre compte. La géométrie de la substance blanche, essentiellement constituée d'axones myélinisés ou non s'organisant en faisceaux parallèles donc particulièrement anisotrope, et la sensibilité de l'IRM de diffusion aux effets de restriction du mouvement des molécules d'eau dans le parenchyme en font un outil de choix pour étudier les voies neuronales du cerveau. En effet, en exploitant l'IRM de diffusion, on peut accéder à l'anatomie microscopique de la substance blanche grâce à l'utilisation d'algorithmes plus ou moins sophistiqués qui, à partir de l'information locale d'anisotropie du mouvement de l'eau, reconstituent numériquement les voies le long desquelles la diffusivité est maximale, supposées correspondre aux voies axonales. Ces techniques mises au point à la fin des années 1990, dites de tractographie ou de suivi de fibres, sont actuellement les seules à donner accès, *in vivo*, à la connectivité structurale du cerveau humain. Cette connectivité cérébrale se constitue d'un vaste réseau de connexions renfermant à la fois de larges "hubs" correspondant aux autoroutes de l'information relativement bien décrits dans les quelques atlas anatomiques établis par les grands neuroanatomistes du siècle dernier, mais aussi de pléthore de petits faisceaux secondaires appelés tractes qui restent encore à cartographier constituant un maillage plus fin permettant à l'information d'emprunter des chemins plus courts souvent sous-corticaux.

Avoir accès à la connectivité anatomique *in vivo* a révolutionné tant les neurosciences cliniques que les neurosciences cognitives. Pendant longtemps, les maladies neurodégénératives ou psychiatriques n'ont été étudiées que sous l'angle de potentiels dysfonctionnements de régions de la substance grise corticale ou sous-corticale, à l'instar de la maladie de Parkinson et du rôle de la substance noire et du noyau sous-thalamique. La reconstruction des connexions par les méthodes de tractographie a alors permis d'aborder ces pathologies selon une approche différente mais complémentaire : se peut-il que la pathologie soit due à une dégénérescence des connexions ou à une atrophie de ces connexions ? C'est ainsi que dans de nombreuses pathologies psychiatriques, on observe des anomalies de la connectivité au sein du corps calleux, cette imposante commissure reliant les deux hémisphères cérébraux.

Savoir représenter les connexions cérébrales, c'est aussi se donner de nouveaux outils pour mieux comprendre et cartographier les réseaux anatomo-fonctionnels sous-tendant les fonctions cérébrales élémentaires (comme la vision, l'audition, la motricité, l'odorat) ou plus complexes à l'instar du langage, du calcul ou des émotions. Comprendre le lien entre réseaux fonctionnels étudiés *in vivo* grâce à l'IRM fonctionnelle du phénomène BOLD et leur connectivité structurelle, véritable substrat anatomique de ces réseaux fonctionnels, est l'essence d'une discipline récente, apparue au milieu des années 2000, la connectomique visant à modéliser ce lien entre connectivité anatomique et fonctionnelle afin d'obtenir une représentation fine du "connectome" humain (le terme "connectome" a été introduit en 2005 par Sporns et al. [2005] dans leur papier éponyme pour nommer l'étude conjointe de la connectivité anatomique et de la connectivité fonctionnelle). Dès lors, plusieurs projets d'envergure internationale ont vu le jour visant à cartographier le connectome humain. Citons le projet européen CONNECT (2009-2012) réalisé dans le cadre de la $^{7\text{ème}}$ programme FP7 et financé dans le cadre de l'appel à projet FET-Open qui avait un double objectif : fournir un premier atlas de la connectivité anatomique chez l'homme et se doter des outils permettant d'en caractériser la miscrostructure (Assaf et al. [2013]). Un projet américain de plus grande ampleur et dont le financement était décuplé a ensuite été mis en place, "The Human Connectome Project", qui a permis de constituer une cohorte de près de 1200 sujets apportant une base de données IRM anatomiques, de diffusion et fonctionnelles unique bénéficiant des tous derniers développements matériels et méthodologiques dans le domaine, ce qui en fait la référence aujourd'hui en la matière. Pour aller encore plus loin, Europe et USA ont lancé deux vastes programmes de recherche : le "flagship" **Human Brain Project** financé par l'European Research Council et l'initiative **Brain** subventionnée par le National Institute of Health visant tous deux à établir de nouvelles cartographies multi-échelles du connectome humain et de la microstructure du tissu cérébral.

Une méthode de tractographie est généralement construite à partir de 4 briques élémentaires :

- un modèle local du processus de diffusion qui permet d'obtenir en tout point du cerveau la probabilité de déplacement des molécules d'eau ou la fonction de distribution des orientations
- un modèle de suivi qui permet l'inférence d'une portion de fibre ou un modèle de connexion de deux portions de fibre
- un schéma d'optimisation qui permet la reconstruction de l'ensemble des fibres du cerveau
- une procédure dite de "seeding" qui initialise la création de fibres

Par nature, l'inférence de la connectivité anatomique cérébrale reste un problème mal posé et ce pour plusieurs raisons. En premier lieu, le processus de diffusion de l'eau apporte indirectement une information sur l'organisation microstructurelle locale et aujourd'hui encore, malgré de nombreux progrès, les modèles locaux ne permettent pas de décoder à coup sûr cette organisation à l'échelle cellulaire; par exemple, il est encore difficile de distinguer des configurations de fibres s'embrassant ("kissing"), se croisant ("crossing") ou s'écartant en éventail ("fanning"). Résoudre l'inversion du modèle local est donc déjà à lui seul un problème mal posé. Deuxièmement, la méthode de tracking ou de suivi doit également être robuste à toute erreur d'estimation présente au niveau du modèle local. Malheureusement, l'imagerie de diffusion par IRM repose sur un mécanisme de codage du déplacement des molécules d'eau conduisant à une atténuation du signal d'autant plus forte que le déplacement est ample. Cette atténuation peut ainsi faire chuter le signal en dessous du niveau de bruit physique, conduisant à une corruption de l'information estimée localement qui, elle-même, peut conduire à l'obtention de nombreuses fibres artéfactuelles (ou faux-positifs) reconstruites par manque de robustesse de la méthode de suivi aux erreurs de modélisation locale. Troisièmement, en fonction de la méthode de suivi choisie, la stratégie de "seeding" revêt alors une importance capitale; lorsque la méthode de suivi est sensible à toute erreur de modélisation locale, il convient de semer des graines sur l'ensemble du domaine correspondant à la substance blanche afin d'éviter le processus de dégénérescence qui pourrait être observé en ne semant des graines qu'au niveau d'une région d'intérêt de départ. Dernièrement, le schéma d'optimisation doit également être choisi avec précaution; il peut être décidé d'optimiser de manière indépendante le processus individuel de chaque fibre, conduisant à la classe des méthodes dites "locales" ou d'optimiser simultanément la création de l'ensemble des fibres conduisant à la classe des méthodes dites "globales" optant ainsi pour une mise en compétition des processus de création individuels. Chaque processus de

création d'une fibre peut être envisagé soit dans un cadre déterministe où l'information du modèle local est prise en compte dans un schéma intégratif en ne tenant compte que des pics de diffusivité locale, soit dans un cadre probabiliste (bayésien ou autre) où l'information complète du modèle local contribue à un processus de tirage aléatoire permettant d'éviter les écueils du faible SNR (rapport signal à bruit) du signal IRM de diffusion à partir duquel il est estimé.

Au cours des deux décennies passées, de nombreux algorithmes de tractographie ont été proposés par la communauté en choisissant diverses stratégies pour chacune des 4 briques constitutives, s'efforçant à chaque fois de rendre la technique plus robuste.

La section 5.2 donne un panorama général des modèles locaux utiles comme représentation locale du processus de diffusion basée sur la section 3.4 du chapitre 3. La section 5.3 propose un état de l'art des méthodes locales et globales de tractographie en discutant pour chaque méthode les choix réalisés pour chacune des 4 briques et en présentant leurs avantages et inconvénients. Les méthodes de filtrage *a posteriori* des tractogrammes permettant d'éliminer les faux-positifs seront ensuite présentées en section 5.4 ainsi que les méthodes d'évaluation et de comparaison des techniques de tractographie qui ont émergé au cours de la décennie passée (Fiber Cup, Camino, Microscopist, FiberFox, ISBI challenge, Tractometer). Puis, nous introduirons dans la section 5.5 les évolutions récentes résultant d'un constat évident du manque d'*a priori* anatomiques au niveau des algorithmes de suivi de fibres (en grande partie responsable de la pléthore de faux-positifs observés dans les tractogrammes reconstruits à partir des méthodes décrites en 5.3) ayant conduit à revisiter la nature et le nombre de ces *a priori* anatomiques. La section 5.6 sera consacrée à la présentation de notre contribution visant à proposer un algorithme de tractographie globale sous contraintes anatomiques. La méthode sera testée sur des données simulées à partir d'un fantôme numérique afin d'en évaluer l'efficacité et la robustesse au bruit artificiellement ajouté, puis sur des données réelles acquises sur cerveau humain *post-mortem* à haute résolution et *in vivo* sur une base de volontaires sains.

5.2 Représentations locales du processus de diffusion

L'amélioration des modèles locaux au cours des deux décennies passées s'est déroulée conjointement au développement des techniques de tractographie qu'elle visait à rendre plus robustes. Les premières méthodes de suivi de fibre ont toutes reposé sur le modèle du tenseur de diffusion introduit par Basser en 1992 (Basser et al. [1992]). Rapidement, les limites de ce modèle sont apparues, en particulier dans le cadre des premières tentatives de tractographie reposant sur des approches déterministes : le modèle tensoriel

basé sur une hypothèse gaussienne ne peut représenter plus d'une population de fibres homogènes au sein d'un même voxel, alors que la résolution modérée des données d'IRM de diffusion (environ $2mm$) entraîne la présence inévitable de croisements de faisceaux de fibres dans plus de deux tiers des voxels correspondant à la substance blanche cérébrale. C'est ce constat qui a poussé la communauté à développer de nouveaux modèles à haute résolution angulaire (HARDI) afin de mieux capturer la présence de diverses populations de fibres localement. La plupart de ces modèles reposent sur la relation de Fourier entre le propagateur de diffusion et le signal mesuré dans l'espace du vecteur d'onde q établie par Callaghan dès 1991 (Callaghan [1991]). Le modèle du Diffusion Spectrum Imaging (DSI) en est une application presque directe établie par Van Wedeen en 2000 (Wedeen et al. [2000]). Mais la grande quantité d'échantillons requis pour ce modèle l'en a longtemps écarté d'une utilisation ne serait-ce qu'en recherche clinique à cause de la durée d'acquisition impossible à réaliser *in vivo* chez l'homme. La communauté s'est alors activée à développer pléthore de modèles ne nécessitant que quelques dizaines d'échantillons à la surface d'une sphère de l'espace q dont le rayon correspond généralement à une pondération en diffusion située entre 1000 et 3000 s/mm^2. On parle alors d'acquisition "single-shell HARDI". Ces modèles sont classiquement organisés en deux catégories :

- les modèles reposant sur une réponse impulsionnelle d'un faisceau de fibres défini à l'aide d'une fonction analytique sur la sphère, dite classe "model-dependent"
- les modèles sans *a priori* sur l'équation de la réponse impulsionnelle dite classe "model-free"

La figure 3.17 présentée précédemment résume les principaux modèles et la tendance actuelle, essentiellement guidée par les outils d'analyse à disposition, privilégie l'utilisation des modèles "Ball & Sticks" (Behrens et al. [2003]), du q-ball analytique (Descoteaux et al. [2007]) ou de la déconvolution sphérique sur une base d'harmoniques sphériques (Tournier et al. [2007]).

Grâce à l'amélioration de la technologie des IRM notamment avec le développement de gradients de forte puissance construits pour répondre aux enjeux de l'imagerie de diffusion, mais également à l'utilisation de nouvelles bases de fonctions orthogonales intégrant la dimension radiale du processus de diffusion et non plus seulement angulaire, de nouveaux modèles parcimonieux du propagateur de diffusion ont pu être établis ne nécessitant l'acquisition d'échantillons que sur un nombre limité de sphères de l'espace q (typiquement trois sphères à $b = 1000\ s/mm^2$, $2000\ s/mm^2$, $3000\ s/mm^2$), rendant le modèle exploitable *in vivo* chez l'homme car d'une durée d'acquisition n'excédant pas le quart d'heure. C'est le cas des modèles SHORE et MAP-MRI (Özarslan et al.

[2013a], Fick et al. [2015]) reposant sur la décomposition du signal 4D (orientation et amplitude de déplacement) sur une base d'harmoniques polaires. L'information radiale embarquée dans le propagateur reste aujourd'hui encore peu exploitée ("*return to origin probability*", "*return to plane/axis probability*"). Il est probable que son potentiel pour rendre compte plus finement d'une organisation microstructurelle va se révéler utile à l'avenir, tout comme l'utilisation des modèles microstructurels établis au cours de la décennie passée comme les modèles CHARMED (Assaf et al. [2004]), AxCaliber (Assaf et al. [2008]), ActivAx (Alexander [2008]) ou NODDI (Zhang et al. [2011]) qui apportent davantage d'information sur l'ultrastructure locale, à l'instar de la densité axonale ou du diamètre axonal ou de la dispersion angulaire des fibres. Ces modèles microstructurels apportent de nouveaux *a priori* anatomiques qu'il peut être utile d'exploiter pour lever certaines ambiguïtés lors de la construction de fibres numériques à l'aide de techniques de tractographie.

5.3 État de l'art des méthodes de tractographie

Comme évoqué précédemment, les méthodes de tractographie peuvent être séparées en deux catégories principales : les méthodes locales décrites en sous-section 5.3.1 et les méthodes globales décrites en sous-section 5.3.2. Les méthodes locales construisent des fibres numériques indépendamment les unes des autres et on y retrouve la plupart des approches déterministes ou probabilistes. Les méthodes globales reposent sur un schéma d'optimisation qui met en compétition simultanément la construction de l'ensemble des fibres numériques, afin que la création d'une fibre soit contrainte par celle des autres, aboutissant ainsi à un connectogramme dont la cohérence globale est améliorée. Cette section présente dans les grandes lignes un état de l'art des approches disponibles aujourd'hui, à partir des écrits de Johansen-Berg and Behrens [2013] et des travaux de thèse récents de Girard [2016] qui en donnent une vision synthétique.

5.3.1 Locales

Les méthodes locales reconstruisent chaque fibre individuellement et ne tiennent donc pas compte des autres fibres avoisinantes. La direction de chaque fibre est déterminée localement soit au sein du voxel uniquement soit dans un voisinage proche sans prendre en compte l'ensemble des informations disponibles au sein de l'image. Les approches déterministes utilisent les maxima des représentations locales de diffusion alors que les approches probabilistes tirent leur avantage majeur de distributions de probabilités de fibres de matière blanche calculées à partir des représentations locales de diffusion permettant de suivre une direction sous-optimale ponctuellement. La direction initiale de

propagation correspond à un maximum de l'estimation locale ou à une des directions de la distribution probabiliste. L'objectif de ces méthodes est alors de reconstruire au fur et à mesure les fibres dans les deux sens, le long de cette direction initialement choisie, jusqu'à atteindre un critère d'arrêt.

L'initialisation du domaine de tractographie peut être réalisée sur l'ensemble du masque, dans les régions définies par un seuil sur la carte d'anisotropie fractionnelle (FA) ou dans des régions d'intérêt (ROI pour Region Of Interest) pour des applications plus ciblées. L'utilisateur choisit alors virtuellement le nombre de graines de départ ("seeds") à mettre dans les voxels considérés pour lancer la propagation. Lorsque plusieurs graines sont placées au sein de chaque voxel, leurs positions initiales sont réparties uniformément ou aléatoirement au sein du voxel et la représentation locale du processus de diffusion est alors ré-interpolée en chaque position où se trouve la graine (Tournier et al. [2012]).

La construction de la fibre repose sur un processus d'intégration nécessitant la définition d'un pas de propagation. Ce pas peut être fixe lorsqu'un schéma d'intégration linéaire est choisi ou variable dans le cas d'un schéma intégratif de type Runge-Kutta. Lorsque le pas est choisi fixé, son amplitude ne doit pas excéder un quart de la résolution du voxel, soit de $0.3mm$ à $0.5mm$ pour une résolution spatiale allant de $1.2mm$ à $2.0mm$.

Plusieurs critères d'arrêt sont utilisés pour stopper le processus de propagation de création des fibres :

- **Sortie du domaine de propagation** : le domaine de propagation peut être défini de plusieurs façons. En général, il est établi en binarisant la carte de fraction d'anisotropie (FA) ou fraction d'anisotropie généralisée (GFA) à l'aide d'un seuil arbitraire généralement choisi inférieur à 0.2. Guevara et al. [2011] ont montré que cette approche conduisait souvent à l'obtention d'un masque de piètre qualité, le seuil arbitraire pouvant entraîner par exemple la suppression de nombreuses régions contenant des faisceaux se croisant pour lesquels la valeur de l'anisotropie peut chuter en-dessous du seuil établi. C'est la raison pour laquelle il est préférable d'utiliser un masque du cerveau à partir des données anatomiques pondérées en T_1 construit à partir des outils à disposition (FreeSurfer, Morphologist...) et d'appliquer à ce masque une érosion homotopique par le masque des sillons afin d'éviter tout contact entre les flancs des sillons qui pourrait engendrer des effets de volume partiel dus à une résolution millimétrique parfois trop faible. Cette approche nécessite d'avoir préalablement corrigées les diverses distorsions géométriques contenues dans les données EPI pondérées en diffusion (dues aux courants de Foucault, aux effets de susceptibilité) afin d'être en mesure de parfaitement recaler le masque élaboré sur les données de diffusion.

- **Le dépassement d'un angle d'ouverture limite entre deux pas de propagation consécutifs** : il est généralement fait l'hypothèse que la géométrie des fibres est caractérisée par une faible courbure, mais cette hypothèse peut ne pas être vérifiée dans le cas de la connectivité sous-corticale correspondant aux faisceaux courts dits en "U", ou lors de l'entrée des fibres dans le ruban cortical qui peut s'effectuer en tournant d'un angle de 90°. Au cours du processus de propagation rétrograde ou antérograde à partir de la graine sélectionnée, si l'angle entre la direction courante et la direction suivante est supérieur à cet angle d'ouverture (typiquement $\theta = 30$ à $45°$), la reconstruction s'arrête prématurément. Une représentation de cette situation est disponible en figure 5.1 où le cône d'ouverture est défini par cet angle d'ouverture.

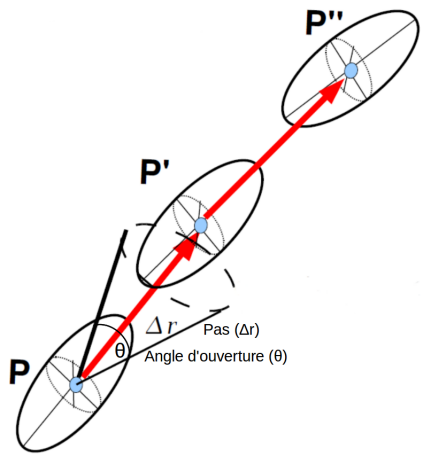


FIGURE 5.1: Représentation du processus de propagation antérograde à partir du modèle tensoriel représenté à l'aide d'ellipsoïdes et illustrant deux itérations consécutives avec un pas Δr et un angle d'ouverture θ.

- **Les longueurs minimale et maximale des fibres** : ces deux derniers critères permettent de supprimer les fibres trop longues ou trop courtes pour être considérées comme plausibles anatomiquement. En effet, rien dans l'algorithme de tractographie n'interdit la création de boucles et le critère de longueur maximale permet aisément de les interdire. Beaucoup de fibres très courtes sont créées par la méthode de propagation qui correspondent à des faux-positifs. Le critère de longueur minimale permet également de les supprimer. Les valeurs par défaut de la distance sont généralement autour de $5mm$ pour la borne inférieure et $300mm$ pour la borne supérieure.

5.3.1.1 Approche déterministe

Les approches déterministes de tractographie ont été les premières à être mises en place. La méthode dite de "streamlining" suit une approche relativement simple : la direction

principale de diffusion, donnée par la représentation locale au sein de chaque voxel, indique localement l'orientation du faisceau de fibres sous-jacent. Il suffit alors de suivre cette direction à chaque itération (ie chaque pas de propagation) jusqu'à atteindre un des critères d'arrêt mentionnés ci-dessus. De nombreuses méthodes ont exploité cette approche dans les années 2000 en se basant sur le modèle DTI pour représenter localement le processus de diffusion (Basser et al. [2000], Mori and van Zijl [2002], Mori et al. [1999], Conturo et al. [1999]). On peut citer notamment la méthode FACT (pour "Fibre Assignment by Continuous Tracking") de Mori et al. [1999] qui suit la direction principale de diffusion jusqu'à la frontière avec le voxel suivant et celle de Basser et al. [2000] par interpolation des données pondérées en diffusion ou des six éléments du tenseur au fur et à mesure de la propagation. Un exemple local de reconstruction obtenu par ces deux méthodes est donné en figure 5.2.

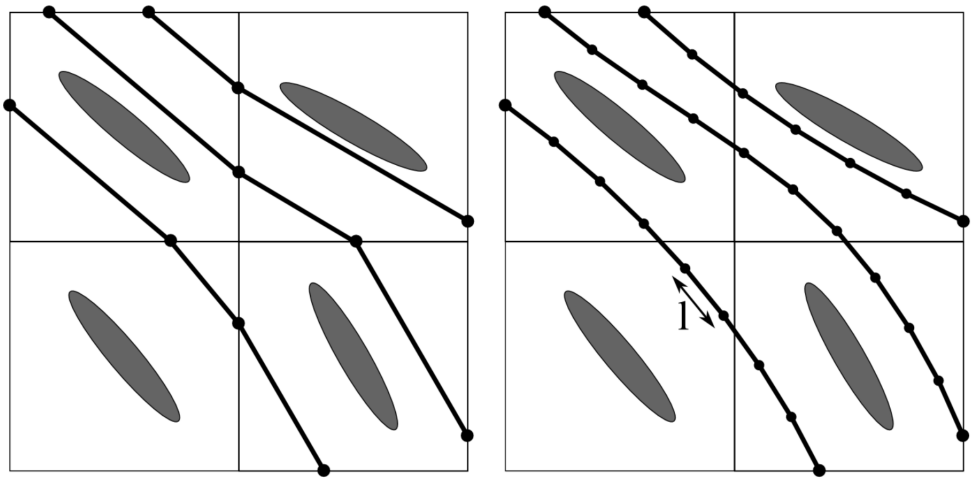


FIGURE 5.2: À gauche : méthode FACT de Mori et al. [1999]. À droite : méthode par interpolation utilisée par Basser et al. [2000] avec l définissant le pas de propagation.

Lorsque plusieurs directions sont disponibles à la position courante, la direction la plus alignée avec la direction précédente est choisie. L'algorithme suit ainsi de façon itérative la direction indiquée jusqu'à l'atteinte d'un critère d'arrêt, formant ainsi une fibre virtuelle. La répétition de ces itérations permet de reconstruire le tractogramme final dont un exemple avec la méthode déterministe "streamlining" est fourni en figure 5.3.

Les méthodes déterministes basées sur des données HARDI montrent que le suivi de fibres est amélioré là où le modèle DTI échoue à décrire correctement la direction locale des fibres (par exemple dans le cas de croisements). Cependant, ces techniques restent entachées des erreurs inhérentes aux méthodes déterministes à savoir le choix de l'initialisation, la sensibilité au bruit d'acquisition entachant la direction principale de diffusion estimée, l'absence de méthode simple pour calculer des statistiques ou autres informations quantitatives sur les fibres reconstruites entre les diverses régions du cerveau.

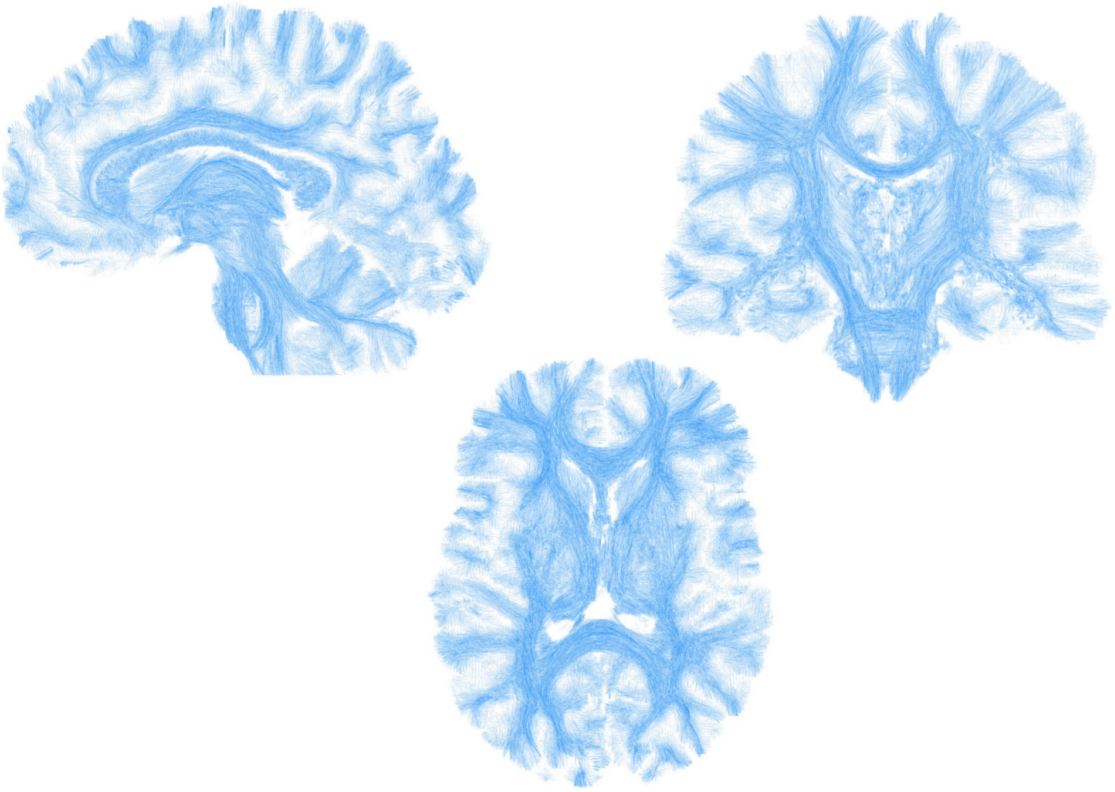


FIGURE 5.3: Résultat d'une tractographie déterministe *streamlining* effectuée sur un sujet de la base Archi avec une graine par voxel en coupe sagittale, coronale et axiale. Les fibres reconstruites ont été placées dans le plan de coupe de 1mm pour une meilleure visualisation du résultat.

5.3.1.2 Approche probabiliste

Les approches probabilistes quant à elles ont pour objectif d'améliorer la robustesse du processus de génération des fibres en estimant localement la probabilité de présence d'un faisceau en chaque direction de l'espace. Ainsi, la question à laquelle on veut répondre est : considérant un modèle et des données pondérées en diffusion, quel pourcentage de chance a-t-on que le chemin de moindre restriction (*ie* la direction principale de diffusion) depuis la graine choisie au sein de la région A passe par une région B ? Les cartes obtenues par l'approche probabiliste représentent donc la probabilité de l'existence d'une connexion entre deux régions du cerveau. Grâce à cette vision en terme de probabilité de connexions, ces méthodes permettent non seulement de traverser des régions d'incertitude où les approches déterministes auraient stoppé le processus de tracking mais aussi d'obtenir des informations plus quantitatives sur la reconstruction des fibres.

La première étape d'une approche probabiliste est de définir une fonction d'incertitude de l'orientation des fibres (appelée uODF pour uncertainty Orientation Distribution Function). Contrairement à la fODF (décrivant la proportion des fibres le long de

chaque orientation) et à la dODF (traduisant la structure des orientations du processus de diffusion au sein du voxel), la uODF n'est pas une quantité avec un réel sens physique mesurable depuis les données mais prend plutôt en compte toute l'incertitude des mesures pour traduire le degré d'assurance avec lequel on estime l'orientation d'une fibre. Les trois principales techniques mises au point pour calculer cette uODF sont :

- l'utilisation du "bootstrapping" (Jones [2003], Jones and Pierpaoli [2005]) permettant de reconstruire cette uODF en se basant sur des jeux de données acquis à différentes orientations de diffusion; cette approche présente deux inconvénients majeurs : elle nécessite l'acquisition de plusieurs jeux de données différents et les données ne sont pas indépendantes induisant un sous-échantillonnage de l'incertitude. Ces problèmes peuvent être contournés avec le "WILD bootstrap" détaillé dans Jones [2008] et Whitcher et al. [2008].

- les méthodes bayésiennes se basent sur des fonctions de densité de probabilté *a posterori* en utilisant le théorème de Bayes qui indique que la probabilité *a posteriori* du modèle sachant les données, $P(M|D)$ est égale à la multiplication de la vraisemblance des données par rapport au modèle, $P(D|M)$ et de la probabilité marginale du modèle, $P(M)$. Mathématiquement, il s'exprime sous la forme de l'équation 5.1.

$$P(M|D) = \frac{P(D|M) * P(M)}{P(D)} \tag{5.1}$$

  Le terme $P(D)$ correspond à la probabilité marginale des données qui est en réalité un terme de normalisation. Certains *a priori* peuvent être faits sur la distribution des paramètres à reconstruire avant d'acquérir les données, notamment la définie positivité des coefficients de diffusion (Behrens et al. [2007, 2003]). Il est nécessaire de faire certaines hypothèses sur les relations existant entre les données acquises et les paramètres à reconstruire, par exemple sur la forme des fibres (Behrens et al. [2003], Kaden et al. [2007]) et sur le bruit (gaussien, ricien...). À partir des modèles paramétriques choisis, une méthode de type Monte-Carlo par chaînes de Markov (MCMC) permet de reconstruire les distributions réelles des paramètres au détriment toutefois d'un temps de calcul assez long (Behrens et al. [2003], Kaden et al. [2007]). Cette technique fut aussi utilisée par Koch et al. [2002] afin d'examiner les connectivités fonctionnelles et anatomiques entre gyri adjacents. L'avantage majeur des techniques bayésiennes reste leur potentielle généralisation à de nombreux problèmes variés par rapport au "bootstrapping".

- Les méthodes de calibration sont utilisées pour modéliser une relation entre la forme de la uODF, le niveau de bruit et les paramètres du profil de diffusion

comme la finesse des pics dans le cas de l'utilisation du modèle PAS-MRI par exemple (Parker and Alexander [2003, 2005]).

La figure 5.4 tirée de Johansen-Berg and Behrens [2013] représente un schéma de ces trois méthodes d'obtention des uODF.

La fibre est ensuite reconstruite itérativement en suivant des transitions basées sur cette uODF soit de manière déterministe comme dans le cas du "streamlining", soit de façon géodésique à l'aide d'algorithmes de propagation de fronts qui déterminent le chemin minimisant globalement le trajet entre deux régions à l'instar de Jbabdi et al. [2008]. Dans le cas des méthodes probabilistes, la robustesse accrue par rapport au bruit et la propagation des fibres dans de nombreuses directions rendent les critères d'arrêt quasiment superflus.

La dernière étape consiste à interpréter les incertitudes obtenues en construisant une matrice de connectivité indiquant la probabilité qu'une région soit connectée avec une autre. Un problème à prendre en compte reste que la distance entre les régions d'intérêt influe sur le résultat obtenu et que les tractogrammes probabilistes contiennent des faisceaux plus riches et plus complets (Côté et al. [2013]) mais possédant un plus grand nombre de fibres artéfactuelles reconstruites.

5.3.2 Globales

Contrairement aux méthodes précédentes qui reconstruisent les fibres indépendamment les unes des autres, les algorithmes de tractographie globale considèrent l'ensemble des fibres lors de la reconstruction de chacune d'entre elles. Le tractogramme est obtenu soit en minimisant une fonction de distance ou en maximisant les probabilités de connexions entre des régions anatomiques par l'utilisation de graphes ou de géodésiques, soit par minimisation d'une énergie globale prédéfinie et caractéristique du système considéré (dont certaines méthodes ont été à la base de l'algorithme développé dans cette étude). Les méthodes de tractographie globale sont généralement plus précises et produisent moins de faux-positifs que les méthodes locales (Fillard et al. [2011]) mais requièrent un temps de calcul important nécessitant donc d'apporter grand soin au design logiciel pour les rendre efficaces et utilisables en routine. Les principales approches globales de la litérature sont décrites dans cette section.

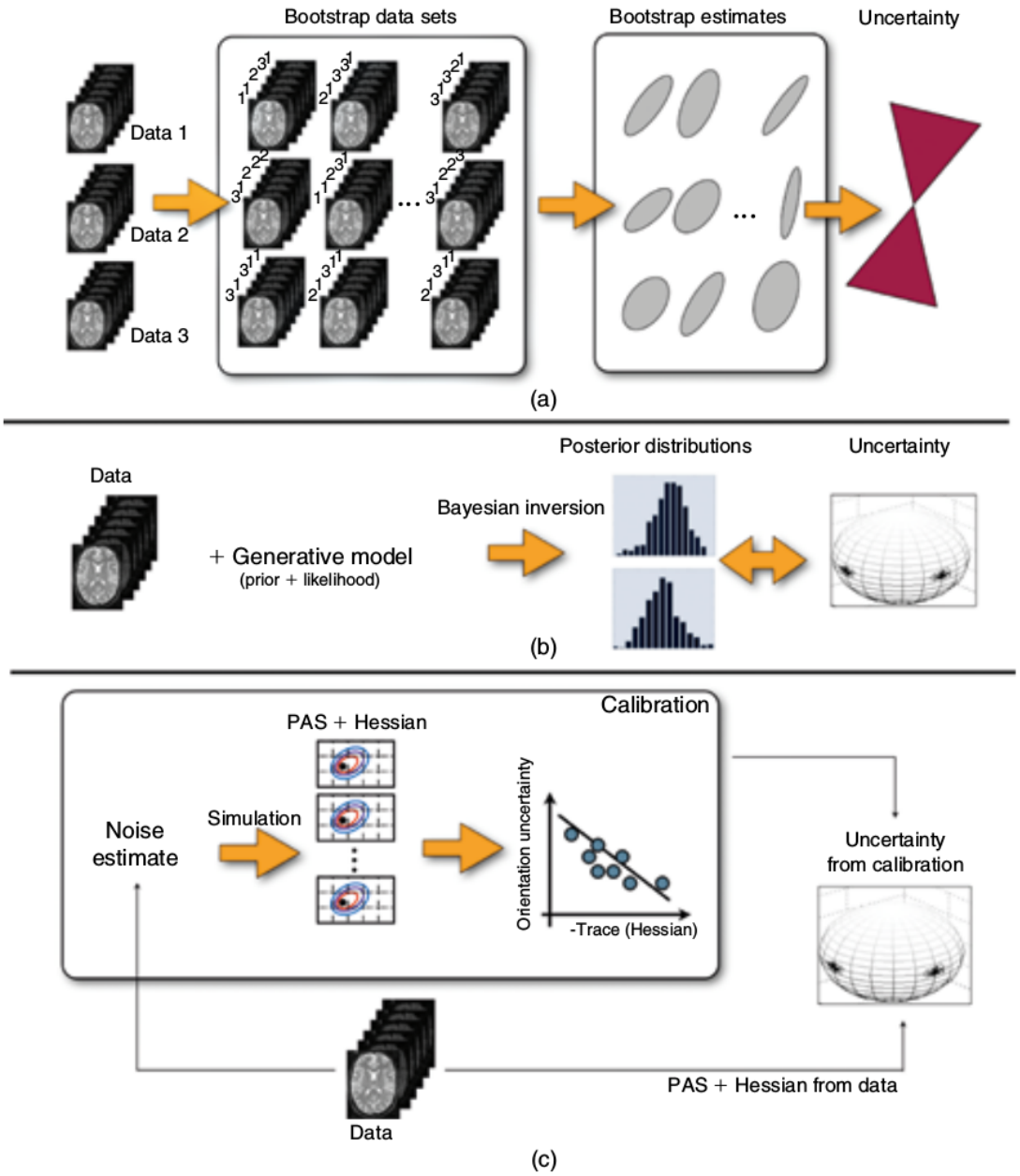


FIGURE 5.4: a) Technique de "bootstraping" présentée ici avec trois jeux de données indépendants depuis leur utilisation pour reconstruire les jeux de données bootstrap à la quantification finale de l'incertitude, b) Méthodes bayésiennes où les données sont associées à un modèle génératif pour produire une estimation de la fonction de densité de probabilité *a posteriori* des paramètres du modèle et notamment l'incertitude sur l'orientation des fibres, c) Méthodes de calibration se basant sur les données pour évaluer le bruit afin de calibrer la relation entre la courbure de la structure angulaire persistante et l'incertitude de la dispersion de ses pics; la courbure d'un pic se calculant comme la trace de la matrice hessienne, on calcule la PAS et la matrice hessienne à partir des données pour obtenir ainsi l'incertitude des pics de la PAS en fonction des estimations de la matrice hessienne.

5.3.2.1 Méthodes probabilistes globales

Tout en exploitant la capacité des méthodes probabilistes à renseigner sur l'incertitude d'une connexion, ces approches se placent dans un cadre bayésien pour reconstruire les fibres ayant la plus forte probabilité de connexion entre deux régions. Par exemple, Jbabdi et al. [2007] se place dans un cadre bayésien paramétrant les connexions entre les régions du cerveau à une échelle globale afin d'en déduire les caractéristiques locales et globales simultanément. Ce modèle, emprunté au monde de la connectivité fonctionnelle, consiste à contraindre une méthode de tractographie probabiliste à l'aide d'informations *a priori* sur les connexions entre les différentes régions du cerveau pour lever l'incertitude sur les directions de propagation locales lorsque cette incertitude est élevée au sein d'un voxel.

Il existe aussi de nombreuses méthodes faisant usage de techniques de filtrage particulaire (méthodes d'estimation de modèles fondées sur la simulation) comme Zhang et al. [2009] où la propagation des particules repose sur une distribution de densité de probabilité (modélisée par une distribution de von Mises-Fisher) des directions estimées à partir du modèle DTI (l'information du processus de diffusion dans chaque voxel est modélisée par un tenseur sphérique et aplati ou oblongue). Le poids des particules est ensuite ajusté pour tenir compte de l'incertitude des directions de diffusion tirées aléatoirement. Ou encore Pontabry and Rousseau [2011] qui proposent une extension du modèle précédent pour les dODF estimées à partir du modèle analytique du q-ball.

Une méthode probabiliste alternative appelée "Plausibility Tracking" qui reconstruit les fibres sous forme de splines optimisées globalement grâce aux fODF entre deux régions du cerveau fut également proposée par Schreiber et al. [2014].

5.3.2.2 Utilisation d'approches géodésiques ou d'approches par graphes

Une géodésique désigne le chemin le plus court entre deux points d'un espace pourvu d'une métrique (généralisation d'une ligne droite dans un espace courbe). Le but des algorithmes de tractographie géodésiques est donc de trouver le chemin le plus court entre deux points dans l'espace des représentations locales du processus de diffusion avec une métrique prédéfinie. Dans les années 2000, Tuch et al. [2000] présentèrent une méthode basée sur la physique des polymères appliquée à la tractographie optimisant l'intégrale des chemins de reconstruction des fibres. En parallèle, Parker [2000] proposèrent une approche géodésique appelée FMT (pour Fast Marching Tractography) calculant la distance minimale entre deux points suivant les représentations locales du processus de diffusion. L'évolution d'une surface suivant une certaine métrique permet

d'obtenir une carte de connectivité où la valeur en chaque voxel est égale au temps de propagation nécessaire à la surface pour l'atteindre depuis le voxel d'initialisation. Ce procédé est répété un grand nombre de fois pour obtenir l'ensemble des reconstructions des fibres avant de finalement seuiller les valeurs obtenues suivant une fonction de vraisemblance permettant d'interpréter la cohérence des connectivités reconstruites (Parker et al. [2002a,b]). Ces techniques liées à la FMT utilisant le modèle DTI ont comme principal avantage la robustesse aux perturbations locales (comme le bruit ou les effets dus au volume partiel) de part leur caractère global et leur capacité à reconstruire de nombreuses fibres avec un temps de calcul raisonnable (Lenglet et al. [2004], Jbabdi et al. [2004]). Jbabdi et al. [2008] ont également montré leur robustesse à gérer correctement les régions correspondant à des croisements de fibres. Cependant, le choix de la métrique qui traduit au mieux les trajectoires basées sur les directions de diffusion reste délicat. De plus, cette technique a l'inconvénient de ne sélectionner que la fibre ayant la distance géodésique la plus courte du voxel initial à la destination finale même s'il existe plusieurs fibres suivant cette même trajectoire.

Contrairement aux approches géodésiques où un graphe est construit et exploré dynamiquement dans l'espace de diffusion, l'utilisation de la théorie des graphes en tractographie permet la construction d'un graphe à partir de l'image où les nœuds sont généralement liés aux voxels et où les arêtes représentent la distance ou la probabilité de connexion entre les nœuds. Différents algorithmes de parcours de graphe peuvent ensuite être appliqués pour caractériser la connectivité du graphe. On peut, comme le présentent Sotiropoulos et al. [2010] en se basant sur les dODF estimées à partir du modèle q-ball, interpréter chaque voxel comme un nœud d'un graphe dont les arêtes représentent les connexions avec ses voxels voisins, pondérées par un poids spécifique lié aux données de diffusion et à l'anatomie structurelle locale (croisements...). Les zones de croisement sont modélisées par un graphe doté de multiples nœuds (correspondant aux différentes dODF présentes au sein du voxel) qui est ensuite parcouru exhaustivement pour retrouver le chemin le plus probable. D'autres méthodes reposant sur la théorie des graphes ont été développées par exemple en utilisant une approche de distance la plus courte dans un cadre bayésien appliquée sur des graphes orientés pondérés (Zalesky [2008]) ou encore Oguz et al. [2012] qui utilise un algorithme déterministe pour la minimisation d'une fonction de coût basée sur un graphe multidirectionnel.

5.3.2.3 Approche par modèle de verres de spin

Les méthodes reposant sur un modèle de verres de spin sont issues de la physique des matériaux, et plus particulièrement de la métallurgie, et ont été introduites dès le début des années 2000 pour proposer de nouvelles méthodes de tractographie (Poupon et al.

[2000], Mangin et al. [2002], Cointepas et al. [2002]). La nature globale de ces approches permet d'éviter l'écueil des méthodes locales qui construisent les fibres indépendamment les unes des autres en mettant en compétition l'ensemble des fibres en construction afin que leurs créations soient mutuellement contraintes. Ainsi, le nombre de faux-positifs peut être significativement réduit et l'impact du caractère mal posé de l'inférence locale de la configuration des fibres peut être diminué grâce au cadre markovien permettant d'exprimer la probabilité globale d'une configuration de fibres en fonction des probabilités locales au sein de cliques restreintes. C'est le temps de calcul prohibitif de ces méthodes qui en a essentiellement freiné le développement à cette époque. L'augmentation substantielle de la puissance de calcul des ordinateurs désormais dotés de multiples cœurs ou de cartes graphiques puissantes a engendré un regain d'intérêt pour ces méthodes, car permettant de réaliser le processus d'optimisation associé en quelques heures sur l'ensemble d'un cerveau humain contre plusieurs jours voire semaines auparavant. Mathématiquement, le problème d'inférence de la connectivité anatomique s'exprime sous la forme d'une fonctionnelle correspondant à l'énergie globale de la configuration d'une carte de spins et de leurs connexions, chaque spin représentant une petite portion de fibre. L'énergie globale s'exprime généralement à l'aide de deux termes :

- une énergie externe d'attache aux données qui mesure l'écart entre les directions des spins et les directions locales du processus de diffusion estimées à partir des données d'IRM de diffusion.
- une énergie interne de connexion traduisant la régularité des fibres en cours de construction et reposant sur un modèle anatomique *a priori*, imposant généralement une faible courbure des fibres.

Ainsi, Fillard et al. [2009] reprirent l'approche proposée par Mangin et al. [2002] en définissant une énergie externe d'attache aux données reposant sur la fonction de distribution des orientations du modèle analytique du q-ball et une énergie interne mesurant la courbe entre spins d'une même clique. En parallèle, Kreher et al. [2008] proposèrent un modèle génératif partant d'un champ de spin vide et associant à chaque spin créé un modèle de contribution au signal IRM pondéré en diffusion permettant de définir une attache aux données exprimée directement dans l'espace du signal d'IRM pondéré en diffusion. Les spins sont construits au fur et à mesure afin que le volume 4D pondéré en diffusion soit proche des données acquises, tout en contrôlant la configuration des spins et de leurs connexions pour respecter un critère de courbure minimale des fibres reconstruites. Reisert et al. [2011] ont ensuite repris ce modèle génératif en optimisant le design logiciel afin d'optimiser le temps de calcul et rendre l'approche utilisable dans des temps semblables à ceux observés avec les approches probabilistes locales. Une revue

de l'apport et des limites de ces méthodes de tractographie globales est proposée dans Mangin et al. [2013].

5.3.3 Limites intrinsèques de la tractographie

Les méthodes de tractographie présentées précédemment possèdent toutes des limites inhérentes aux algorithmes utilisés. La tractographie déterministe par exemple, permet de reconstruire de nombreux faisceaux de substance blanche de façon robuste comme l'ont montré Catani et al. [2002] et Mori and van Zijl [2002] chez l'homme mais la majorité des approches ne permet pas de gérer correctement les configurations particulières de fibres (kissing, fanning...). De plus, il n'est pas possible de quantifier le degré de certitude sur la reconstruction des faisceaux ce qui est pénalisant surtout connaissant la faible résolution des données pondérées en diffusion et le niveau du rapport signal à bruit. En outre, le processus intégratif de construction des fibres rend les méthodes déterministes extrêmement sensibles à toute erreur de direction locale facilement corrompue par le bruit physique de l'acquisition et induisant de nombreux faux-positifs. Les méthodes probabilistes quant à elles sont plus robustes à ces erreurs de direction locale car reposent sur une mesure locale de l'incertitude permettant d'en tenir compte. Il persiste toutefois les biais potentiels dus à l'initialisation des graines qui doit couvrir l'ensemble du domaine de propagation pour augmenter le tirage aléatoire et ainsi limiter l'impact des fibres qui dégénèrent. Enfin, les multiples définitions possibles des matrices de connectivité pose un problème de comparaison entre méthodes. Le temps de calcul des méthodes globales reste la principale limite à leur utilisation mais également la grande diversité des paramètres de l'algorithme à prérégler, nécessaires au lancement de l'algorithme, pénalisant ainsi la reproductibilité des résultats suivant la méthode utilisée. Les méthodes de filtrage quant à elles regroupent toutes les limites précédemment mentionnées car se basant sur les tractogrammes issus des autres algorithmes.

La robustesse et la reproductibilité des algorithmes de tractographie sont essentielles pour autoriser leur utilisation dans le cadre d'applications cliniques comme la neurochirurgie pour permettre au praticien d'observer avant l'opération les résultats des algorithmes de tractographie et ainsi de pouvoir préserver les principaux réseaux cérébraux en planifiant l'intervention. Dans une étude récente, Pujol et al. [2015] demandèrent à 8 équipes internationales différentes de reconstruire le faisceau pyramidal chez quatre patients atteints de gliomes près du cortex moteur dans le but d'obtenir des informations pré-opératoires complémentaires. Les résultats sont présentés en figure 5.5 et montrent clairement la variabilité suivant l'algorithme de tractographie utilisé.

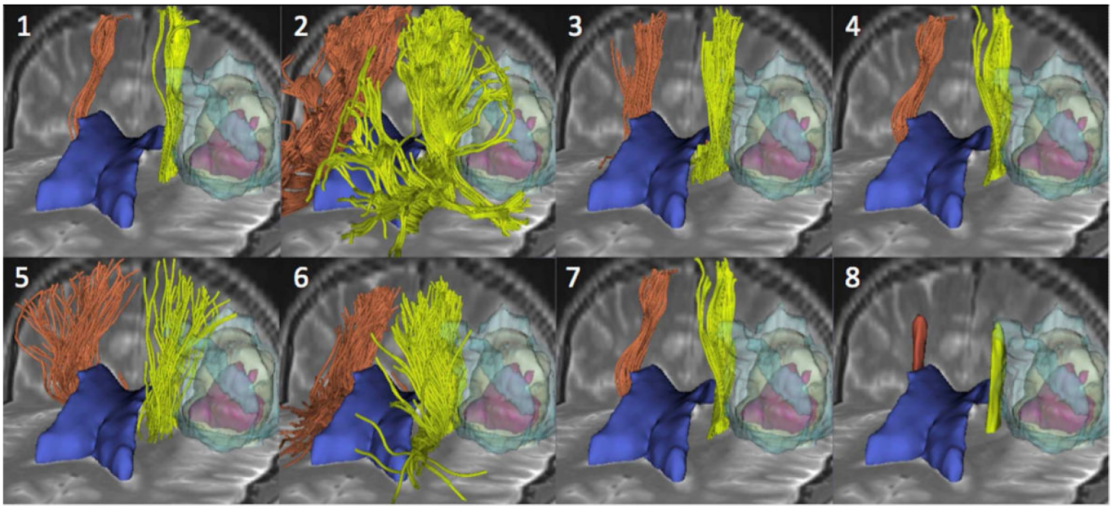


FIGURE 5.5: Résultats des reconstructions du faisceau pyramidal sur le premier sujet en fonction des équipes avec la tumeur en transparence. La première équipe a utilisé un simple tenseur avec une reconstruction déterministe; la deuxième plusieurs compartiments avec également une reconstruction déterministe; la troisième un simple tenseur avec une reconstruction probabiliste; la quatrième un mélange de fonctions de Watson pour la modélisation des directions de diffusion et une reconstruction par filtrage; la cinquième un double tenseur avec une reconstruction par filtrage; la sixième du q-ball régularisé avec une méthode de tractographie globale; la septième du q-ball classique avec une méthode de reconstruction globale; et la huitième, un simple tenseur couplé à une méthode de tractographie globale.

Le temps de calcul reste un élément également primordial dans le choix d'un algorithme. Le tableau 5.1 présente une comparaison très simplifiée des différentes méthodes de tractographie en fonction de leur temps de calcul et de leur précision.

Tractographie	Temps de reconstruction	Précision
Déterministe (streamlining)	+ +	- -
Probabiliste (streamlining)	+	+
Probabiliste (Bayesian)	-	+
Géodésique	+ +	-
Globale	- -	+ +

TABLE 5.1: Tableau comparant les différents algorithmes de tractographie

Enfin, on peut conclure en rappelant que dans toutes les méthodes de tractographie décrites ci-dessus, les principaux défauts qui restent à corriger demeurent :

- La génération de nombreux faux positifs dus à des modèles locaux incapables de rendre compte de configurations complexes ou d'un manque d'informations complémentaires anatomiques notamment dans la gestion des croisements de fibres et autres configurations particulières.
- Le manque de résolution spatiale et angulaire pour connaître précisément l'origine et la terminaison des fibres à l'approche du cortex.

- Le manque global de reproductibilité des résultats et de robustesse entre les différents algorithmes.

- L'absence de vérité terrain ou de moyen de quantification des résultats sans utiliser de méthode invasive *post-mortem*. Parmi celles-ci, on peut citer les méthodes IRM avec traceurs modifiant la relaxométrie (par exemple du manganèse chez le porc dans les études faites par Dyrby et al. [2007] et Knösche et al. [2015]). On peut aussi mentionner les méthodes histologiques (pour valider une micro-tractographie faite sur le cervelet humain dans l'étude de Dell'Acqua et al. [2013] ou pour comparer les valeurs microstructurelles du modèle DTI sur des couches de cortex prémoteur dans celle de Seehaus et al. [2015]). Enfin, plus récentes, les méthodes optiques de type PLI (pour Polarized Light Imaging définie dans Axer et al. [2011]) qui quantifie l'orientation des fibres en utilisant les propriétés biréfringentes des gaines de myéline (utilisée par exemple avec l'IRMd pour étudier les fibres inter-hémisphériques du corps calleux dans Caspers et al. [2015] ou comme modèle de comparaison avec l'histologie lors de l'évaluation de la fODF par l'IRMd chez Axer et al. [2016] et Mollink et al. [2017]). Des fantômes ont cependant été réalisés dans le but de définir un modèle commun d'utilisation, par exemple par Poupon et al. [2008] ou Fillard et al. [2011] qui proposèrent un fantôme utilisé par la suite massivement par la communauté afin de confronter les résultats de tractographie obtenus ou l'outil Tractometer développé par Côté et al. [2013] et amélioré par Neher et al. [2015] afin de valider quantitativement les algorithmes de tractographie.

Pour plus de détails, Jbabdi and Johansen-Berg [2011] ont proposé une revue complète des différentes méthodes de tractographie, de leurs inconvénients et de potentielles pistes pour les améliorer.

5.4 Filtrage des connectogrammes *a posteriori*, validation et outils de comparaison des techniques de tractographie

Les tractogrammes obtenus par les diverses approches de suivi de fibres ne sont généralement pas exploitables tels quels d'une part sans être filtrés de la pléthore de faux-positifs encore présents malgré les efforts réalisés au niveau des algorithmes pour les rendre robustes à ces faux-positifs, et d'autre part sans être ajustés pour que la densité locale des fibres corresponde à l'amplitude des pics des fODF. Il est donc essentiel d'introduire

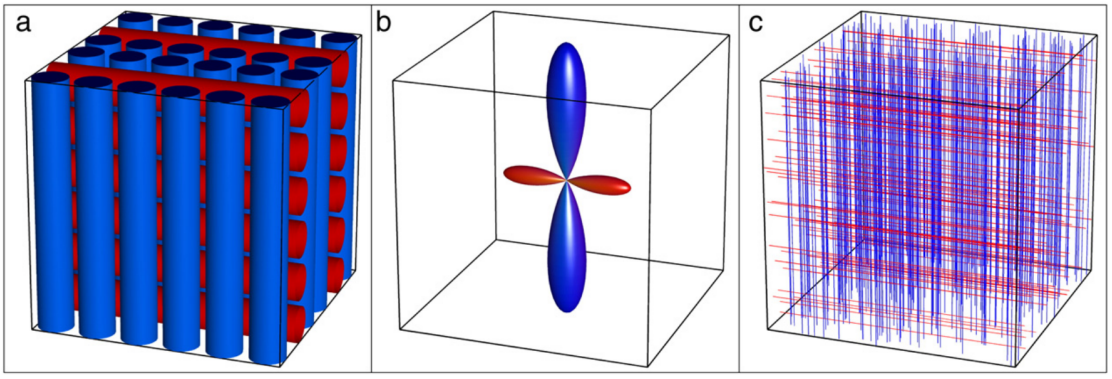
des méthodes de filtrage des connectogrammes qui opèrent soit au cours du processus de tractographie, soit *a posteriori*.

5.4.1 Filtrage des connectogrammes

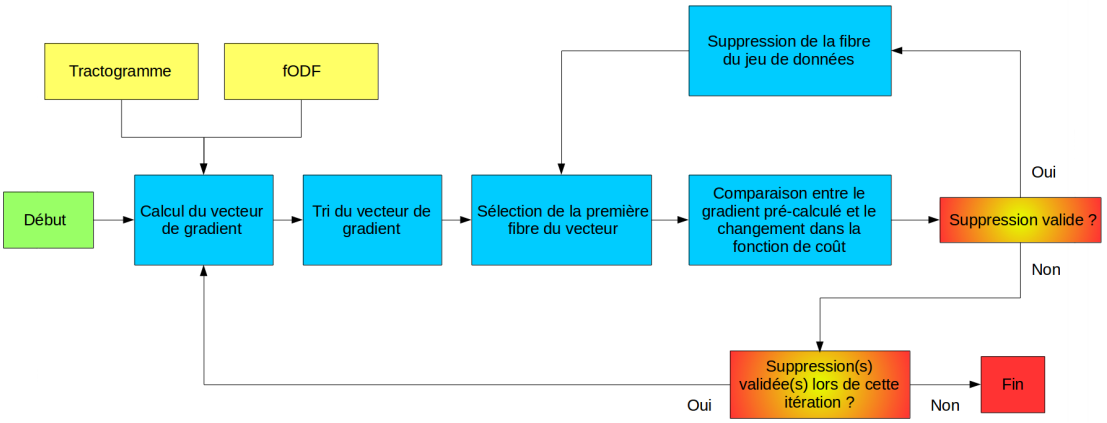
Le principe du filtrage consiste à associer à chaque fibre reconstruite une probabilité afin d'éliminer celles qui sont les moins probables suivant un critère prédéfini. La méthode Microtrack, développée par Sherbondy et al. [2010] et fondée sur une étude préalable décrite dans Sherbondy et al. [2009], associe des informations microstructurelles issues du modèle CHARMED à une approche de tractographie globale et sera détaillée au cours de la section 5.5. Smith et al. [2013] proposèrent la méthode de filtrage alternative SIFT (pour Spherical-deconvolution Informed FilTering) présentant l'avantage d'un temps de calcul faible associant la densité et l'orientation des fibres reconstruites au profil local de la fODF. La méthode maximise la similarité entre les fibres reconstruites et le profil des fODF, représentant localement le profil des axones. La figure 5.6 adaptée de Smith et al. [2013] illustre l'hypothèse principale de cette méthode selon laquelle la densité de distribution des fibres suit le profil des fODF et présente une description du pipeline de traitement avec une optimisation par descente de gradient. Chaque fibre est supprimée individuellement tout en assurant une décroissance de la fonction de coût à minimiser.

Cette méthode a été utilisée par la suite pour montrer l'augmentation de la reproductibilité et de la précision dans l'estimation de la connectivité structurelle (Smith et al. [2015]).

Dans un autre registre, Calamante et al. [2010] introduisit la méthode TDI (pour Track Density Imaging) afin de gagner en résolution spatiale "a posteriori" pour étudier plus finement les images des fibres de matière blanche. Une extension de cette méthode fut proposée par Dhollander et al. [2014] dans le but d'augmenter également la résolution angulaire des distributions d'orientation des fibres reconstruites. Plus récemment, Takemura et al. [2016] proposèrent l'approche "Ensemble Tractography" pour réduire les biais introduits par les multiples combinaisons possibles de paramètres (angle de courbure, critères d'arrêt...). Cette méthode génère une grande quantité de fibres suivant différents algorithmes de tractographie et différentes combinaisons de paramètres avant de sélectionner les fibres reconstruites qui présentent le plus de similarité avec les données grâce à une évaluation globale des faisceaux. Elle permet donc d'optimiser les connectomes afin d'obtenir une meilleure estimation des faisceaux de matière blanche par rapport aux résultats fournis par un seul algorithme de tractographie.



(A) Hypothèse de la méthode SIFT



(B) Schéma simplifié du pipeline de traitement de la méthode SIFT

FIGURE 5.6: En haut, a) Voxel contenant deux faisceaux se croisant à 90°. Le nombre de fibres verticales (bleues) est doublé par rapport aux fibres horizontales (rouges). b) Suivant le processus de déconvolution, la fODF devrait être deux fois plus large dans la direction verticale (faisceau bleu). c) Dans chaque voxel, on devrait donc obtenir un nombre de fibres proportionnel au volume de la fODF. En bas, diagramme du pipeline de traitement de la méthode SIFT : le vecteur de gradient des fibres est calculé et trié en fonction du tractogramme et des profils des fODF passés en entrée suivant la diminution de la fonction de coût prédéterminée. Les fibres reconstruites sont alors sélectionnées dans cet ordre et potentiellement supprimées suivant l'impact engendré sur la fonction de coût jusqu'à ce qu'un critère d'arrêt, lié généralement au nombre de fibres que l'utilisateur souhaite garder après le filtrage, soit atteint.

5.4.2 Outils d'évaluation des techniques de tractographie

Valider une méthode de tractographie est un véritable challenge car la tractographie reste l'unique technique d'accès *in vivo* à la connectivité structurelle. Plusieurs méthodes *ex vivo* donnent accès à des données de très haute résolution comme l'imagerie en lumière polarisée (PLI pour Polarized Light Imaging, Axer et al. [2011]) ou la tomographie de la cohérence optique (OCT pour Optical Coherence Tomography, Magnain et al. [2014]) mais le traitement des données issues de ces modalités optiques implique aussi

l'utilisation de techniques de suivi de fibres. La méthode de dissection établie par Klingler en 1929 et reposant sur la congélation de pièces anatomiques humaines *post-mortem* ne permet la dissection que des grands faisceaux en enlevant progressivement de fines couches de fibres myélinisées. Zemmoura et al. [2014] ont alors développé un outil permettant de reconstruire le faisceau via l'acquisition, au cours de la dissection, de surfaces visibles à l'aide d'un système laser capturant de nombreux points de la surface en cours de dissection, ne pouvant cependant que détecter les grands faisceaux et ceux connus, visés lors de la dissection. La communauté a donc cherché à créer des fantômes répliquant des faisceaux de fibres et dotés des diverses configurations présentes dans le cerveau humain (crossing, fanning, kissing...). Les premiers fantômes furent des objets physiques reposant sur l'utilisation de capillaires de faible diamètre jouant le rôle de fibres de substance blanche. Des capillaires de verres tubulaires furent d'abord utilisés dans Lin et al. [2003] pour valider le concept d'imagerie HARDI à partir du modèle DSI. Bien que leur structure tubulaire soit particulièrement adaptée pour représenter un axone, les capillaires de verre restent difficiles à manipuler. En particulier, il n'est pas possible de réaliser de géométries courbes de faisceaux. Des fibres synthétiques ont alors été employées par Poupon et al. [2008] et Fieremans et al. [2008] pour créer de premiers fantômes de diffusion anisotropes capables de simuler des configurations complexes de fibres. En fonction de la fibre synthétique utilisée, le diamètre varie d'une dizaine (pour le dynema) à une vingtaine de micromètres (pour les fibres acryliques), mais c'est surtout l'hydrophobie des fibres qui permet d'atteindre des niveaux de fraction d'anisotropie semblables à ceux observés dans le cerveau humain *in vivo*. En 2010, un premier fantôme imitant une coupe coronale d'un cerveau humain a été développé dans le cadre d'un challenge de la conférence MICCAI "Fiber Cup" qui a permis de mettre en compétition une dizaine d'équipes internationales pour évaluer la capacité de leurs méthodes de tractographie à reconstruire fidèlement l'ensemble des faisceaux construits mécaniquement à partir de fibres synthétiques, et donc d'évaluer les atouts et faiblesses des différentes approches (Fillard et al. [2011]). Parallèlement au développement des fantômes physiques ont émergés des outils permettant de concevoir des fantômes numériques dont la réalité terrain était également connue *a priori*. Deux types d'approches ont été publiées reposant soit sur l'utilisation de simulation Monte-Carlo du processus de diffusion pour reconstruire un volume synthétique pondéré en diffusion à partir d'une description de la géométrie des fibres (comme le propose le logiciel Microscopist développé par Yeh et al. [2013]), soit sur l'utilisation d'un modèle de mélanges de type balle-zeppelin attaché à chaque fibre artificielle (à l'instar de l'outil FiberFox mis en place par Neher et al. [2014]) qui a permis de générer le fantôme numérique mis à disposition dans le cadre du challenge ISMRM Tractography en 2015 et reposant sur l'estimation préalable des principaux faisceaux longs de la substance blanche d'un sujet de la base de données du HCP.

5.4.3 Outils de *benchmarking* des méthodes de tractographie

Côté et al. [2013] ont mis en place le premier outil d'évaluation en ligne de pipelines de tractographies proposant divers jeux de données et les informations les concernant ainsi que des routines d'évaluation des résultats obtenus par tout utilisateur. Les critères retenus sont des métriques de connectivité globale comme le nombre de faisceaux valides reconstruits qui existent dans les données de vérité terrain, le pourcentage de streamlines qui fait partie de faisceaux valides, le nombre de faisceaux qui semblent réalistes mais qui n'existent pas dans la vérité terrain, le pourcentage de streamlines faisant partie des faisceaux invalides, ou le pourcentage de streamlines n'appartenant ni aux faisceaux valides, ni aux faisceaux invalides. Des métriques caractérisant la fidélité des résultats sont également évaluées comme le taux de superposition d'un faisceau valide avec sa vérité terrain en terme de volume ou la fraction des voxels situés en dehors du volume de la réalité terrain d'un faisceau. Cet outil permet d'évaluer l'efficacité d'une méthode de tractographie à l'aide de fantômes de diffusion et de comparer les méthodes entre elles, mais ne permet pas de tester des configurations qui n'auraient pas été présentes dans les fantômes.

5.5 De l'utilité des contraintes anatomiques

Améliorer la résolution spatiale de l'IRM de diffusion nécessite d'augmenter la puissance du système de gradient. Grâce au projet HCP, la technologie des systèmes de gradient a été profondément améliorée et l'industriel Siemens a équipé les IRM 3T de recherche américain (Massachusetts General Hospital ou MGH), anglais (Cardiff University Brain Research Imaging Centre ou CUBRIC à Cardiff) et allemand (Max Planck Institute à Leipzig) d'un tunnel de gradient corps entier capable de délivrer $300mT/m$ permettant une imagerie de diffusion dont la pondération en diffusion s'élève à $10000s/mm^2$ tout en maintenant un temps d'écho modéré situé autour de $50ms$. Malheureusement, les contraintes physiologiques liées aux possibles excitations des nerfs périphériques rendent impossibles l'utilisation d'un "slew rate" supérieur à $200T/m/s$, ce qui ne permet d'améliorer que modestement les performances du train de lecture écho-planaire des séquences pondérées en diffusion single-shot pour atteindre tout au plus une résolution millimétrique des images. Des stratégies ont été élaborées à plus haut champ (7T) consistant à acquérir l'espace k en le segmentant dans la direction de fréquence et en l'acquérant en plusieurs tirs (ou excitations) (Heidemann et al. [2012]), mais le nombre de tirs requis (de 6 à 9) conduit à augmenter le temps d'acquisition d'un facteur équivalent sans pour autant gagner ce facteur en terme de résolution qui, au mieux, peut s'élever jusqu'à $0.8mm$ isotrope. L'amélioration de la résolution spatiale visait avant

tout à réduire les effets de volume partiel et donc les régions où le modèle du processus de diffusion est mal défini (bending, crosing, fanning, kissing) afin de mieux cartographier les connexions à leur endroit. Le paragraphe précédent démontre que l'accès à un imageur doté d'un "Connectome" gradient améliore la situation, mais est loin de supprimer le problème. Les configurations complexes persistent y compris à une résolution mésoscopique de l'ordre de la centaine de micromètres. En outre, peu de systèmes au monde sont dotés de ce type de gradient, et il faut donc apporter des réponses à ce problème pour traiter correctement les données d'imagerie de diffusion acquises sur la grande majorité des IRM en étant dépourvues. Une alternative consiste à ajouter davantage d'*a priori* anatomiques au niveau de l'inversion du modèle local du processus de diffusion ou au niveau de l'algorithme de tractographie afin de l'"aider" à faire les bons choix de configuration des fibres. Le principal *a priori* anatomique utilisé aujourd'hui reste la contrainte de faible courbure imposée dans toutes les méthodes de suivi de fibre disponibles actuellement. Cette contrainte demeure essentielle mais doit être accompagnée de davantage de contraintes provenant soit de mesures de caractéristiques microstructurelles aujourd'hui disponibles au travers des modèles développés dans le cadre des approches de microscopie par IRM de diffusion, soit d'atlas anatomiques permettant par exemple de favoriser la création de connexions connues ou d'interdire la création de connexions entre structures que l'on sait non connectées.

Cette section présente une revue de la littérature proposant l'introduction de nouveaux *a priori* anatomiques pour mieux contraindre ou guider le processus de tractographie.

5.5.1 Prise en compte d'*a priori* microstructurels

Cette sous-section se base en partie sur la revue de Daducci et al. [2016] dans laquelle les auteurs attirent l'attention de la communauté sur l'intérêt grandissant de ces méthodes de tractographie utilisant des informations microstructurelles tout en faisant un bilan des difficultés rencontrées et des défis encore à relever.

Dans les années 2010, la méthode MicroTrack développée par Sherbondy et al. [2010] utilise des faisceaux issus de méthodes déterministes et probabilistes ainsi que le modèle CHARMED pour modéliser l'atténuation du signal dans le tissu cérébral. Le but est de minimiser l'erreur globale composée d'une erreur d'attache aux données (erreur quadratique entre l'atténuation du signal mesuré et celui prédit) et d'une erreur liée à l'inférence de la superposition des fibres au sein d'un voxel. Après convergence, le volume et le rayon des cylindres pour chacune des fibres reconstruites ainsi que le volume et les paramètres de diffusion isotropie et anisotropie de chacun des compartiments associé au voxel sont déduits. Cette méthode permet notamment de distinguer deux faisceaux

qui s'embrassent ou qui se croisent en supposant que les faisceaux possèdent des rayons différents comme le montre la figure 5.7 extraite de Sherbondy et al. [2010].

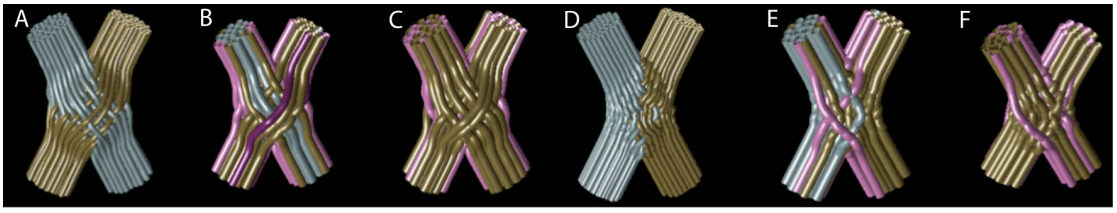


FIGURE 5.7: Distinction entre croisement et embrassement de fibres grâce à MicroTrack : A) simulation d'un croisement de fibres, B) reconstruction avec MicroTrack du croisement avec l'information microstructurelle, C) reconstruction avec MicroTrack du croisement sans l'information microstructurelle, D) simulation d'un embrassement de fibres, E) reconstruction avec MicroTrack de l'embrassement avec l'information microstructurelle, F) reconstruction avec MicroTrack de l'embrassement sans l'information microstructurelle. Les couleurs des fibres correspondent à la valeur moyenne du rayon de l'axone ($1\mu m$ pour le bleu, $5\mu m$ pour le marron et $10\mu m$ pour le violet). Les fibres roses représentent les faux-positifs.

5.5.2 Correction *a posteriori* de la géométrie des tractes

Lemkaddem et al. [2014] proposèrent une méthode pour réduire les biais des méthodes globales en utilisant des *a priori* anatomiques pendant le processus d'optimisation afin de résoudre le problème des fibres se terminant prématurément dans la matière blanche. Cette méthode rattachée aux méthodes de filtrage *a posteriori* exploite une collection de tractogrammes crées par différents types d'algorithmes de tractographie. La collection de tractogrammes est modifiée en rallongeant les fibres qui se sont arrêtées à proximité du cortex pour qu'elles l'atteignent, en filtrant celles qui s'arrêtent au sein de la substance blanche et en supprimant celles qui sont dupliquées par l'utilisation de la méthode *QuickBundles* de classification de fibres développée par Garyfallidis et al. [2012]). Ensuite, un poids est attribué à chaque fibre. Les fibres sont ensuite représentées sous la forme de splines, avantageuses de par leurs propriétés et leur maniabilité. Enfin, un processus de sélection reposant sur un algorithme MCMC (pour Monte-Carlo Markov Chain) permet de ne retenir que les splines correspondant le mieux aux données acquises. Le pipeline de traitement de cette méthode est illustré en figure 5.8.

Cette méthode dédiée à l'utilisation dans le cadre d'études de connectivité réduit le temps de calcul et augmente la précision des fibres obtenues en diminuant significativement le nombre de faux-positifs.

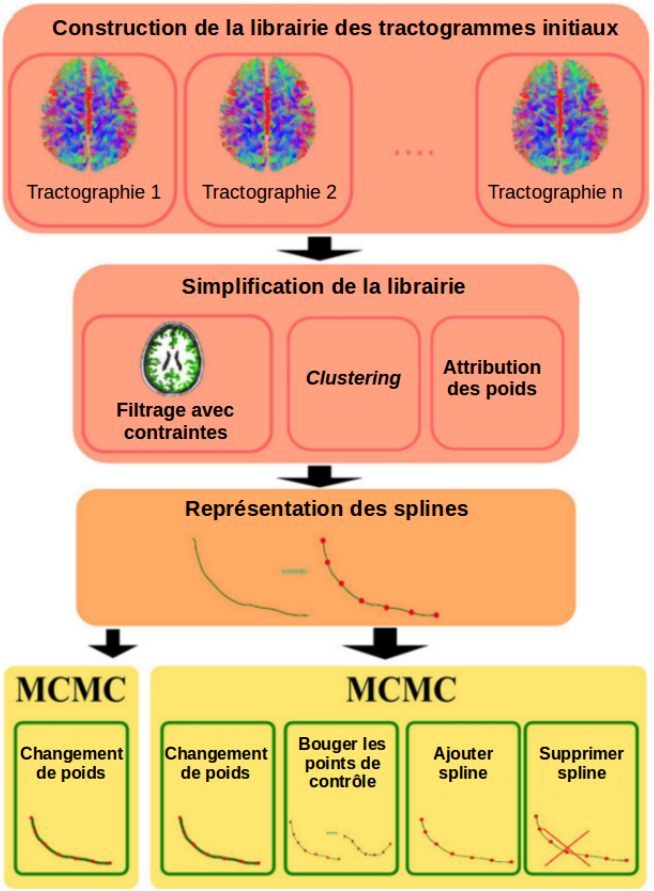


FIGURE 5.8: Les différentes étapes du processus de traitement *a posteriori* de la méthode de filtrage informée par la microstructure proposée par Lemkaddem et al. [2014]. De la construction de la collection de tractogrammes à l'optimisation par un processus MCMC des tractes.

5.5.3 Correction composite mélangeant *a priori* microstructurels et filtrage des fibres

Le modèle MicroTrack a été revisité par Daducci et al. [2013] dans un premier temps avant de le généraliser dans un second temps (Daducci et al. [2015b]) avec une formulation du problème dans un cadre convexe avec la méthode COMMIT (pour Convex Optimization Modeling for Microstructure-Informed Tractography). COMMIT est un cadre général d'optimisation pour la microstructure et la tractographie qui cherche les meilleurs coefficients x des différents compartiments regroupés dans la matrice A expliquant le signal de diffusion y ($y = Ax$) comme indiqué sur la première ligne de la figure 5.9. La matrice A est une matrice en blocs où le premier bloc représente la composante intracellulaire, le deuxième la composante extracellulaire et le troisième, la composante isotrope ($A = [A^{IC}|A^{EC}|A^{ISO}]$). Les compartiments extra-axonal et isotrope contribuent pour chacun des voxels indépendamment tandis que le compartiment intracellulaire peut contribuer à tous les voxels traversés par la fibre reconstruite,

associée à la colonne de la matrice A. En terme de microstructure, l'estimation des cartes paramétriques quantitatives des différents compartiments en chaque voxel correspond à la somme des valeurs de x associées aux compartiments intra/extra-cellulaire et isotrope. La figure 5.9 adaptée de Daducci et al. [2015b] donne une description de la matrice A et les résultats obtenus avec la méthode COMMIT pour les différentes cartes paramétriques reconstruites (compartiments intracellulaire, extra-cellulaire, isotrope...).

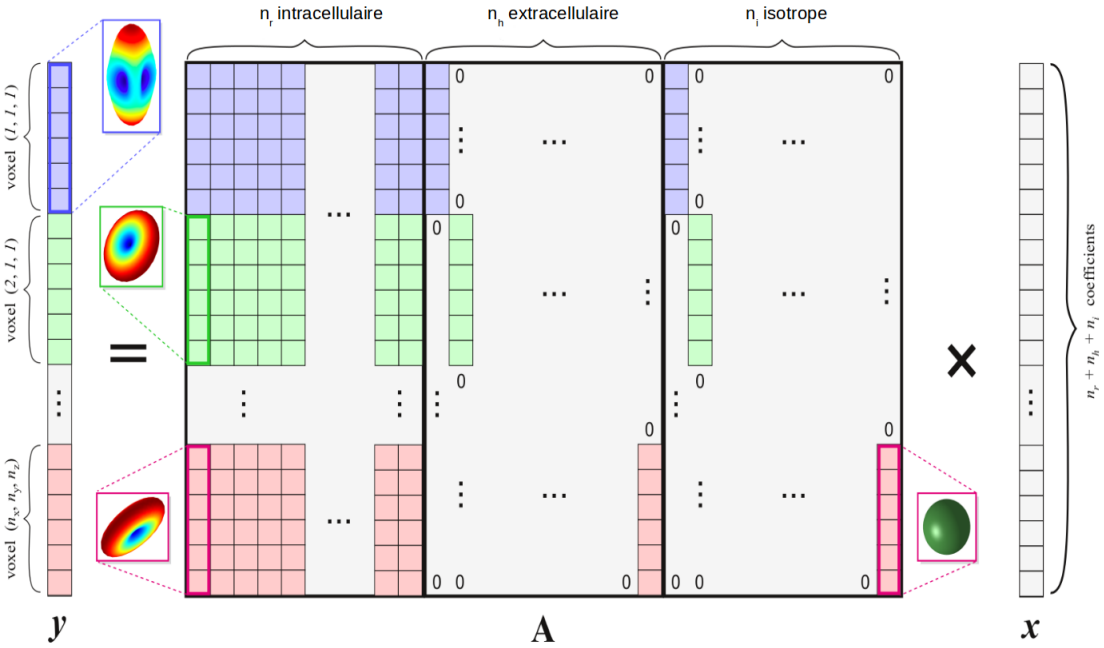
Parce qu'il tient compte à la fois de la microstructure et de la géométrie des fibres, COMMIT permet d'avoir accès non seulement aux cartographies quantitatives de la microstructure du tissu cérébral, mais également à la connectivité anatomique corrigée de nombreux faux-positifs.

Dans la même période, la méthode AxTract proposée par Girard et al. [2015] s'inspire des méthodes MicroTrack et COMMIT décrites ci-dessus mais propose une alternative intéressante : au lieu d'utiliser des paramètres microstructuraux *a posteriori* afin de contraindre les tractogrammes, elle incorpore l'estimation du calibre axonal dans l'algorithme de tractographie afin de l'utiliser pendant l'optimisation. Les fibres reconstruites portent donc avec elles une information microstructurelle et offre la possibilité de résoudre des configurations de fibres complexes en se basant sur l'hypothèse d'une faible variation du diamètre axonal le long d'une même fibre. Une illustration de l'utilisation la méthode AxTract pour différencier les fibres dans une situation simulée d'embrassement est disponible en figure 5.10.

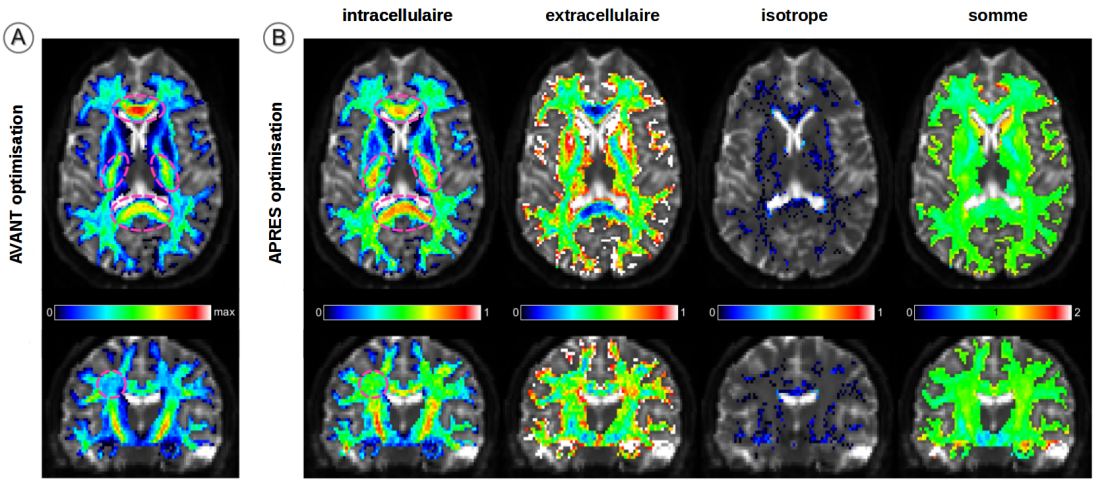
5.5.4 Relaxation de la contrainte de courbure des fibres en région sous-corticale

Dans St-Onge et al. [2015], les auteurs utilisent les propriétés géométriques de l'interface gris/blanc pour contraindre les fibres proches du cortex à se courber lors du processus d'initialisation des graines et des premiers pas du suivi de fibre. Une technique déterministe de type "streamlining" est ensuite associée à cette initialisation pour permettre aux fibres reconstruites de se connecter aux murs des gyri. Cependant, la contrainte d'orientation des fibres n'est imposée qu'à l'initialisation et ne se base sur aucune information issue du processus de diffusion, ce qui peut introduire un biais de reconstruction car les fibres dites en U tangentielles à la surface du cortex ne seront pas reconstruites et seront directement connectées au mur du gyrus. La figure 5.11 tirée de St-Onge et al. [2015] illustre les fibres lors de l'initialisation de cette méthode.

L'ensemble de ces méthodes offre des avancées significatives dans l'établissement de tractogrammes en utilisant la microstructure, ou plus généralement des informations



(A) Principe du modèle COMMIT



(B) Résultats des cartes des paramètres estimés à l'aide de la méthode COMMIT

FIGURE 5.9: En haut, les fibres en entrée sont représentées par les coefficients x et l'atténuation du signal pondéré en diffusion par les coefficients y. On peut alors utiliser une approche de déconvolution dans le domaine des fibres reconstruites afin de déterminer un opérateur linéaire A. Le signal en chaque voxel est donc la combinaison linéaire de la diffusion restreinte provenant de toutes les fibres passant par ce voxel et la contribution potentielle des compartiments extracellulaire et isotrope. En bas, cartes des paramètres reconstruits : A) carte de la densité de fibres reconstruites avec une tractographie globale (Reisert et al. [2011]) avant optimisation et B) de gauche à droite, carte des compartiments intracellulaire, extracellulaire, isotrope et leur somme après l'optimisation de COMMIT. On peut remarquer que la somme des contributions des différents compartiments est égale à 1 même si ce n'est pas imposé lors de l'optimisation.

anatomiques, afin de corriger les erreurs fréquentes inhérentes aux algorithmes de tractographie mais le font quasiment toutes *a posteriori* par filtrage. L'objectif de cette

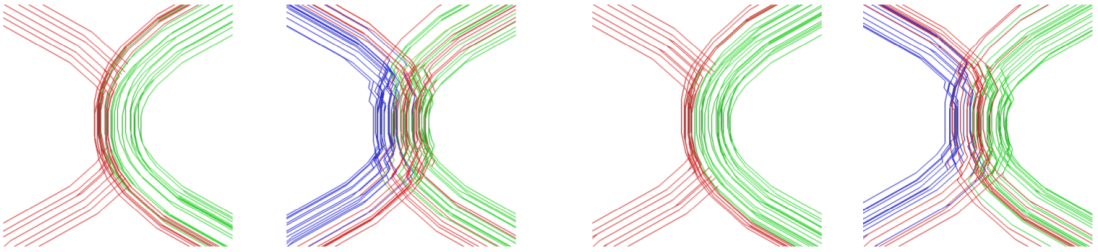


FIGURE 5.10: Comparaison d'une tractographie déterministe et de la méthode AxTract sur une simulation d'embrassement (le faisceau de gauche a un calibre de $12\mu m$ et celui de droite $4\mu m$). Toutes les fibres qui connectent des extrémités valides des faisceaux sont en bleu (à gauche) et en vert (à droite), les autres sont en rouge. La tractographie déterministe n'arrive pas à reconstruire le faisceau du côté gauche et les fibres dévient vers le faisceau rouge de plus faible diamètre axonal. Même si AxTract ne génère pas toutes les fibres correctement, les deux faisceaux sont reconstruits et le nombre de connections invalides est réduit.

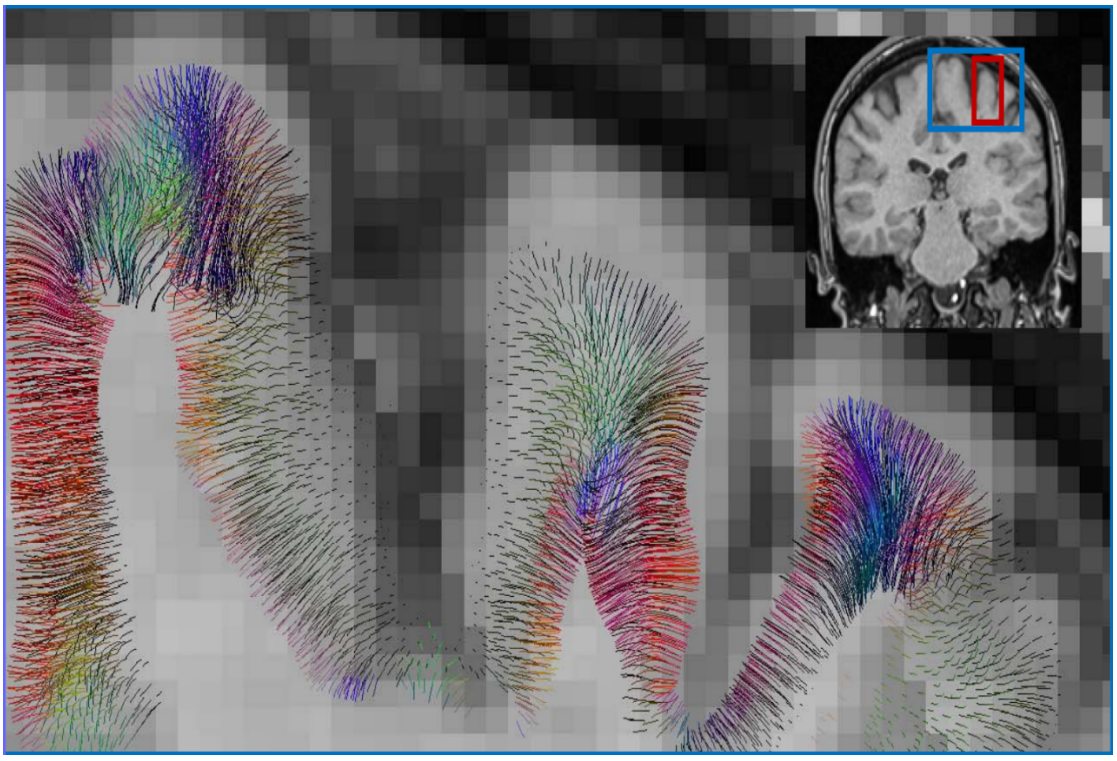


FIGURE 5.11: Initialisation des fibres proches du cortex basée sur la résolution d'équations différentielles partielles dans le cadre de géométrie différentielle des surfaces pour contraindre les fibres à pouvoir se connecter aux murs des gyri.

thèse fut de se baser sur certaines méthodes globales de tractographie citées plus haut et d'y adjoindre des *a priori* anatomiques afin de contraindre directement la méthode à l'initialisation et tout au long du processus d'optimisation pour un rendu plus proche de l'anatomie sous-jacente.

5.6 Tractographie globale sous contraintes anatomiques

L'état de l'art présenté dans les sections précédentes montre, notamment grâce aux nouveaux outils d'évaluation des résultats des algorithmes de tractographie à l'instar de Côté et al. [2013], que ce sont les méthodes globales qui reconstruisent les tractogrammes les plus proches de la réalité anatomique. Cependant, elles sont encore trop entachées de faux-positifs liés au manque d'*a priori* anatomiques intégrés dans les modèles. Notre méthode propose donc d'intégrer davantage d'*a priori* anatomiques macroscopiques et microscopiques afin de mieux contraindre la reconstruction des fibres à suivre la réalité anatomique. Elle a été développée avec un design logiciel générique permettant de s'adapter à n'importe quelle méthode de représentation locale du processus de diffusion et facilitant l'adjonction d'autres informations anatomiques dans le futur, d'autres termes d'énergies pouvant être intégrés par la suite pour compléter le modèle. Cette section détaille dans un premier temps la méthode dans son intégralité avant d'évaluer les résultats générés sur un fantôme numérique, sur un échantillon *post-mortem* et sur un sujet sain.

5.6.1 Description du modèle et cadre de l'algorithme

Dans la suite de ce manuscrit, les termes "verre de spin" et "spin" seront utilisés pour désigner la même entité. Un verre de spin est une particule orientée avec une position x_s, une orientation $\mathbf{n}_s$ et une longueur $2l_s$. On définit un ensemble S de N spins contenu dans le domaine de propagation Ω : $S = \{s_i(x_i, \mathbf{n}_i, 2l_i)|x_i \in \Omega\}_{0 \leq i \leq N}$. Comme Reisert et al. [2011] l'ont décrit, on peut imaginer le spin glass comme un petit cylindre de rayon nul et avec une longueur $2l_s$ (son extremité avant est à la position $x_s + l\mathbf{n}_s$, et son extremité arrière à $x_s - l\mathbf{n}_s$). On dénomme connexion de spin glass l'association entre deux spins et l'extremité correspondante connectée : $c_{1,2} = \big(\{s_1, \alpha_1\}, \{s_2, \alpha_2\}\big)$ où $s_1 \in S, s_2 \in S$, $\alpha_1 \in \{+, -\}$ et $\alpha_2 \in \{+, -\}$ (+ décrit l'extremité avant et le - l'extremité arrière). L'ensemble correspondant aux connexions de spins est $\mathcal{C}$ et la configuration globale M est donc simplement définie par l'association de spins et de leurs connexions : $M = \{S, C\}$.

Dans cette étude, nous avons choisi un modèle semi-génératif permettant de pouvoir exploiter au mieux les modèles actuels décrivant le processus local de diffusion et non un modèle génératif, où chaque spin contribue au signal reconstruit afin de reproduire au mieux le signal issu des données pondérées en diffusion. Comme dans Reisert et al. [2011], on définit M comme la configuration de fibres et $D(x, \mathbf{n}) = \frac{S(x,\mathbf{n})}{S_0(x)}$ où S(x,$\mathbf{n}$) est le signal pondéré en diffusion mesuré à une position x et dans la direction de gradient $\mathbf{n}$ pour une certaine valeur de b. $S_0(x)$ est le signal sans pondération en diffusion (généralement

une moyenne d'images acquises à $b = 0s/mm^2$). L'objectif de l'optimisation est de maximiser la probabilité *a posteriori* $P(M|D)$ sachant le modèle M, c'est-à-dire trouver le modèle le plus probable connaissant les données. On applique ensuite le théorème de Bayes reposant sur l'équivalence entre champs de Markov et cadre bayésien permettant d'exprimer $p(M)$ et $p(D|M)$ sous la forme d'exponentielles reliées à deux énergies interne et externe définies respectivement par les équations 5.2 et 5.3.

$$P(M) = exp\left(-\frac{E_{int}(M)}{T_{int}}\right) \tag{5.2}$$

$$P(D|M) = exp\left(-\frac{E_{ext}(M,D)}{T_{ext}}\right) \tag{5.3}$$

L'énergie interne E_{int} contrôle le comportement des spins les incitant à former de longues fibres avec peu de courbure loin du cortex et les autorisant à plus se courber lorsqu'ils se rapprochent de la surface corticale. L'énergie externe E_{ext} quant à elle mesure la correspondance entre les données pondérées en diffusion et le modèle; ces énergies seront détaillées dans les paragraphes 5.6.1.2 et 5.6.1.3 respectivement. Les températures T_{ext} et T_{int} sont propres à chaque énergie. Maximiser la probabilité revient à trouver le minimum de l'énergie globale : $E_{globale}(M,D) = E_{int}(M) + E_{ext}(M,D)$. L'algorithme de Métropolis-Hastings est utilisé afin de trouver ce minimum.

5.6.1.1 Initialisation des graines

De par le caractère non-génératif de notre algorithme, la première étape est l'initialisation des spins dans tout le domaine de propagation. Cette initialisation repose sur n'importe quel modèle local du processus de diffusion et prend en compte la distance au cortex afin d'orienter le spin en conséquence. En effet, une des clés de l'algorithme proposé est de faire dépendre plusieurs paramètres de la distance au cortex (la longueur et la direction du spin par exemple) ainsi que d'autres informations anatomiques utiles, pour permettre aux fibres d'adopter un comportement plus réaliste à l'approche de certaines zones complexes comme les gyri. Le positionnement des spins se fait de manière aléatoire et uniforme dans la totalité des voxels du domaine de propagation et respecte le nombre de graines imposé, tandis que leur orientation est déterminée en se basant sur la fonction de distribution des orientations calculée localement depuis le modèle choisi issue des images pondérées en diffusion, la distance au cortex et la distance aux ventricules dont les rôles seront explicités par la suite. On peut voir un exemple d'initialisation avec le fantôme numérique prenant en compte les valeurs de l'orientation angulaire proche des surfaces

latérales pour orienter les spins, sur lesquelles les validations de notre algorithme ont été réalisées, en figure 5.12.

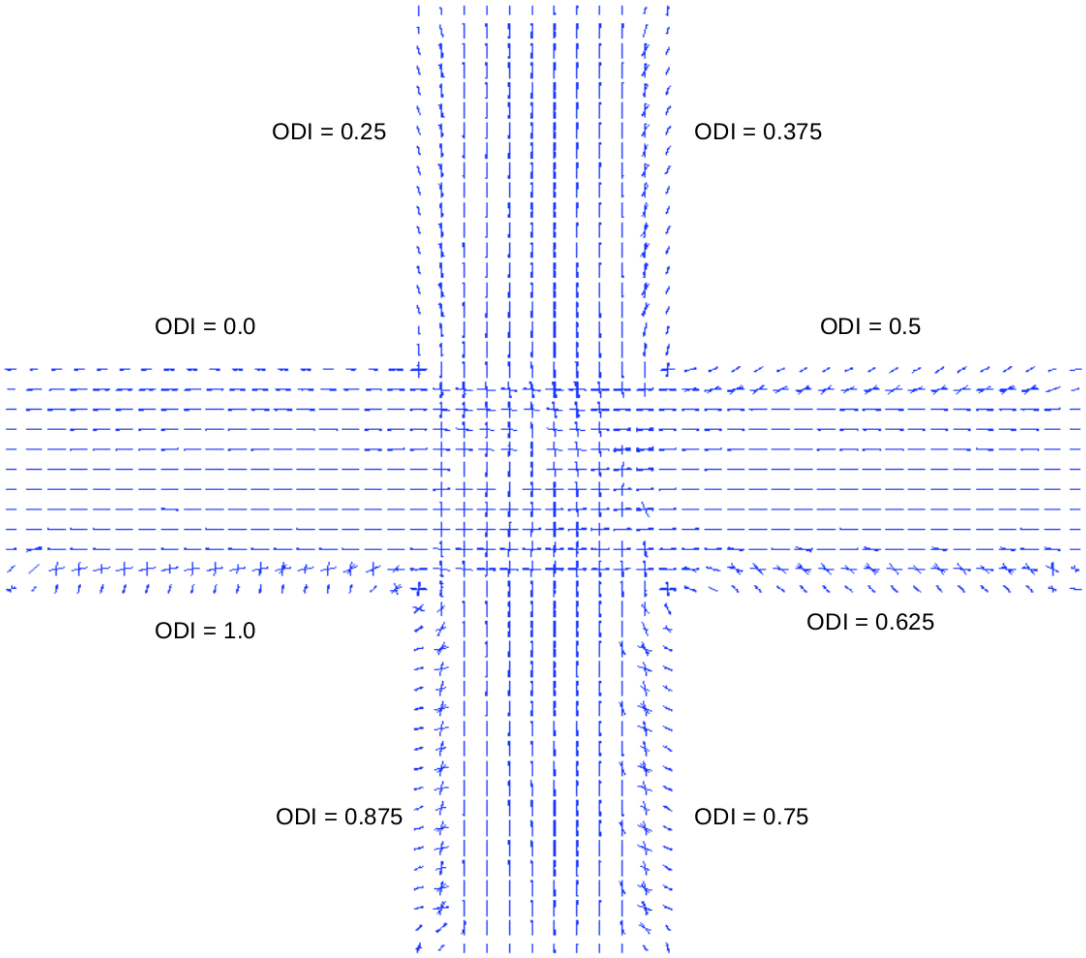


FIGURE 5.12: Initialisation des spins sur fantôme numérique avec *a priori* anatomiques pour influer sur leur taille et leur orientation surtout à proximité des surfaces latérales. La valeur de dispersion angulaire ou index d'orientation angulaire (ODI) est indiqué à côté de la surface correspondante. On remarque que plus cette valeur est élevée, plus le spin s'oriente vers la normale à la surface la plus proche et plus elle est faible, plus il épouse l'orientation principale de diffusion.

5.6.1.2 Énergie d'attache aux données

Avec le modèle choisi, l'énergie externe ou énergie d'attache aux données doit être minimale quand la direction du verre de spin correspond à la direction principale de diffusion issue de la modélisation locale du processus de diffusion supposée suivre la direction de plus faible restriction, *ie* celle des fibres. On obtient donc la même formulation que Fillard et al. [2009], quelque soit le modèle de diffusion adopté, où l'énergie externe globale de la configuration M peut s'écrire :

$$E_{ext}(M, D) = \omega_{ext} \sum_{S} -log\Big(p\left(x_s, \mathbf{n}_s\right) \Big) \tag{5.4}$$

où $p(x_s, \mathbf{n}_s)$ est la probabilité de trouver un spin glass à la position x_s et dans la direction $\mathbf{n}_s$. ω_{ext} est le poids externe imposé empiriquement. La méthode est générique et permet de définir cette probabilité à partir de n'importe quel modèle local de diffusion dODF ou PDF issu d'un échantillonnage adéquat de l'espace q. L'intérêt de cette forme de potentiel est de pouvoir à terme remplacer l'utilisation d'un unique modèle local par une méthode statistique qui sache voter entre différents modèles.

5.6.1.3 Énergie interne

L'énergie interne ou énergie de courbure était au départ basée sur celle définie dans Reisert et al. [2011] pour maintenir les fibres composées de spins avec une faible courbure et les inciter à être les plus longues possibles. Cependant, nous l'avons faite évoluer en autorisant les longueurs des spins à varier en fonction de leur position : des spins longs seront préférés loin du cortex où les fibres sont généralement organisées en faisceaux colinéaires et la longueur des spins diminue lorsque l'on s'approche de la surface corticale. L'énergie interne se définie par l'équation 5.5 :

$$E_{int}(M) = \omega_{int} \sum_{c_{i,j} \in \mathcal{C}} U_{int}(c_{i,j}) \tag{5.5}$$

avec ω_{int} le poids de l'énergie interne et $U_{con}(c_{i,j})$ correspond au potentiel d'interaction entre deux spins connectés $s_i = (x_i, \mathbf{n}_i, 2l_i)$ et $s_j = (x_j, \mathbf{n}_j, 2l_j)$ définis équation 5.6:

$$U_{int}(c_{i,j}) = \frac{||x_i + \alpha_i l_i \mathbf{n}_i - \overline{x}||^2}{l_i^2} + \frac{||x_j + \alpha_j l_j \mathbf{n}_j - \overline{x}||^2}{l_j^2} - \frac{(L_i + L_j)}{2} \tag{5.6}$$

où L_i et L_j expriment la vraisemblance locale de connexion et $\overline{x} = \frac{x_i + x_j}{2}$ le milieu des deux centres des spins considérés.

On peut voir en figure 5.13 adaptée de Reisert et al. [2011] avec nos modifications, un exemple de configuration géométrique pour le calcul de l'énergie interne.

On se retrouve alors avec deux cas possibles. Soit le spin sélectionné est connecté des deux côtés, soit il n'est connecté qu'à une seule extrémité. Si on se place dans le cas le plus simple d'une seule connexion $c_{1,2} = \big(\{s_1, +\}, \{s_2, -\} \big)$ et si on suppose que le spin

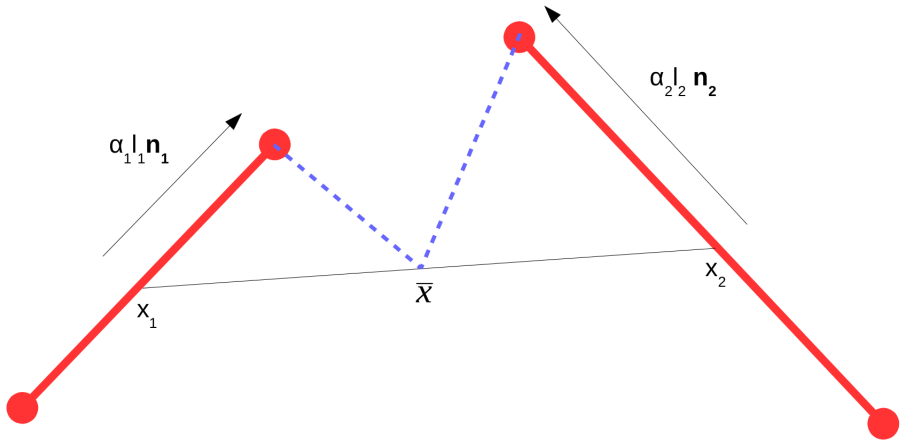


FIGURE 5.13: Représentation de deux spins sous forme de vecteurs où x_1, l_1, α_1 et n_1 sont respectivement la position, la moitié de la longueur, l'extrémité et l'orientation du spin 1; et identiquement pour le spin 2. L'énergie interne est minimale pour deux spins orientés dans la même direction avec des extrémités se connectant les plus proches possible.

s_1 reste fixé et que c'est le spin s_2 que l'on bouge optimalement, on obtient la position et l'orientation optimales suivantes :

$$x_2 = x_1 + 2l_1\mathbf{n}_1 \quad \text{et} \quad \mathbf{n}_2 = \mathbf{n}_1 \tag{5.7}$$

Les deux spins ont donc optimalement la même orientation et des extrémités confondues. Le deuxième cas est plus complexe, il faut considérer trois éléments s_1, s_2 et s_3 en supposant qu'ils sont connectés successivement. On a donc deux connexions $c_{1,2} = \big(\{s_1, +\}, \{s_2, -\}\big)$ et $c_{2,3} = \big(\{s_2, +\}, \{s_3, +\}\big)$. La position et l'orientation optimales de s_2 en accord avec un minimum d'énergie interne sont donc exprimées en fonction des positions et des orientations des spins connectés :

$$x_2 = \frac{x_1 + l_1\mathbf{n}_1 + x_3 + l_3\mathbf{n}_3}{2} \quad \text{et} \quad \mathbf{n}_2 = \frac{x_3 - x_1}{||x_3 - x_1||} \tag{5.8}$$

5.6.1.4 Prise en compte de la dispersion angulaire à proximité du cortex

Une contribution essentielle de notre approche consiste à prendre en compte des *a priori* anatomiques à proximité du cortex afin de réguler la taille des spins et leur orientation dans le but d'autoriser des courbures plus grandes pour mieux modéliser les connexions avec les murs des gyri. Pour ce faire, la surface piale calculée avec FreeSurfer est exploitée et un exemple sur cerveau entier de volontaire sain est fourni en figure 5.14. Grâce à cette surface, on peut, en tout instant de l'optimisation, calculer la distance au cortex

du spin en fonction de sa position ou de l'une de ses extrémités (*ie* la distance entre le point considéré et sa projection sur le nœud du maillage de l'interface gris/blanc le plus proche géodésiquement) afin d'adapter l'énergie interne pour autoriser des connexions entre spins présentant une courbure bien plus élevée à proximité de la surface piale.

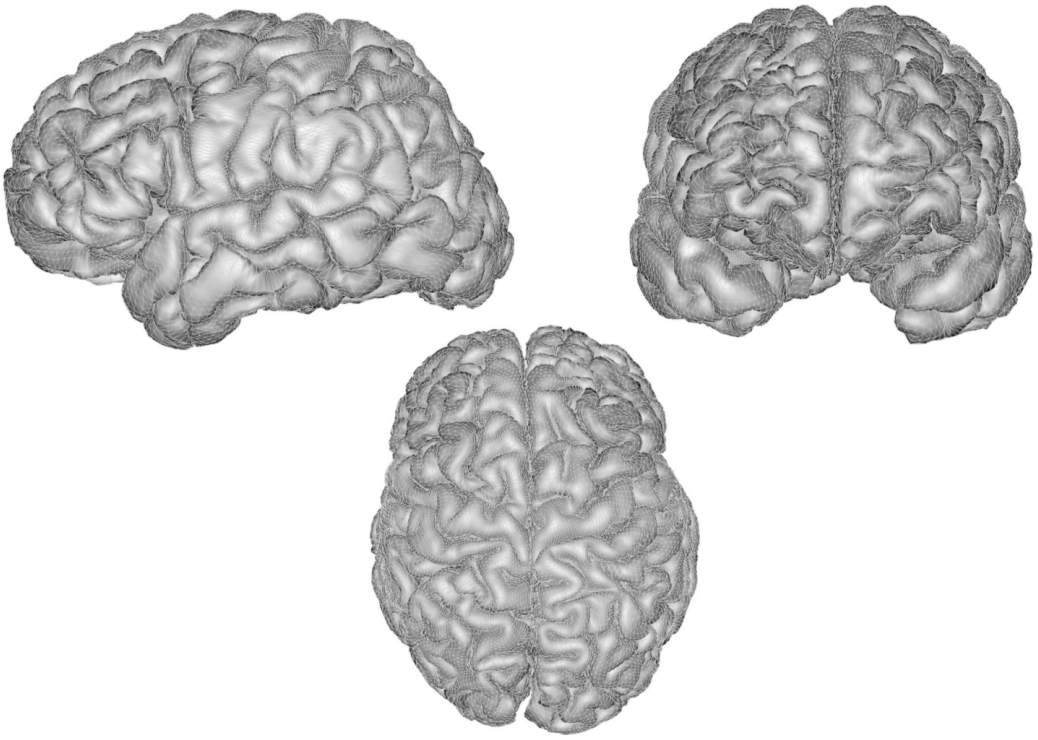


FIGURE 5.14: Surface piale reconstruite avec FreeSurfer à partir de l'image anatomique T_1 sur cerveau sain d'un volontaire de la base Archi en vues sagittale, coronale et axiale.

Réglage de la longueur des spins en fonction de la distance au cortex

On se propose également dans notre méthode de contraindre la longueur du spin lors de l'initialisation et durant tout le processus d'optimisation. Cette contrainte se base en grande partie sur la distance entre le centre du spin et la surface piale, calculée à partir de l'image anatomique. Si on note d cette distance, la longueur du spin peut s'écrire grâce à l'équation 5.9 :

$$l_s = l_{init}\left(1 - exp(-\frac{d}{l_{init}})\right) \tag{5.9}$$

où

$$l_{init} = 0.8\frac{min(\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z)}{N_s^{1/3}}$$

avec $(\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z)$ la résolution du masque et N_s le nombre de spins créés initialement par voxel. On modélise donc la longueur afin de permettre aux spins de se courber et de se connecter de manière plus lisse lorsqu'ils se rapprochent du cortex. La courbe de la longueur des spins en fonction de la distance au cortex est illustrée en figure 5.15 avec les données issues de l'optimisation réalisée sur le fantôme simulant un croisement à 90° qui sera présenté par la suite.

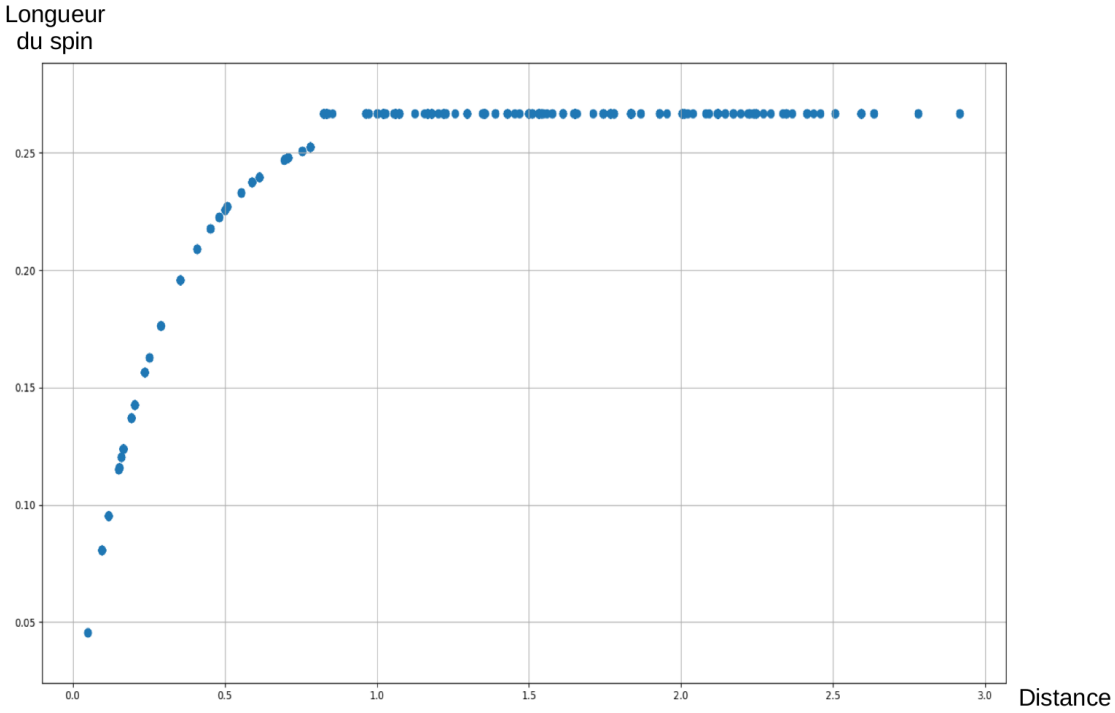


FIGURE 5.15: Longueur du spin en fonction de la distance au cortex avec les données issues de l'optimisation réalisée sur le fantôme simulé du croisement de fibres. La longueur des spins épouse bien une courbe exponentielle croissante afin d'être d'une longueur maximale loin de la surface et de diminuer à l'approche de celle-ci, permettant ainsi la création de fibres dont la courbure varie régulièrement en fonction de la distance au cortex.

La distance aux ventricules

Une autre information anatomique ajoutée dans notre algorithme fut la distance aux ventricules car elle permet de choisir correctement l'orientation des spins afin qu'ils pointent de l'intérieur du cerveau vers la surface piale. En effet, l'orientation principale de diffusion issue de la fonction de distribution des orientations du modèle local de diffusion n'est pas orientée et l'on peut alors se retrouver dans une configuration qui contraint les spins à se connecter directement vers la fin du gyrus. Un exemple de l'initialisation des spins avec et sans l'ajout de cette distance aux ventricules est illustré en figure 5.16.

Orientation des spins

Pour définir l'orientation des spins, une contrainte sur la distance du spin au cortex fut

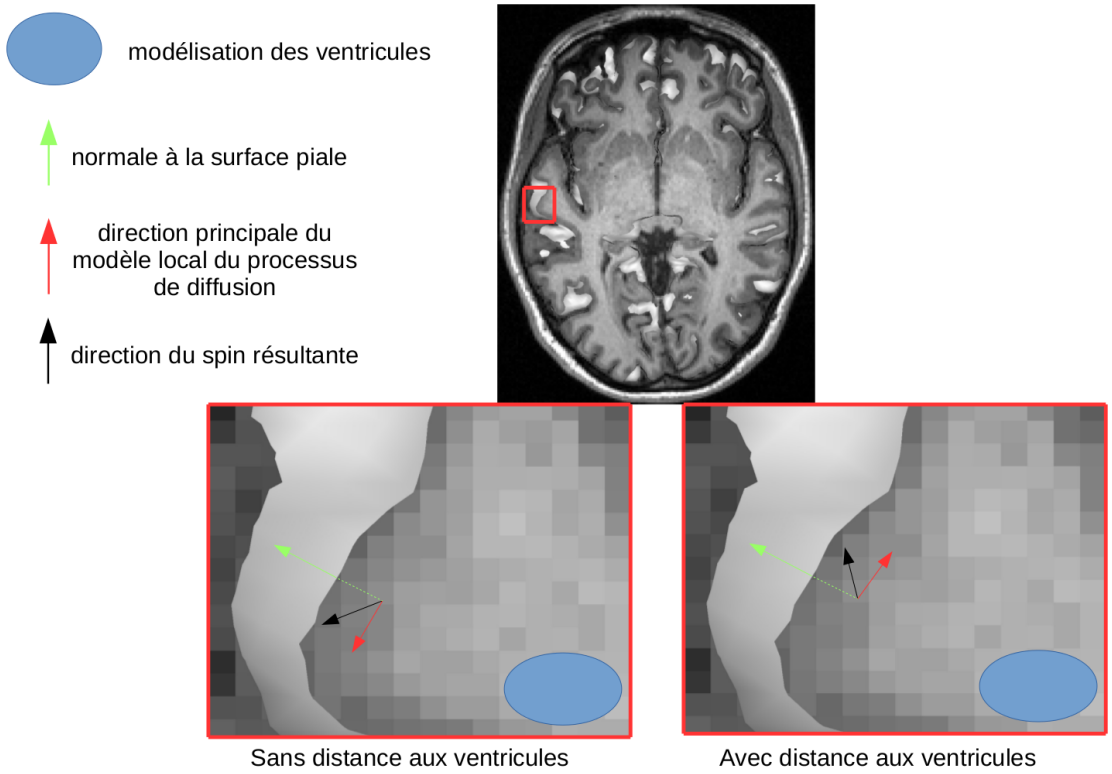


FIGURE 5.16: Utilisation de la carte de distance aux ventricules lors de l'initialisation. L'image anatomique pondérée en T_1 est représentée avec la surface piale. Un ventricule est modélisé par une ellipsoïde et les différentes directions intervenant dans l'équation 5.10 sont illustrées dans un cas proche du cortex : la flèche verte représente la normale à la surface piale orientée vers l'extérieur, la flèche rouge représente la direction signée principale issue du modèle local du processus de diffusion et la flèche noire représente la direction résultante du spin glass. Deux cas sont donc possibles suivant l'orientation de la direction provenant du processus de diffusion et l'utilisation de la carte de distance aux ventricules permet de redresser les spins afin qu'ils s'orientent correctement. Loin de la surface, les orientations des spins sont les mêmes et suivent la direction principale de la dODF locale.

utilisée dans un premier temps afin de permettre aux spins de s'écarter de la direction principale du modèle de diffusion pour épouser l'orientation perpendiculaire à la surface piale. Afin d'éviter que tous les spins proches du cortex ne s'orientent systématiquement dans la direction normale à la surface piale, ce qui constituerait un véritable biais algorithmique, nous avons rajouté un terme de régularisation par la dispersion angulaire comme définie dans le modèle NODDI développé par Zhang et al. [2012] (ODI pour Orientation Dispersion Index). L'équation 5.10 explicite ce compromis entre l'orientation issue du modèle local du processus de diffusion et la direction normale $\mathbf{n}_{pial}$ au nœud de la surface corticale correspondant à la projection de la position, ou d'une des extrémités, du spin sur celle-ci.

$$\mathbf{n}_s = \psi(d).\mathbf{n}_{pial} + (-1)^{\beta}\big[1 - \psi(d)\big].\mathbf{n}_{diff} \tag{5.10}$$

β est égal à 1 ou 2 de manière à ce que la direction de diffusion soit dirigée du centre du cerveau vers le cortex. La distance géodésique de chaque spin aux ventricules est utilisée pour calculer β : si la distance entre l'extrémité avant du spin et les ventricules est plus petite que celle calculée entre l'extrémité arrière et les ventricules, alors $\beta = 1$ afin d'inverser le signe de l'orientation. Dans le cas contraire, β est choisi égal à 2 afin de conserver la même orientation. La direction $\mathbf{n}_{diff}$ est calculée à l'aide d'un échantillonneur de Gibbs construit à partir des probabilités correspondantes au profil angulaire du modèle de diffusion, limité à un cône d'axe $\mathbf{n}_s$ et d'angle d'ouverture configuré empiriquement (permettant ainsi de conserver la possibilité de choisir une direction sous-optimale). Un terme de régularisation ψ est défini équation 5.11 pour permettre de compenser l'impact de la direction normale $\mathbf{n}_{pial}$ sur la direction du spin dans le cas où l'ODI est faible, mettant plus en avant la direction issue du processus de diffusion dans ce cas et autorisant le spin à tourner vers $\mathbf{n}_{pial}$ au fur et à mesure que l'ODI augmente.

$$\psi(d) = \begin{cases} \frac{1}{2}OD\left(cos^3\left(\frac{\pi d}{d_{max}}\right)+1\right), & if\ d_{min} < d \leq d_{max} \\ 0, & sinon \end{cases} \tag{5.11}$$

d_{min} et d_{max} règlent la plage de distance à proximité du cortex pour laquelle l'*a priori* anatomique est appliqué et correspondent respectivement à la distance en deçà de laquelle les spins ne sont plus autorisés à se connecter car trop proches du cortex (en général un dixième de la résolution spatiale du domaine de propagation, soit 1mm pour notre fantôme à titre d'exemple) et à la distance au cortex au delà de laquelle la régularisation de la courbure n'est plus appliquée. On peut voir une représentation de cette fonction de régularisation en fonction de la distance au cortex en figure 5.17 dans le cas typique d'utilisation sur notre fantôme.

Potentiel d'interaction

Afin de régulariser la valeur du potentiel d'interaction entre les spins (défini avec l'équation 5.6 plus haut) lors d'une proposition de connexion, nous avons mis en place une fonction de mélange permettant de prendre en compte la distance au cortex des deux spins impliqués dans la connexion. Cette fonction de la distance est précisée avec l'équation 5.12 suivante :

$$f(d) = min\left(1, max(\frac{d_{moyen}}{d_{max}}, \frac{d_{min}}{d_{max}})\right) \tag{5.12}$$

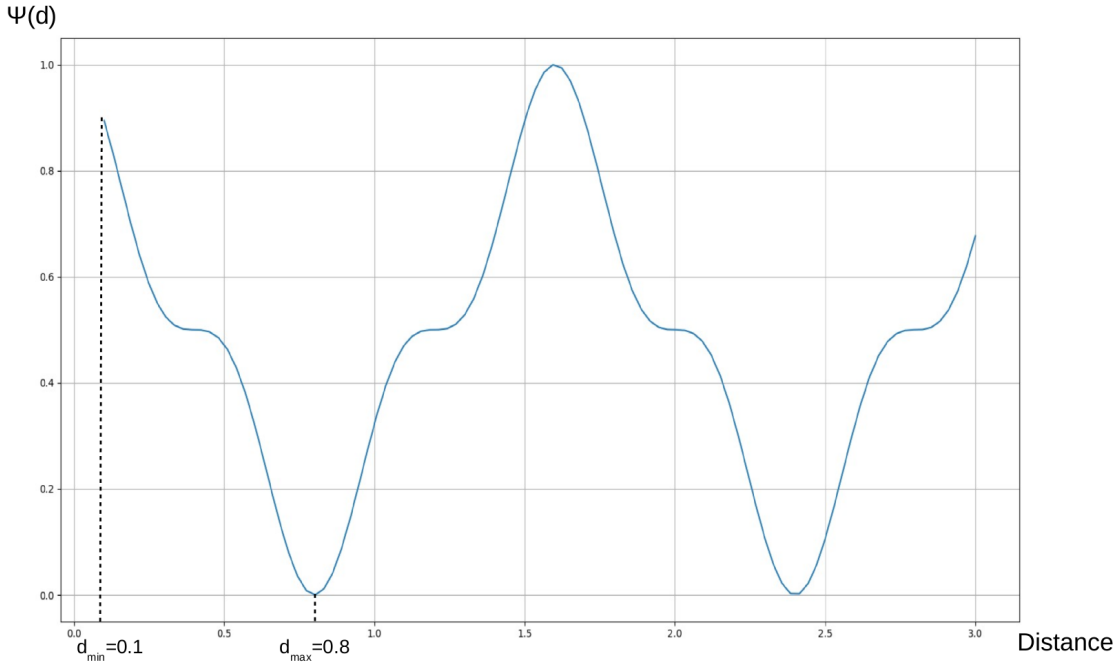


FIGURE 5.17: Courbe du facteur de régularisation en fonction de la distance au cortex avec une valeur de $d_{min} = 0.1mm$ et une valeur de $d_{max} = 0.8mm$. Si la distance est supérieure à d_{max} ou inférieure à d_{min}, ce coefficient de régularisation vaut 0.

où d_{moyen} est la moyenne entre les distances au cortex des extrémités des deux spins de la potentielle connexion. L'équation 5.6 peut s'écrire alors comme l'indique l'équation 5.13 ci-dessous :

$$U_{int}(c_{i,j}) = f(d)\left(\frac{||x_i + \alpha_i l_i \mathbf{n}_i - \overline{x}||^2}{l_i^2} + \frac{||x_j + \alpha_j l_j \mathbf{n}_j - \overline{x}||^2}{l_j^2} - \frac{(L_i + L_j)}{2}\right) \tag{5.13}$$

Si la distance au cortex d est trop petite par rapport à la distance minimale imposée, on s'assure ainsi que le spin considéré ne puisse pas établir une connexion qui engendrerait un faux-positif. Si la distance au cortex d est trop grande par rapport à la distance maximale imposée, le potentiel d'interaction du spin très distant du cortex se simplifie et revient au potentiel de l'équation 5.6. Il sera minimum pour des spins ayant les extrémités les plus proches possibles et la même orientation (*ie* contrainte de faible courbure). En revanche, à l'approche de la surface corticale, la fonction de mélange compense la valeur plus forte du terme géométrique de droite dans l'équation 5.13, permettant ainsi à la proposition de connexion d'être acceptée (suivant le calcul du rapport de Green) et aux spins de pouvoir se courber pour se connecter, notamment aux murs des gyri.

5.6.1.5 Processus d'optimisation

La première étape du processus d'optimisation réside dans le choix aléatoire du spin concerné par la proposition de modification. Ce tirage aléatoire dépend de la taille des différents conteneurs dans lesquels les spins sont stockés :

- l'ensemble des spins isolés (S_i)
- l'ensemble des spins qui sont attachés d'un côté (S_{1c})
- l'ensemble des spins qui sont attachés des côtés (S_{2c})

On choisit préférentiellement les spins isolés dans un premier temps tout en étudiant la stabilité des spins qui ne sont attachés que d'un côté. En effet, les spins isolés présent initialement vont se connecter et changer de conteneur avant d'être potentiellement sélectionnés. Leur nombre va ainsi décroître rapidement tandis que celui des spins attachés d'un côté va croître du même nombre de spins. Le conteneur des spins attachés des deux côtés ne se remplit que lorsqu'un spin attaché d'un seul côté est sélectionné de nouveau. Le nombre de spins contenus dans S_{1c} détermine donc l'avancée de l'algorithme. Dès que le nombre de spins attachés d'un seul côté se stabilise (*ie* que la déviation standard de la différence entre leur nombre à l'itération courante et leur nombre à l'itération précédente est inférieur à un seuil fixé préalablement), le spin candidat est choisi au sein des trois ensembles S_i, S_{1c} et S_{2c}. En effet, à ce moment donné, les spins restants dans l'ensemble S_{1c} sont majoritairement des spins positionnés en bordure du domaine de propagation et ne pourront plus effectuer de connexion. On peut voir l'évolution typique du nombre de spins appartenant à l'ensemble S_{1c} en figure 5.18 ainsi que la courbe de déviation standard permettant de détecter la stabilité de la taille de l'ensemble.

Après sélection du spin candidat et afin d'accélérer la convergence de l'algorithme, un scénario spécifique est proposé en fonction du type de spin sélectionné et en fonction de l'avancée de l'optimisation. En effet, certaines propositions ne sont possibles que sur un type de spin particulier (par exemple, il est impossible de faire un "optimal move" sur un spin isolé). Si le spin choisi est isolé et que l'on est au début de l'optimisation, on ne propose que des connexions pour favoriser la création de fibres. Puis, au fur et à mesure des itérations, toujours pour les spins isolés, on relâche la contrainte sur l'unicité de la proposition de connexion et on autorise celles de mouvement aléatoire ("random motion") et de destruction ("death"). En fin d'optimisation, on choisit aléatoirement entre ces trois propositions, sachant que les spins isolés restant sont probablement ceux qui sont trop proches du cortex pour être connectés et seront donc détruits. Si le spin choisi est attaché d'un seul côté, on choisit préférentiellement la proposition de connexion

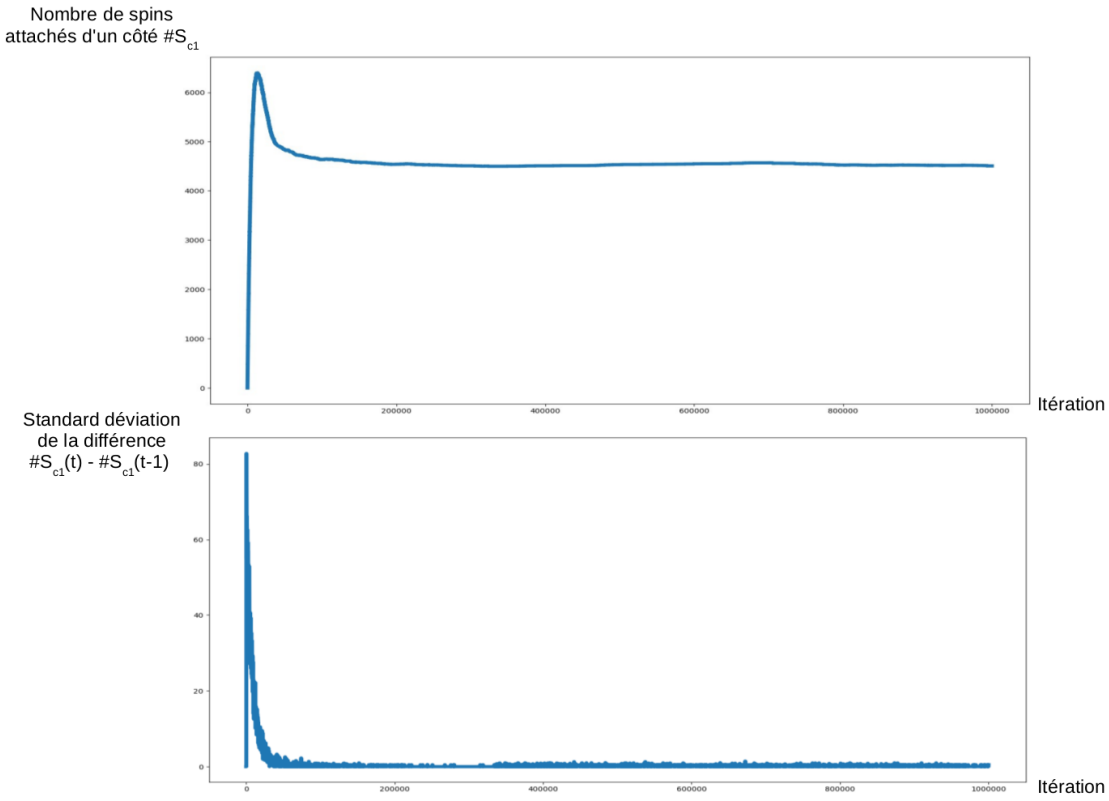


FIGURE 5.18: Schéma simplifié du diagramme UML de l'ensemble logiciel représentant l'algorithme de tractographie globale et l'interface graphique associée. La partie tractographie globale interagit avec le *Viewer* via une classe contenant les spins et leurs connexions afin de permettre leur affichage et leur modification éventuelle au cours de l'optimisation.

au départ, puis on relâche cette contrainte afin de laisser potentiellement des propositions de mouvements aléatoires s'opérer, avant de l'imposer de nouveau en fin d'optimisation. Enfin, si le spin est connecté des deux côtés, on associe des probabilités aux propositions de mouvement aléatoire (10%), de mouvement optimal (30%) et de connexion (60%). Les arbres décisionnels pour chaque type de spin de la sélection de la proposition de modification sont présentés en figure 5.19.

L'optimisation de la configuration globale des spins a été faite avec un algorithme de Metropolis-Hastings avec un scénario de modification spécifique construit pour évoluer au cours du processus d'optimisation. Les différentes propositions sont :

- **La création d'une connexion** qui consiste à lier deux spins par leur extrémité dans le domaine de propagation afin de former une portion de fibre.
- **La création d'un spin et d'une connexion** qui consiste à prolonger un spin potentiellement connecté d'un côté mais se terminant dans la matière blanche afin d'arriver progressivement à la fin du domaine de propagation. Au contraire de la proposition de création faite dans Reisert et al. [2011], de par le caractère génératif

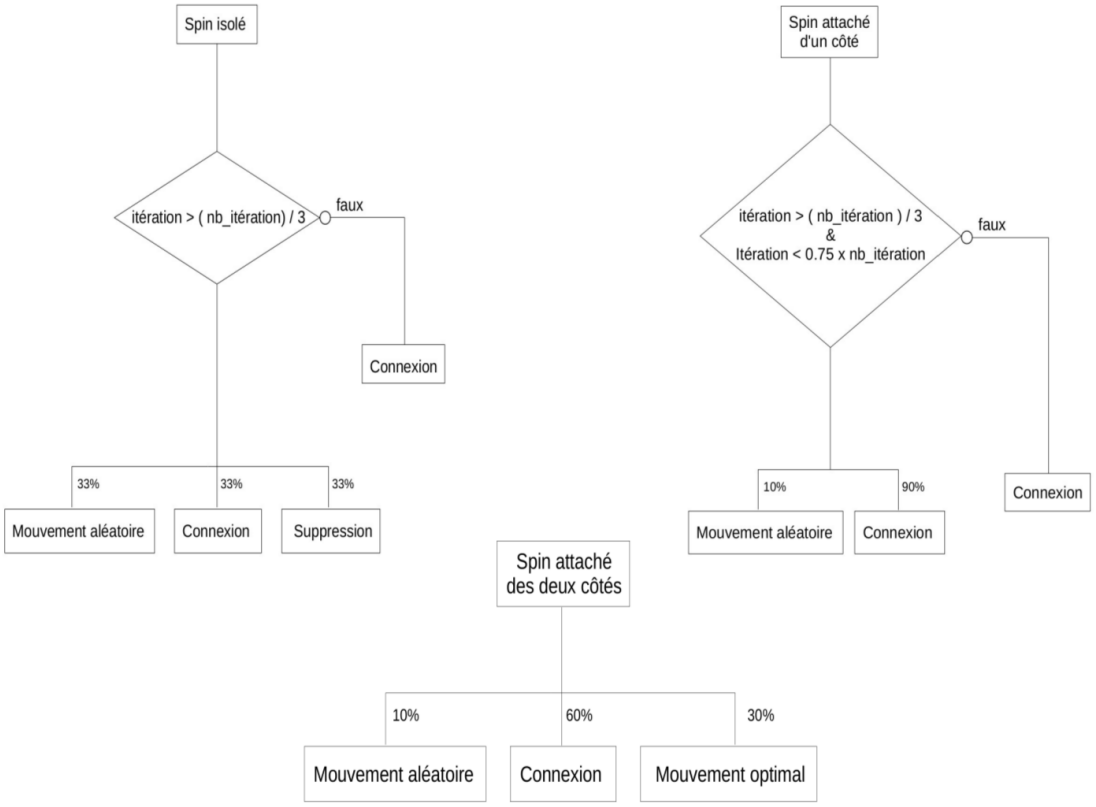


FIGURE 5.19: Arbres décisionnels du choix de la modification pour chaque type de spin. Dans le cas du spin isolé, on opère une majorité de connexions jusqu'à un certain seuil (le tiers du nombre d'itérations totales) à partir duquel on relâche la contrainte et on tire aléatoirement entre les trois propositions de connexion, mouvement aléatoire et suppression. Dans le cas du spin attaché d'un seul côté, on effectue également une majorité de connexion au début, puis on laisse ensuite une probabilité de 0.1 de choisir un mouvement aléatoire avant d'imposer de nouveau les connexions. Dans le cas du spin attaché des deux côtés, on tire aléatoirement entre la proposition de mouvement aléatoire, de connexion et de mouvement optimal avec des probabilités respectives de 0.1, 0.6 et 0.3.

de leur algorithme, la création d'un spin n'est pas aléatoire et empêche l'existence de fibres anatomiquement incohérentes car se terminant prématurément dans la matière blanche. Cette proposition ne se fait que si le spin sélectionné n'a pas trouvé de potentiels voisins dans son voisinage.

- **Le mouvement optimal d'une clique de spins** où la clique correspond au spin sélectionné plus quelques spins voisins connectés. Contrairement à la définition proposée dans Reisert et al. [2011] qui peut conduire à des phénomènes d'oscillation des fibres si le chemin énergétique est trop court, notre proposition modifie la position et l'orientation du spin dans cette clique qui minimisera la tortuosité de ladite clique. On se base alors sur l'équation 5.7 si le spin sélectionné n'est connecté qu'à une extrémité et sur l'équation 5.8 s'il possède déjà deux connexions.

- **Le mouvement aléatoire d'un spin glass** qui consiste à sélectionner un spin glass et à calculer une nouvelle position et une nouvelle orientation basées sur les précédentes avec une amplitude de déplacement d'un dixième de la longueur du spin et d'amplitude l'angle d'ouverture du cône défini plus haut.
- **La suppression d'un spin glass isolé** qui consiste dans le calcul de l'apport de la suppression de l'énergie d'attache aux données liée à ce spin.

Pour chaque proposition, l'acceptation de la modification est décidée en calculant le rapport de Green ("Green ratio") variable d'une proposition à l'autre. Pour la proposition de connexion, on calcule la validation de la proposition avec l'équation 5.14 :

$$GR = exp(-\frac{\Delta E_{int}}{T_{int}} - \frac{\Delta E_{ext}}{T_{ext}}) \tag{5.14}$$

où ΔE_{int} et ΔE_{ext} sont respectivement les variations d'énergie interne et externe entre l'état avec la prise en compte de la modification et l'état précédent, T_{int} est la température interne et T_{ext} la température externe.

Pour une connexion simple, comme le nombre de spins reste inchangé, la variation d'énergie externe est nulle ce qui annule le deuxième terme de l'équation 5.14 qui ne dépend alors plus que de la variation de l'énergie interne. Dans le cas d'une création-connexion, on garde l'équation précédente car il faut comptabiliser l'ajout de l'énergie externe du spin nouvellement créé. Dans le cas des mouvements aléatoires et optimaux, les variations d'énergies interne et externe ne sont pas nulles étant donné que la position et l'orientation du spin considéré auront forcément été modifiées et l'on utilise donc la même équation que pour la connexion simple (équation 5.14). Enfin, dans le cas de la proposition de suppression d'un spin ("death"), il n'y a pas de variation d'énergie interne car le spin est nécessairement isolé, on utilise alors l'équation 5.15 ci-dessous :

$$GR = \frac{\sqrt{P_{min}P_{max}}V_cS_d}{N} \times exp(-\frac{\Delta E_{ext}}{T_{ext}}) \tag{5.15}$$

où N est le nombre de voxels, V_c est le nombre initial de graine par voxel, P_{min} et P_{max} sont respectivement les probabilités minimale et maximale globales de la fonction de distribution des orientations et S_d la densité de spin par voxel fixée en entrée. Ce facteur de régularisation a été défini empiriquement pour compenser l'acceptation systématique de la proposition de suppression en son absence. En effet, la proposition supprimant un spin détruit son énergie externe qui, étant positive, rend le rapport de Green obligatoirement plus grand que 1.0 ce qui pourrait entraîner une diminution trop importante du nombre de spins.

5.6.1.6 Design logiciel

Le processus d'optimisation décrit ci-dessus a été développé logiciellement en C++ avec une interface graphique réalisée en OpenGL. Le schéma simplifié du diagramme UML des classes les plus importantes et leurs interactions est représenté en figure 5.20.

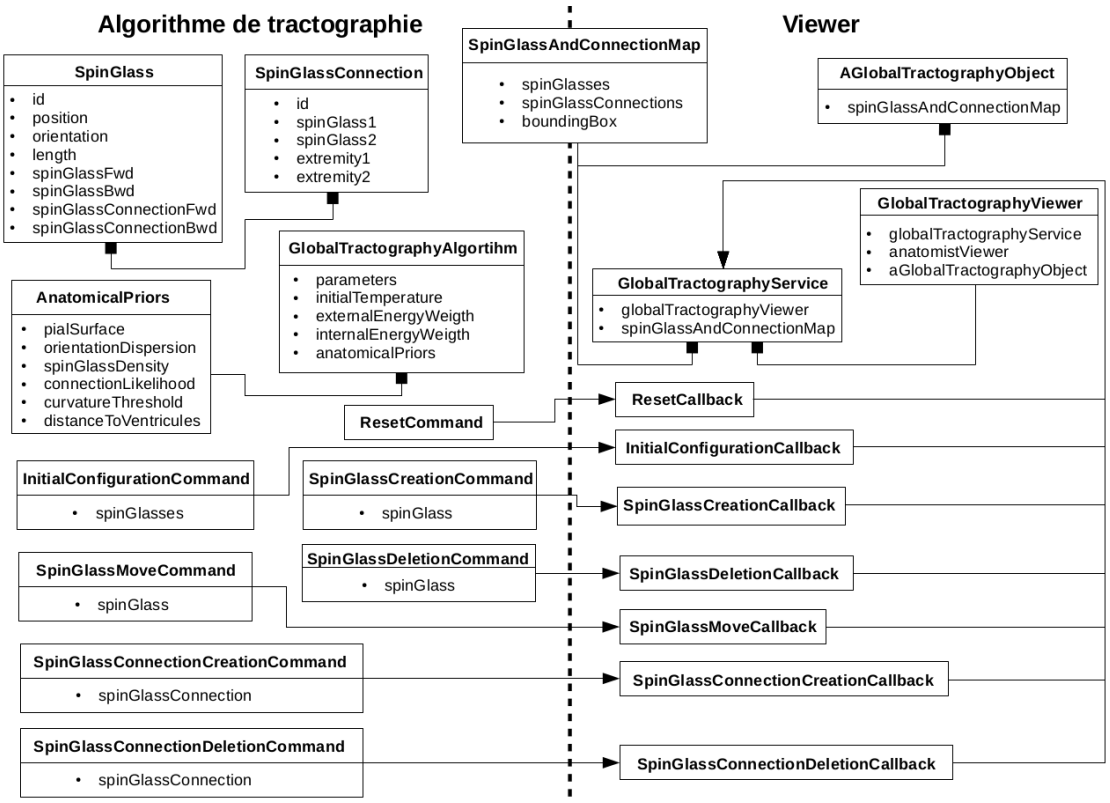


FIGURE 5.20: Schéma simplifié du diagramme UML de l'ensemble logiciel représentant l'algorithme de tractograhie globale et l'interface graphique associée. La partie tractographie globale interagit avec le *Viewer* via une classe contenant les spins et leurs connexions afin de permettre leur affichage et leur modification éventuelle au cours de l'optimisation.

La classe "SpinGlass" contient l'identité du spin (stockée sous la forme d'un entier non signé), sa position, son orientation, sa longueur, les spins potentiels avec lesquels il a établit une connexion et ses potentielles connexions. Cette classe interagit essentiellement avec la classe "SpinGlassConnection" qui est définie par une identité (comme le spin glass) et deux spins et leur extrémité associée impliquée dans la connexion. La classe qui gère l'ensemble de l'algorithme ("GlobalTractographyAlgorithm") connaît les paramètres d'entrée (le nombre d'itération, les longueurs minimale et maximale de la fibre reconstruite... qui seront détaillés dans le paragraphe suivant), ainsi qu'une instance de la classe "AnatomicalPriors", représentant les *a priori* anatomiques, qui se définit par la surface corticale ("pialSurface"), le volume de dispersion angulaire ("orientationDispersion"), le volume de densité de spins ("spinGlassDensity"), le volume des angles de courbure ("curvatureThreshold") et la carte des distances aux ventricules

("distanceToVentricules"). Les autres classes du côté de l'algorithme représentées en figure 5.20 servent à interagir avec le *Viewer* : elles sont toutes là pour communiquer des informations plus au *Viewer*. Par exemple, la classe "SpinGlassCreationCommand" transmet les informations du verre de spin considéré qui sont réceptionnées dans la classe "SpinGlassCreationCallback" afin de mettre à jour le rendu graphique au niveau du *Viewer*. La classe "GlobalTractographyService" régule les informations arrivant de l'algorithme, remplit une instance de la classe "SpinGlassAndConnectionMap", contenant tous les spins et les connexions présents dans le *Viewer*, et met à jour celui-ci via des événements OpenGL associés à chaque modification (création de spin, destruction de spin, création de connexion, destruction de connexion, déplacement de spin...). Ce développement logiciel a été pensé le plus souple et générique possible pour permettre l'intégration future d'autres *a priori* anatomiques, et afin de diminuer au mieux le temps de calcul (cf 5.6.2.7).

5.6.1.7 Un résumé des paramètres à régler

La méthode de tractographie globale développée nécessite le réglage d'un certain nombre de paramètres d'entrée qui sont détaillés ici et dont l'influence sur les résultats en fonction de leur variation sera étudiée en section 5.6.2.5.

- Le nombre de graines par voxel permettant lors de l'initialisation d'imposer un certain nombre de spins par voxel caractérisé par une puissance de 3 (1, 8, 27...).
- La longueur minimale de la fibre reconstruite dépendant de la résolution spatiale du domaine de propagation afin de supprimer les fibres trop courtes correspondant généralement à des faux-positif (fibre créée mais rapidement avortée).
- La longueur maximale de la fibre reconstruite généralement de l'ordre de $200mm$ afin de supprimer les fibres trop longues et éviter toute circularité du processus de création.
- Le nombre d'itérations à adapter en fonction de la taille du domaine de propagation et du nombre de spins considérés.
- La température de Gibbs utilisée dans l'échantillonneur pour sélectionner l'orientation de la dODF lors de la création ou de la création-connexion.
- La température externe initiale correspondant à l'énergie externe restant constante le long de l'optimisation.
- La température interne initiale correspondant à l'énergie interne.

- La température interne finale correspondant à l'énergie interne finale permettant avec la précédente de calculer le coefficient de décroissance exponentielle caractéristique du recuit simulé.
- Le poids externe pondérant l'énergie externe ajusté empiriquement qui a besoin d'être adapté en fonction des données de diffusion à analyser.
- Le poids interne pondérant l'énergie interne ajusté empiriquement qui a besoin d'être adapté en fonction des données de diffusion à analyser.
- La taille de la clique dans la proposition de mouvement optimal permettant de choisir le spin parmi l'ensemble de spins voisins du spin initialement sélectionné.
- La densité de spin par voxel permettant de calculer le terme de régularisation dans l'expression du rapport de Green pour la proposition de destruction d'un spin.
- La vraisemblance de connexion par défaut qui intervient dans les équations 5.6 et 5.13 pour réguler le potentiel d'interaction.
- L'angle de courbure définissant un cône autour de l'orientation principale de diffusion de la dODF au sein duquel sera sélectionnée une orientation lors de la création d'un spin. Il sert également dans la proposition de mouvement aléatoire pour définir la variation angulaire de l'orientation du spin autorisée.
- La distance au cortex maximum autorisée dans laquelle les connexions avec plus forte courbure peuvent se produire.

Une des plus grandes difficultés fut donc de régler empiriquement l'ensemble de ces paramètres de façon optimale et évaluer l'impact de la variation de chacun sur le résultat de la tractographie. Cette méthodologie sera présentée plus en détails dans le paragraphe 5.6.2.5.

5.6.2 Évaluation de l'algorithme sur un fantôme numérique

5.6.2.1 Description du fantôme numérique

Afin de pouvoir tester notre algorithme et vérifier son comportement, nous avons réalisé un fantôme numérique doté d'une résolution de $1mm$ isotrope simulant un croisement à $90°$ de deux faisceaux de fibres homogènes. Les branches de ce croisement, pouvant être interprétées comme des gyri, nous ont permis de tester les comportements des spins à l'approche de ces surfaces comme s'il s'agissait de la surface piale d'un cerveau humain. Un mélange gaussien de tenseurs fut utilisé pour la modélisation du signal pondéré en

diffusion ($S_0 = 4096$) avec à un échantillonnage sphérique single-shell de l'espace q à b de $1500s/mm^2$ le long de 60 directions uniformément réparties sur la sphère comme illustré sur la figure 5.21. Les trois tenseurs construits sont explicités par l'équation 5.16 avec $\lambda_1 = 1.7e-9m^2/s$, $\lambda_2 = 0.2e-9m^2/s$, $\lambda_3 = 0.2e-9m^2/s$ et $\lambda = \frac{\lambda_1+\lambda_2+\lambda_3}{3}$ choisis pour refléter les valeurs trouvées classiquement dans la substance blanche cérébrale.

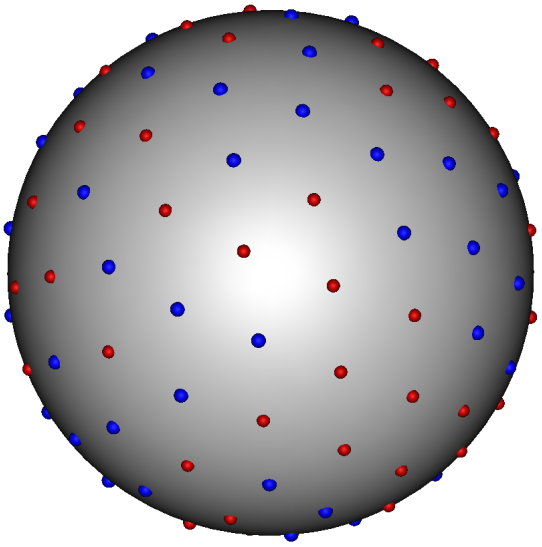


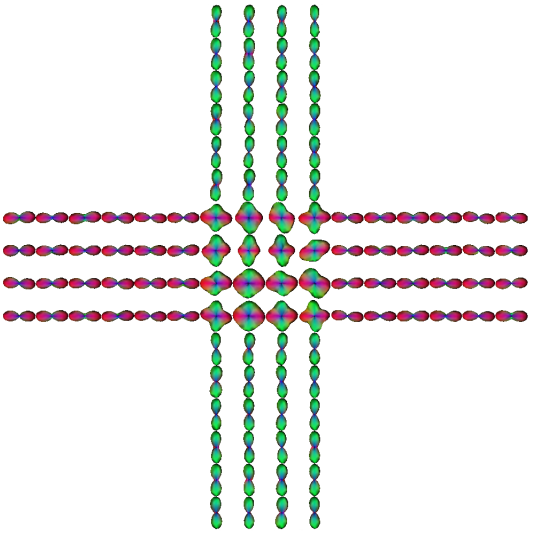
FIGURE 5.21: Échantillonnage uniforme de l'espace q pour le fantôme numérique avec une valeur de b de $1500s/mm^2$: en bleu les échantillons acquis sur la sphère et en rouge l'ensemble de leurs symétriques permettant de juger de l'uniformité de l'échantillonnage.

$$D = \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} \quad D_1 = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \quad D_2 = \begin{bmatrix} \lambda_2 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_1 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \tag{5.16}$$

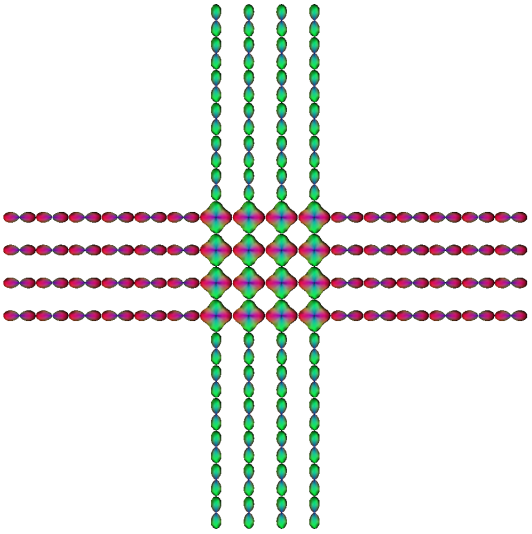
Un bruit ricien a également été ajouté pour modéliser des données plus réalistes (ciblant un SNR de 8 environ correspondant au niveau standard de SNR observé sur un imageur classique à 3T pour une résolution de $1.5mm$) permettant de tester la robustesse au bruit de l'algorithme de tractographie développé. Les ODFs reconstruites avec et sans bruit sont illustrées figure 5.22.

Pour les *a priori* anatomiques, une surface basée sur le masque de propagation fut générée à l'aide de la commande *AimsMesh* pour collecter la surface piale. Cette surface est présentée en figure 5.23.

Une région correspondant au centre du croisement a été dessinée pour représenter les ventricules et pour permettre le calcul d'une carte de distances depuis n'importe quel point du domaine de propagation. De plus, une carte de dispersion angulaire a été élaborée pour faire varier les indices de dispersion angulaire aux différentes surfaces des



(A) Carte des ODF avec ajout de bruit ricien associée au croisement à 90°



(B) Carte des ODF sans bruit associée au croisement à 90°

FIGURE 5.22: À gauche : carte des ODFs avec ajout de bruit ricien pour obtenir un SNR de 8 environ. À droite : carte des ODFs sans bruit. Au sein des branches, les ODFs reconstruites dans les deux cas sont similaires car l'anisotropie est élevée tandis qu'au centre du croisement les formes sont plus variables dans le cas d'ajout de bruit, respectant plus les configurations complexes rencontrées dans la réalité anatomique cérébrale.

branches (de 0 pour la partie haute de la branche gauche à 1 pour la partie basse de la branche gauche par pas de 0.125 dans le sens horaire) afin de pouvoir observer l'effet de la régularisation des orientations des spins en fonction de la dispersion angulaire à l'approche de la surface piale. Ces cartes sont illustrées en figure 5.24.

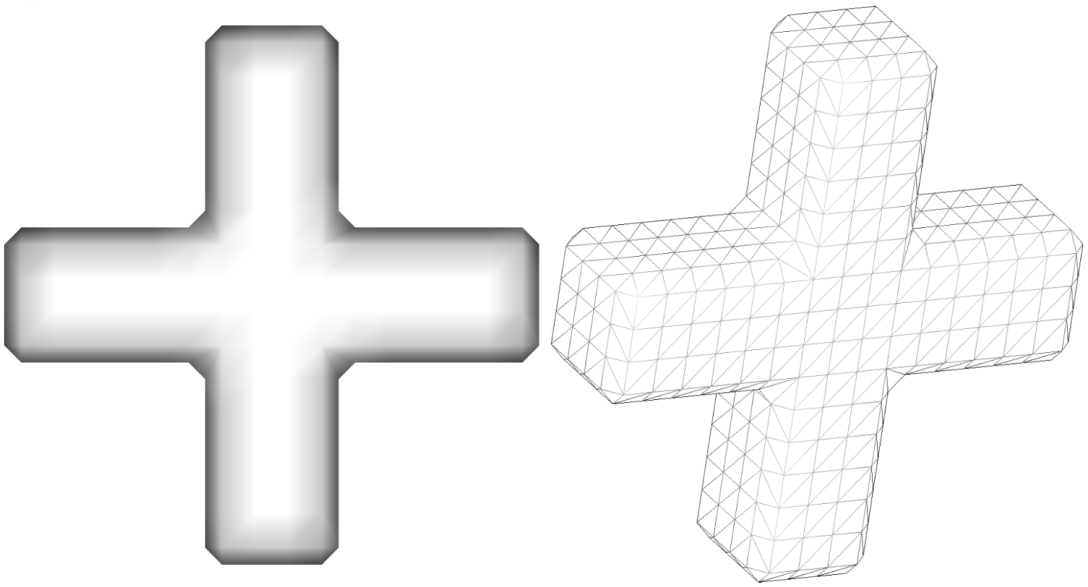


FIGURE 5.23: Surface associée au croisement à 90° pour imiter la surface piale, générée avec la commande *AimsMesh*.

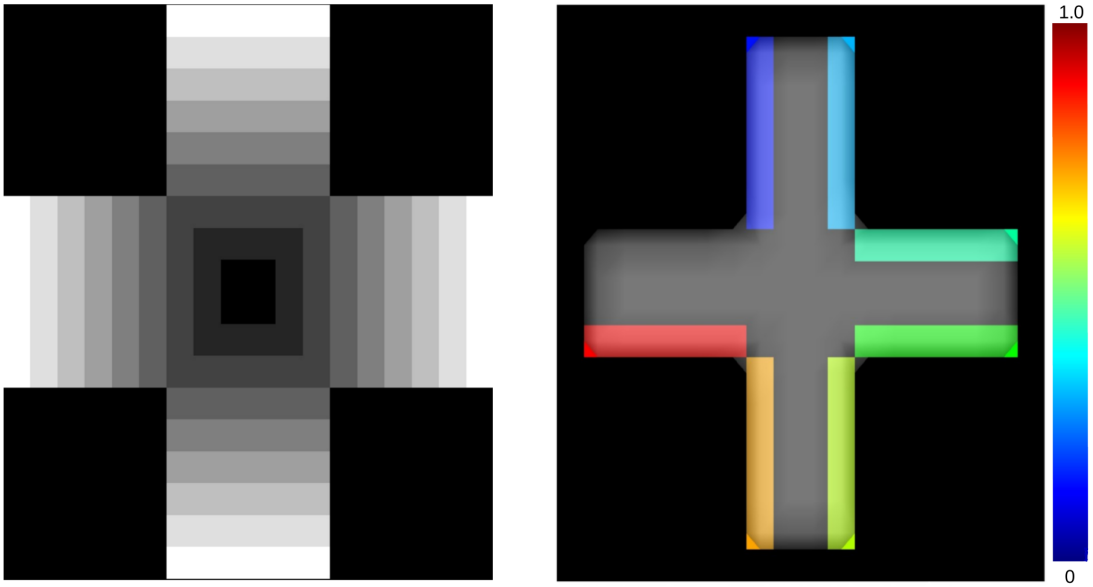


FIGURE 5.24: À gauche : carte de distance au centre du croisement (simulant les ventricules). À droite : carte de dispersion angulaire simulée avec des valeurs d'index de dispersion angulaire variant de 0 (en haut de la branche gauche) à 1 (en bas de la branche gauche) par pas de 0.125 pour que chaque surface des branches possède une valeur différente d'ODI.

5.6.2.2 Résultats de tractographie sans *a priori* anatomique

La méthode de tractographie globale fut appliquée aux données simulées en utilisant le modèle analytique du q-ball (Descoteaux et al. [2007]) en utilisant un ordre maximum 6 des harmoniques sphériques et un facteur de régularisation de Laplace-Beltrami de 0.006. Les paramètres choisis empiriquement pour la tractographie globale sans *a priori* sur le fantôme simulé du croisement de fibres à 90° sont :

- 27 graines par voxel,
- Des longueurs minimale et maximale de fibres reconstruites respectivement égales à $0.5mm$ et $50mm$
- Un nombre d'itération de 5000000 (ce qui est trop important dans ce cas particulier mais nous voulions garder les mêmes paramètres avec et sans *a priori* anatomiques pour comparaison),
- Une température de Gibbs de 0.015,
- Des températures initiales externes et internes égales à 1.0° et une température finale interne de 0.001°,
- Un poids externe de 1.0 et un poids interne de 30.0,
- Une taille de la clique dans la proposition de mouvement optimal de 10 voisins,
- Une densité de spin par voxel égale à 27 (*ie* égale au nombre de spins par voxel dans la configuration initiale),
- Une vraisemblance de connexion par défaut égale à 0.5, empruntée à Reisert et al. [2011],
- Un angle de courbure de 15.0°,
- Une distance au cortex maximum autorisée de $0.8mm$.

À la résolution du croisement simulé de $1mm$ isotrope, un seul spin par voxel (*ie* une seule graine) ne permet pas de représenter toute la connectivité du système. Nous avons donc privilégié 27 graines par voxel tout en gardant à l'esprit que plus cette valeur est grande, plus le nombre d'itérations nécessaire pour reconstruire la connectivité sera important. La densité de spin est directement liée à la valeur du paramètre précédent et contribue à l'acceptation de la proposition de suppression donc nous l'avons réglée égale à la valeur du nombre de graines initiales par voxel. Un autre réglage important fut les longueurs minimale et maximale qui influent directement sur le rendu des fibres

reconstruites. En effet, trop diminuer la borne inférieure fera apparaître toutes les fibres trop courtes artéfactuelles reconstruites tandis que trop l'augmenter supprimera toutes les fibres courtes qui se connectent aux surfaces. De la même façon, trop augmenter la borne supérieure peut faire apparaître des faux-positifs (en l'occurrence, les fibres sont faites pour ne pas être trop longues) et trop la diminuer fera disparaître certaines fibres reconstruites. Un compromis est donc nécessaire entre ces deux bornes en fonction notamment de la longueur du spin, donc de la résolution des données pondérées en diffusion et de celle du masque de propagation, pour reconstruire de façon optimale le tractogramme. La température de Gibbs quant à elle permet de tirer aléatoirement, parmi les spins présents dans la sphère de voisinage du spin considéré et selon un certain critère lié à l'énergie de connexion, le spin avec lequel il est préférable de se connecter. Les températures pour les énergies font varier la phase initiale, dite "burning phase", où les modifications sont majoritairement acceptées. Il a donc fallu régler ces températures par un compromis entre liberté laissée au modèle initialement et rapidité de convergence souhaitée. La vraisemblance de connexion permet de régler la facilité avec laquelle les fibres vont se connecter mais reste constante dans notre algorithme étant donné que nous avons introduit les *a priori* anatomiques pour réguler la connexion des fibres courbées proches du cortex. L'augmenter entraînerait des connexions illicites surtout à l'abord des surfaces lorsque les fibres se courbent (notamment des fibres avec des spins issus des surfaces se reconnectant presque directement à cette même surface) alors que la diminuer pénaliserait l'établissement de connexion. L'angle de courbure quant à lui régit l'amplitude angulaire de recherche des orientations locales du processus de diffusion et contrôle également la variation avec laquelle l'orientation peut varier lors de la proposition d'un mouvement aléatoire. Une valeur trop élevée pour cet angle engendrerait donc des possibilités de connexion plus variées mais également des mouvements plus amples, sortant ainsi du cadre optimal alors que des valeurs trop faibles provoqueraient des créations de spins calibrées essentiellement sur l'orientation du spin pour lequel la création est invoquée, empêchant ainsi les courbures voulues à l'approche du cortex. Enfin, la taille de la clique est utilisée lors de la proposition de mouvement optimal pour principalement éviter des phénomènes d'oscillation liés à un chemin énergétique trop court. Elle permet ainsi de contrôler, via la tortuosité de la fibre dans lequel le spin choisi évolue, un choix optimal du spin à optimiser au sein de cette clique. Si on la diminue trop (par exemple imposée à 1), on ne sélectionnera que le spin choisi initialement pour le mouvement optimal et cela pourra engendre les oscillations mentionnées. Si cette valeur est trop grande, le temps de calcul en sera allongé et les mouvements optimaux seront moins fréquemment acceptés.

Chaque paramètre a donc nécessité un calibrage précis afin d'arriver à la configuration finale la plus optimale que puisse proposer l'algorithme en l'état. Plusieurs paramètres ont

été présentés dans ce paragraphe mais une étude détaillée de l'influence des paramètres essentiels au bon fonctionnement de l'algorithme sera présentée dans le paragraphe 5.6.2.5. On peut observer le résultat des fibres reconstruites avec cette méthode sans *a priori* anatomiques visualisé dans Anatomist en figure 5.25 et dans le *Viewer* dédié en figure 5.26.

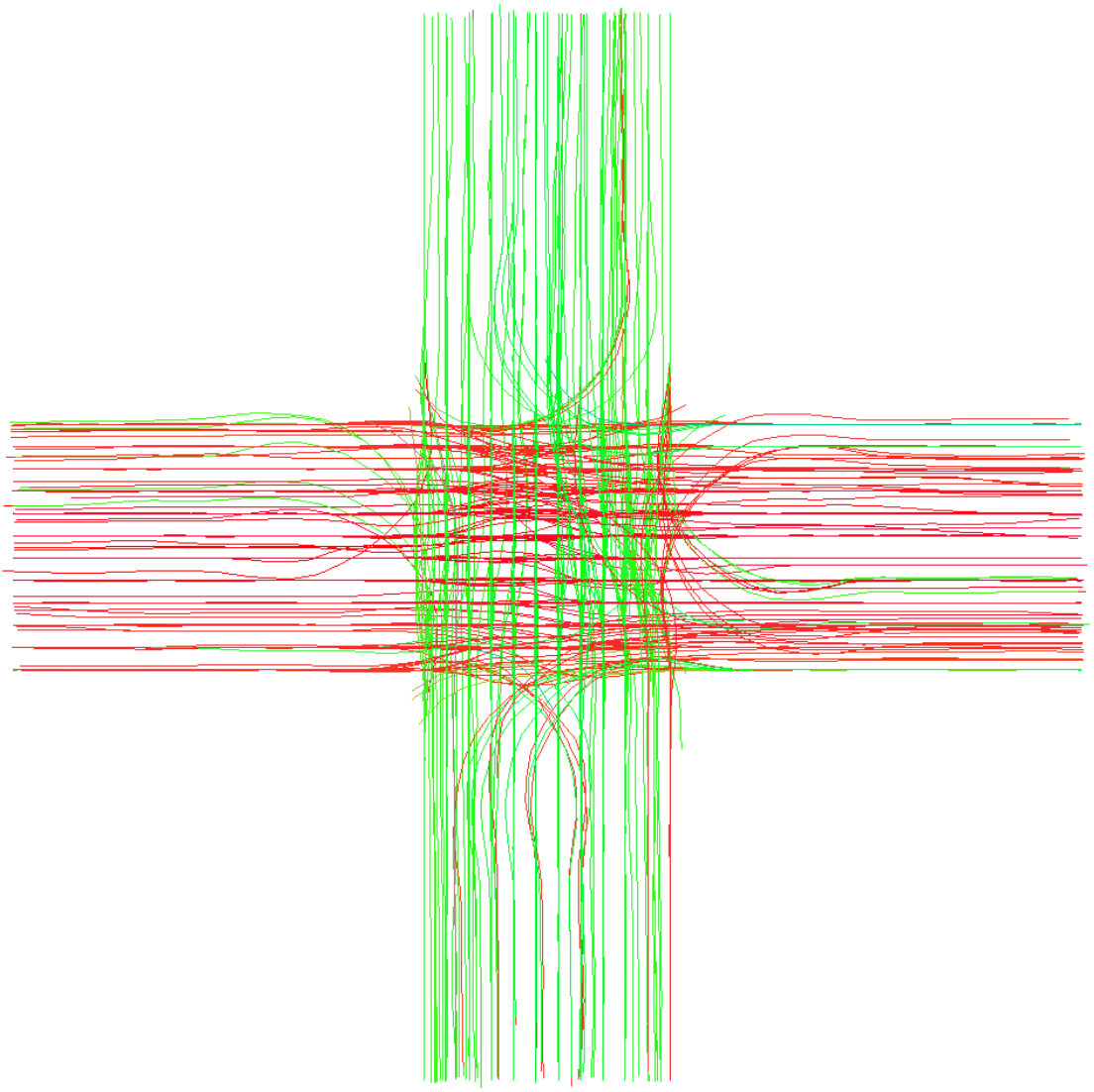


FIGURE 5.25: Représentation en coupe axiale des fibres reconstruites avec la méthode sur le fantôme sans les *a priori* anatomiques. Les spins se connectent de façon majoritairement rectiligne en suivant le chemin énergétique guidé par le compromis entre l'attache aux données et l'énergie de connexion. Le croisement est ainsi traversé par les deux faisceaux homogènes de fibres. Sans *a priori*, aucune fibre connectée aux murs des branches ne sont reconstruites et on se retrouve avec une tractographie globale classique affichant cependant des fibres tournant à 90° lors de leur arrivée dans le croisement à cause des effets de bord inhérents au modèle de croisement proposé.

On peut observer les courbes d'évolution des énergies associées au système en figure 5.27.

L'énergie interne décroît très rapidement au départ quand il y a une majorité de connexions qui sont créées, puis la pente s'adoucit lorsque d'autres propositions sont sélectionnées, avant de se stabiliser dès que les spins isolés sont tous connectés aux environs du million d'itérations. L'énergie externe évolue de manière inverse en augmentant très fortement au départ avec la création de tous les spins pour traverser le croisement puis se stabilise

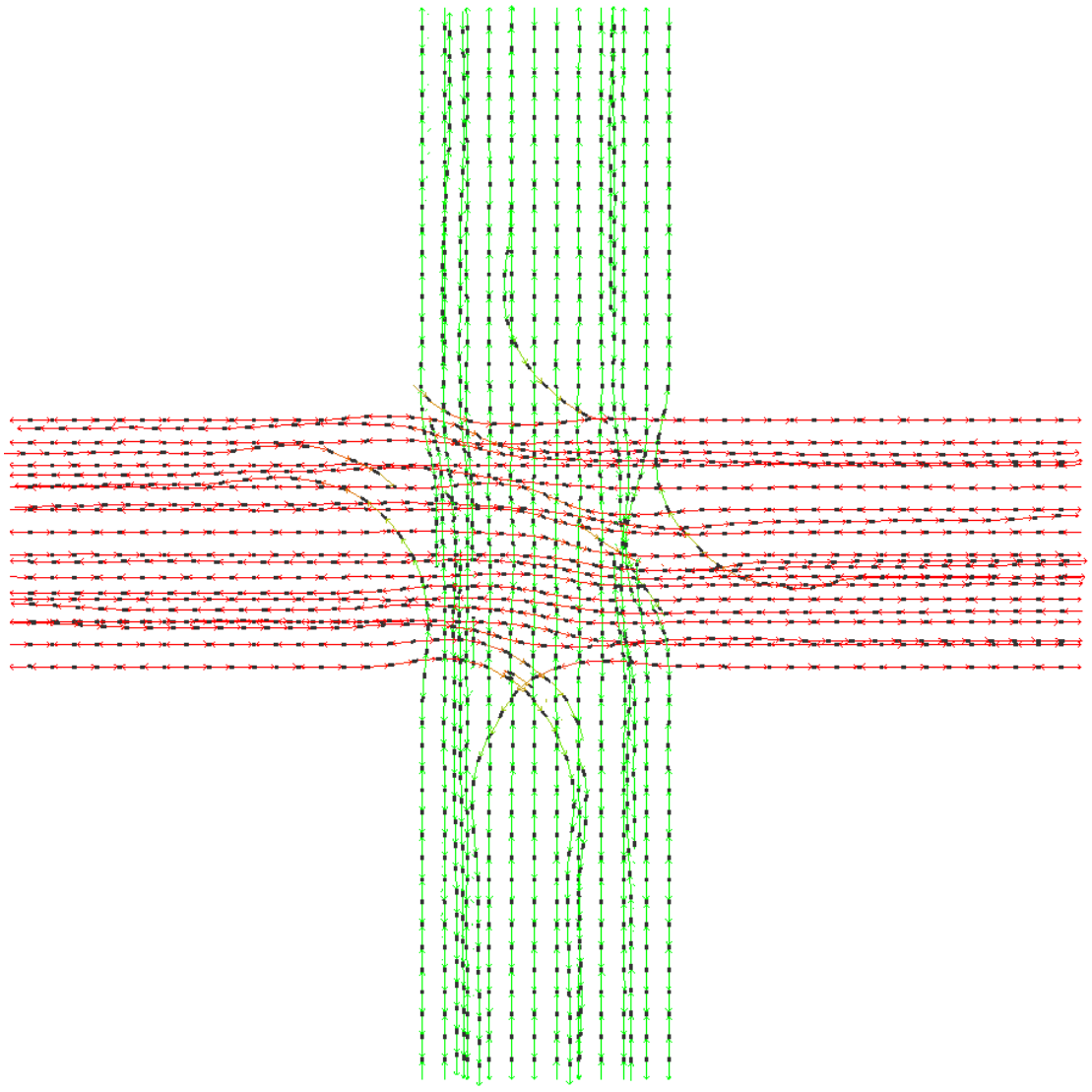


FIGURE 5.26: Représentation dans le *Viewer* sur une coupe des fibres reconstruites avec la méthode sur le fantôme sans les *a priori* anatomiques. Les spins se connectent de façon majoritairement rectiligne en suivant le chemin énergétique guidé par le compromis entre l'attache aux données et l'énergie de connexion. Les couleurs correspondent aux orientations des spins et les connexions entre eux sont représentées en noir. Le croisement est ainsi traversé par les deux faisceaux homogènes de fibres. Sans *a priori*, aucune fibre connectée aux murs des branches ne sont reconstruites et on se retrouve avec une tractographie globale classique affichant cependant des fibres tournant à 90° lors de leur arrivée dans le croisement à cause des effets de bord inhérents au modèle de croisement proposé.

au même instant que l'énergie interne. Quant à l'énergie globale, elle diminue en suivant la courbe d'énergie interne et se stabilise une fois que tous les spins sont connectés, que plus aucune connexion ne peut être effectuée et que tous les spins isolés ont été supprimés.

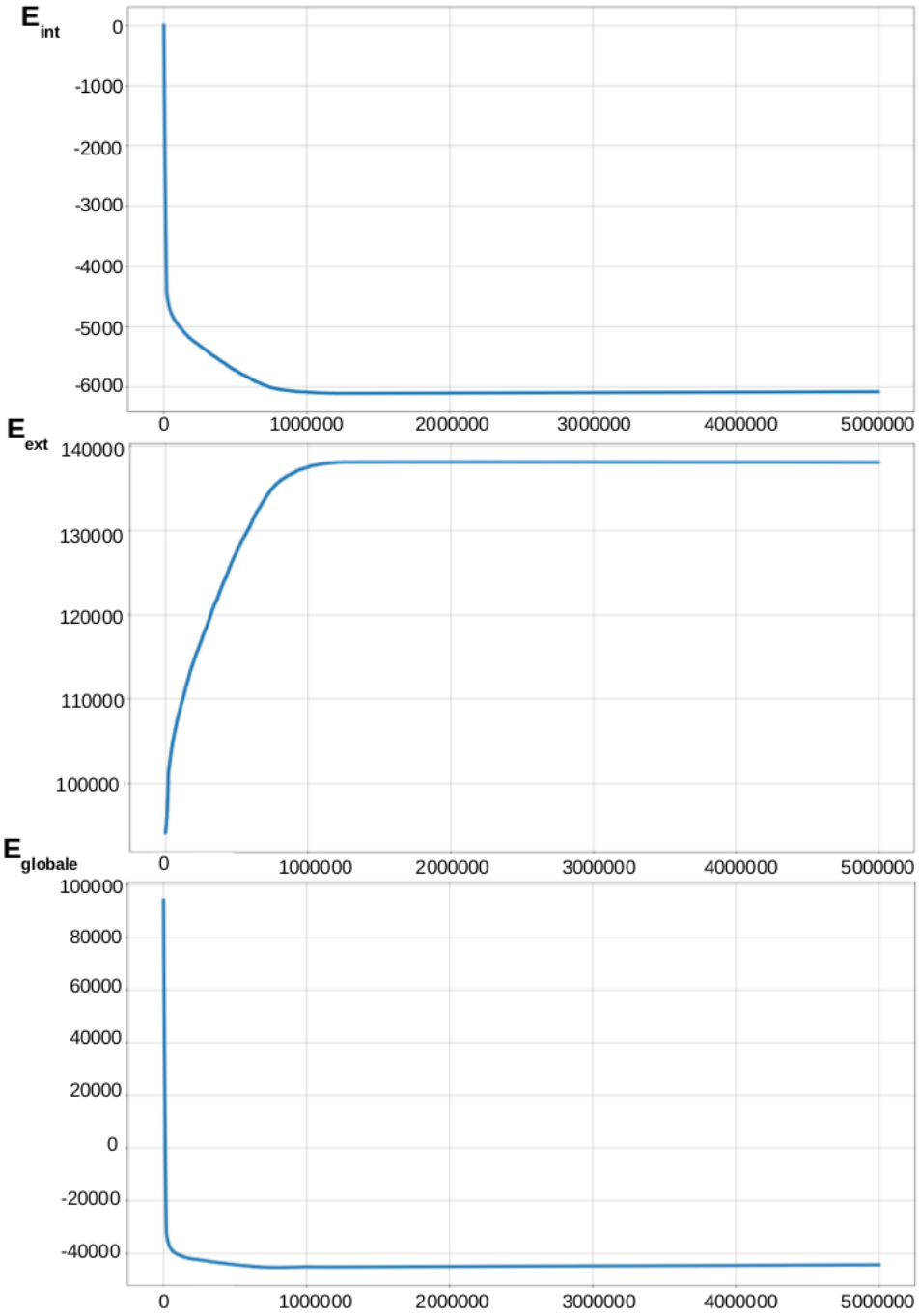


FIGURE 5.27: Évolutions des énergies interne (en haut), externe (au milieu) et globale (en bas) en fonction de l'itération évaluée sur le fantôme numérique simulant un croisement de fibres à 90° sans l'intégration des *a priori* anatomiques. L'énergie interne décroît très rapidement au départ puis se stabilise car tous les spins isolés se sont connectés. L'énergie externe augmente rapidement à cause des multiples créations de spins pour franchir le croisement, puis se stabilise au même moment que l'énergie interne pour la même raison. L'énergie globale du système suit la tendance de l'énergie interne à diminuer très rapidement puis à se stabiliser pour ne pratiquement plus évoluer après un million d'itérations.

Afin d'obtenir un résultat plus quantitatif, nous avons utilisé le tractogramme reconstruit pour calculer une matrice de connectivité permettant de traduire le nombre de fibres se connectant aux différentes surfaces des branches du fantôme simulé. La labellisation de chaque surface est la même que celle utilisée pour les variations de dispersion angulaire (labels croissants dans le sens horaire de 1 pour la surface en haut à gauche de la branche de gauche jusqu'à 12 pour la surface verticale de la branche gauche). La matrice de connectivité a été calculée en prenant comme région d'intérêt le centre du croisement et en regroupant les fibres atteignant les différentes surfaces. On peut observer cette matrice de connectivité et une image explicative de celle-ci en figure 5.28 qui confirment la reconstruction du croisement et la connexion avec les fonds des branches, mais met surtout en avant le manque de connexion avec les surfaces latérales.

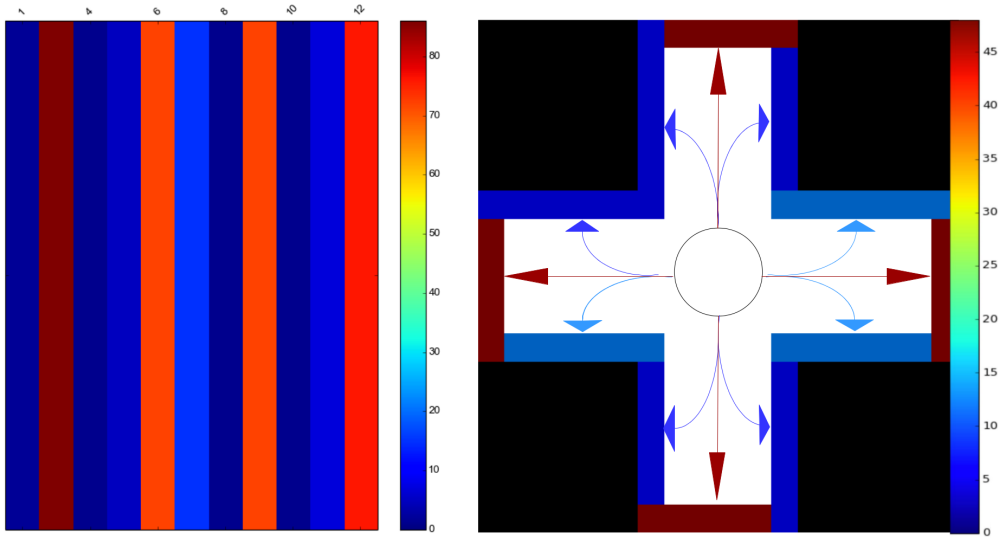


FIGURE 5.28: À gauche: matrice de connectivité pour les différents labels utilisés. On remarque que les labels 2, 6, 9 et 12 présentent un taux de connexion bien plus élevé que les autres; ce qui est en adéquation avec le fait que les fibres ne se connectent qu'à la surface du fond des branches et non à leurs côtés. À droite: carte représentative des connexions avec le nombre de connexions détectées par surface. Les couleurs reprennent les différents labels des surfaces et corroborent le manque de connectivité sur les surfaces latérales des branches.

On peut ainsi observer sur cette matrice de connectivité que les labels correspondant aux fonds des branches sont tous du même ordre de grandeur tandis que ceux des surfaces latérales sont tous à des valeurs quasiment nulles. On peut noter également l'absence du label 0 qui caractérise les fibres qui se stoppent au sein du masque de propagation. L'image de droite montre la région d'intérêt au cœur du croisement et les surface colorées avec l'intensité du nombre de connexion pour plus de compréhension.

La méthode de tractographie réussit ainsi à retranscrire parfaitement les fibres traversant le croisement mais génère des fibres artéfactuelles proches de la surface et à l'abord du croisement dues à des effets de volume partiel aux bords du fantôme. En effet, les spins

entrant dans le croisement et proches de la surface auront plus de chance de se courber à cause du ré-échantillonneur qui aura plus d'orientations de diffusion perpendiculaires que colinéaires. De plus, cette méthode sans *a priori* anatomiques ne parvient pas à reconstruire les fibres potentielles se connectant au murs des gyri ("sharp turns").

5.6.2.3 Résultats de tractographie avec *a priori* anatomiques

Ce paragraphe présente les résultats de notre méthode de tractographie globale avec *a priori* anatomiques et sert de point de repère par rapport aux résultats obtenus dans le paragraphe ci-dessus sans les *a priori* et ceux décrits celui juste après avec les méthodes de tractographie plus classiques. Les paramètres utilisés sont les mêmes que dans le paragraphe précédent. Un aperçu des résultats obtenus avec la méthode et ces paramètres est présenté en figure 5.29 avec le logiciel Anatomist et en figure 5.30 dans le *Viewer* dédié.

Les spins localisés loin de la surface et dans les branches parviennent à se connecter et à reconstruire des fibres rectilignes traversant le croisement sans nécessairement de création-connexion grâce à l'initialisation. En revanche, la majorité des spins atteignant le croisement doivent opérer des création-connexion pour parvenir à franchir le croisement où les données ne sont pas toujours fiables (à cause du bruit notamment). On observe une bonne reconstruction des fibres proches de la surface qui se connectent aux murs des branches en fonction de la dispersion angulaire locale. En effet, les deux surfaces de la branche de droite présentent des valeurs de dispersion angulaire proches et les fibres sont donc courbées avec approximativement le même angle. Au contraire, les surfaces de la branche de gauche possèdent les valeurs extrêmes imposées de dispersion angulaire (respectivement 0 pour la surface du haut, *ie* une anisotropie qui nous indique de respecter essentiellement l'orientation provenant du processus local de diffusion et 1 pour la surface du bas, *ie* une isotropie qui indique le besoin de privilégier la normale à la surface), ce qui permet d'observer l'intérêt de l'ajout d'*a priori* anatomiques tels que la surface piale dans un cas et la régularisation par la dispersion angulaire dans l'autre. Pour une vérification plus quantitative, nous avons tracé les courbes d'énergie interne, externe et globale en fonction de l'itération afin de vérifier la décroissance de l'énergie totale du système. Ces courbes sont illustrées en figure 5.31.

L'énergie interne décroît de manière très importante initialement à cause du fort nombre de connexions disponibles. Rappelons ici que chaque connexion simple sans création de spin dépend directement de la position et de l'orientation des spins impliqués et n'influe que sur l'énergie interne (les positions et orientations des spins resteront les mêmes)

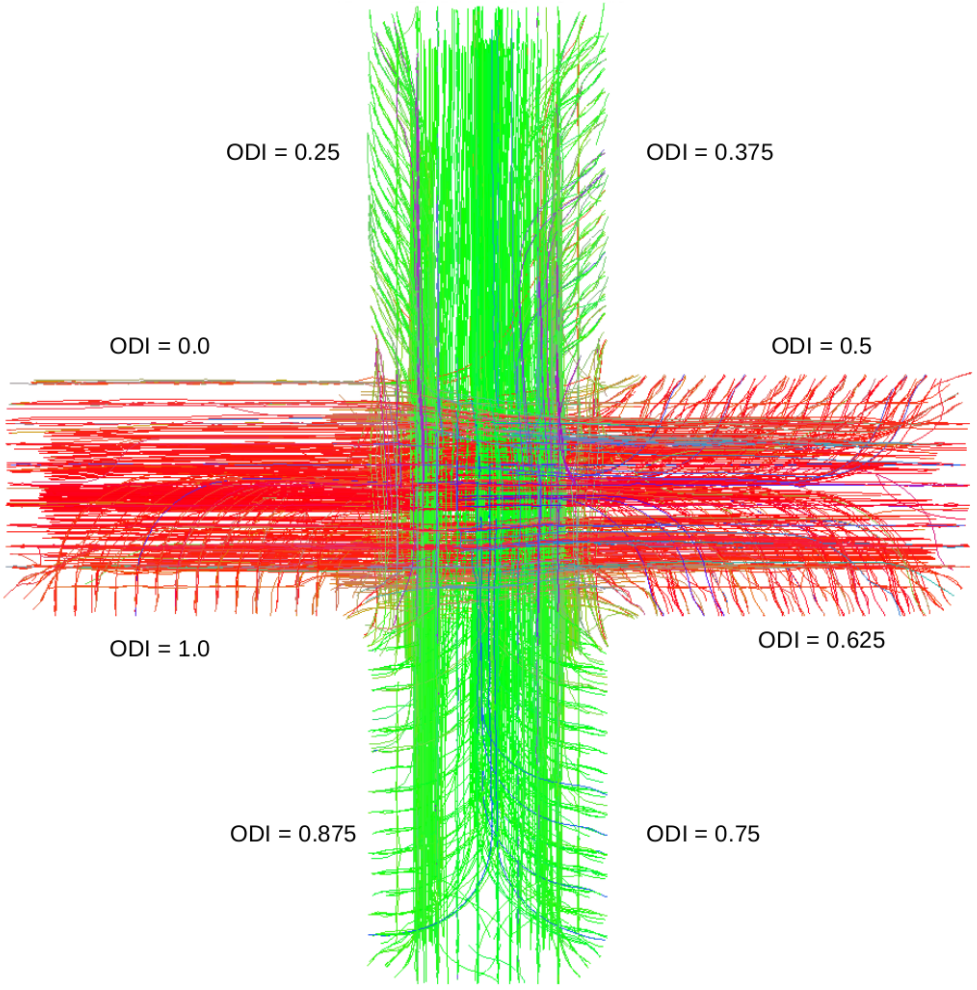


FIGURE 5.29: Représentation des fibres reconstruites avec la méthode sur le fantôme avec les *a priori* anatomiques. Les spins loin des surfaces parviennent à se connecter de façon rectiligne avec leur voisin et à traverser le croisement pour atteindre l'autre extrémité. Ceux qui sont positionnés plus proche des surfaces se courbent en créant des spins afin de se connecter aux murs. On observe un phénomène de bord pour certains spins qui se transforment en fibres artéfactuelles se courbant quasiment à 90°.

tandis que la création-connexion est un compromis entre la diminution d'énergie interne engendrée par ladite connexion et l'augmentation de l'énergie externe inhérente à la création d'un spin. Le taux de rejet d'une connexion simple est donc très faible (de l'ordre de 0.1%) alors que celui de la création-connexion reste élevé (environ 73%) car créant des spins dans des positions et orientations qui augmentent l'énergie externe. Ces taux sont calculés sur l'ensemble des propositions de connexion en enlevant les connexions invalides (sortie du domaine de propagation par exemple) et les reconnexions (si jamais le spin qui était précédemment connecté est toujours le seul spin viable ou le "meilleur" en terme d'énergie interne de ses voisins). L'énergie interne atteint finalement une asymptote minimale approximativement au même moment où l'énergie externe atteint une asymptote maximale : le nombre de connexions maximal nécessaire

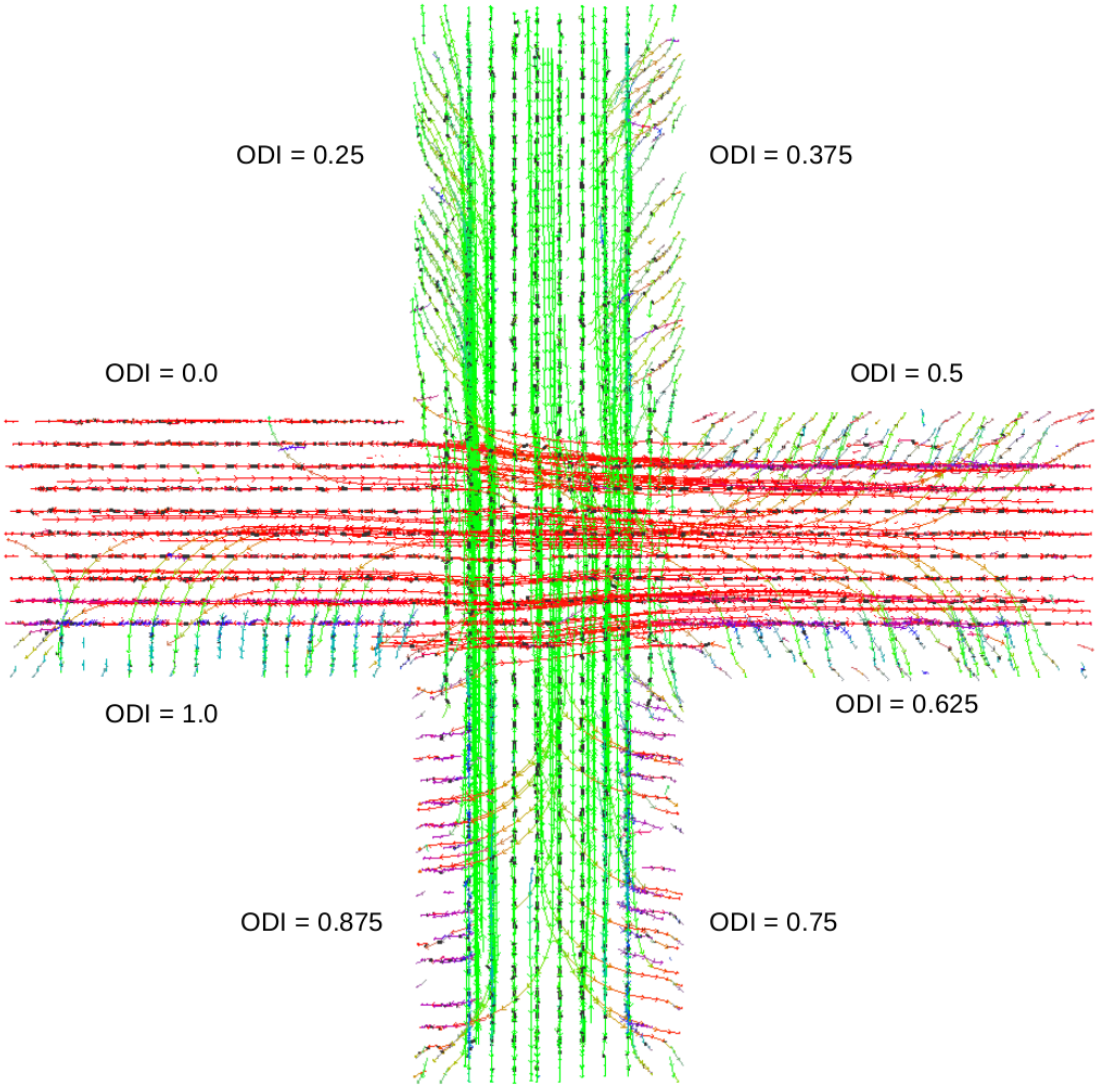


FIGURE 5.30: Représentation dans le *Viewer* sur une coupe des fibres reconstruites avec la méthode sur le fantôme avec les *a priori* anatomiques. Les spins se courbent lorsqu'ils se rapprochent des surfaces afin de pouvoir établir des connexions avec celles-ci. Les couleurs correspondent aux orientations des spins et les connexions entre eux sont représentées en noir. Le croisement est ainsi traversé par les deux faisceaux homogènes de fibres. Avec ces *a priori*, les fibres se connectant aux surfaces latérales arrivent à être reconstruites même si l'on observe toujours des fibres artéfactuelles à cause des effets de bord inhérents au modèle de croisement proposé.

pour reconstruire la connectivité du système est atteint et les évolutions restantes correspondront majoritairement à des mouvements aléatoire de spins.

Comme dans le paragraphe précédent, nous avons utilisé le tractogramme reconstruit pour calculer une matrice de connectivité permettant de traduire le nombre de fibres se connectant aux différentes surfaces des branches du fantôme simulé. Les mêmes paramètres ont été utilisés. On peut observer la matrice de connectivité et une illustration explicative de cette matrice en figure 5.32 qui confirment la reconstruction du croisement et la connexion avec les fond des branches, ainsi qu'avec les surfaces latérales.

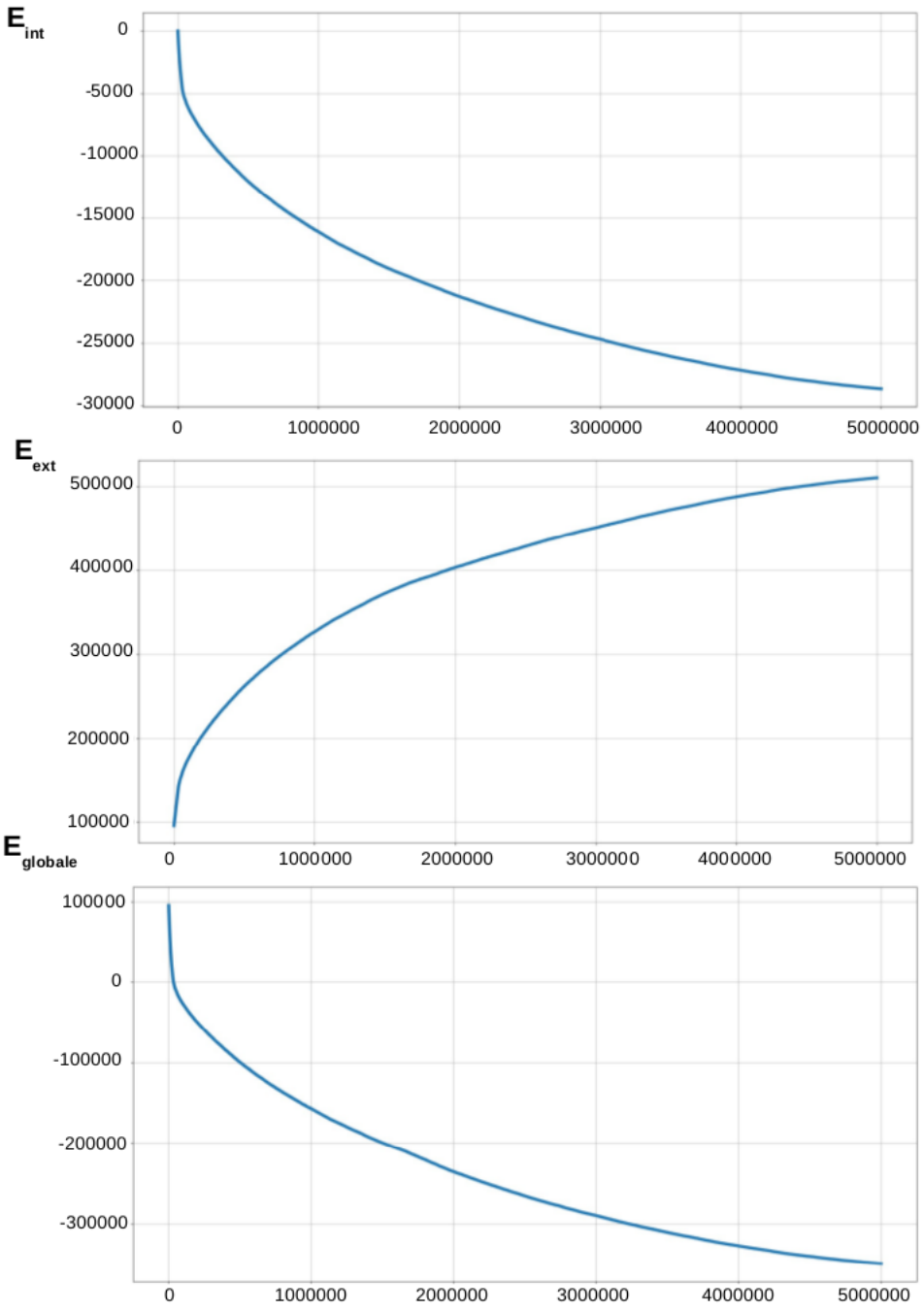


FIGURE 5.31: Évolutions des énergies interne (en haut), externe (au milieu) et globale (en bas) en fonction de l'itération évaluée sur le fantôme numérique simulant un croisement de fibres à 90° avec l'intégration des *a priori* anatomiques. L'énergie interne décroît exponentiellement car le nombre de connexion ne fait qu'augmenter. L'énergie externe ne fait qu'augmenter à cause des propositions de création-connexion et donc l'ajout de spins dans la configuration globale. L'énergie globale quant à elle diminue par l'addition des deux énergies s'opposant mais faisant globalement diminuer l'énergie totale du système.

En effet, la matrice de connectivité comme l'image du croisement avec les labels des surfaces montrent une connectivité très forte entre le centre du croisement et la surface verticale à gauche (label 12) et horizontale en haut (label 3). Si on se concentre sur

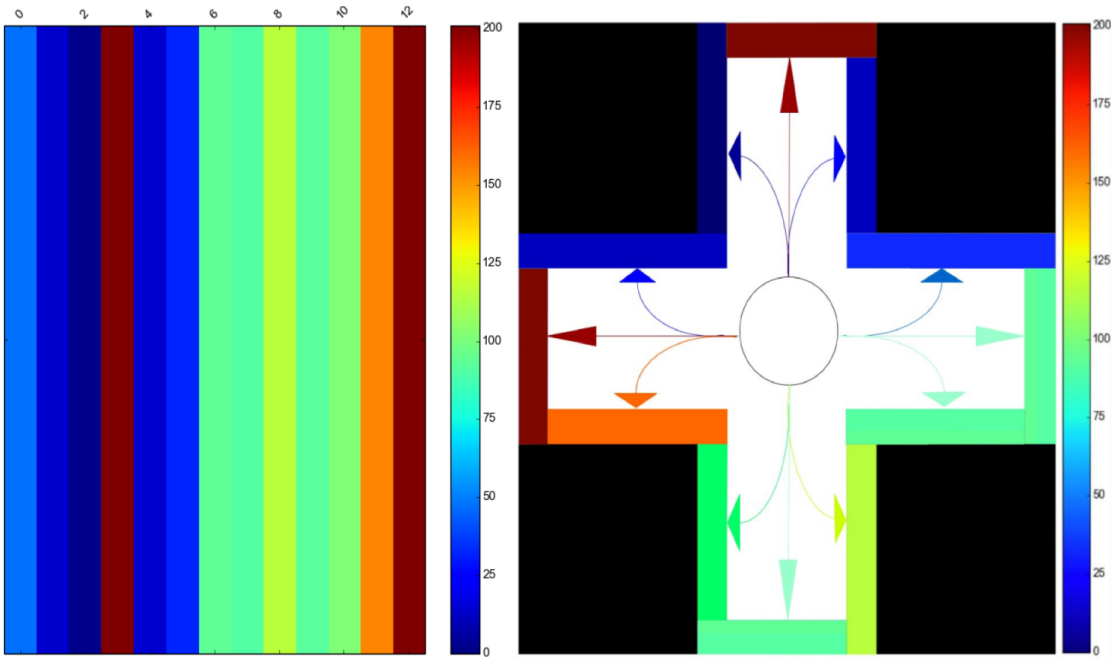


FIGURE 5.32: À gauche: matrice de connectivité pour les différents labels utilisés. Les labels des surfaces prennent des valeurs de plus en plus élevées suivant l'augmentation de la dispersion angulaire à proximité de la surface. À droite: carte représentative des connexions avec le nombre de connexions détectées par surface. Les couleurs reprennent les différents labels des surfaces et mettent en exergue l'apport des *a priori* anatomiques dans la connectivité des surfaces latérales des branches.

ces surfaces de fond de gyrus, on remarque une bonne connectivité de chaque mais une disparité des résultats qui peut s'expliquer par la prise en compte des fibres artéfactuelles qui auraient dues se connecter aux surfaces qui manquent de connectivité (labels 6 et 9). Il faut également prendre en compte le fait que les régions d'intérêt sur les bordures n'aient pas toutes la même surface, ce qui peut entraîner une fluctuation dans les résultats du nombre de connexions détectées. De plus, la présence du label 0 provient de l'existence de faux-positifs se terminant au sein du masque de propagation par manque d'itérations. On peut noter que pour les autres surfaces, le taux de connexion augmente avec la valeur de la dispersion angulaire (dans le sens horaire) ce qui est en accord avec notre modèle et le fait qu'une augmentation de l'ODI traduise une plus grande isotropie donc de plus probables fibres courbées se connectant aux surfaces. Comme pour le cas sans *a priori* anatomiques, l'image de droite, représentant la région d'intérêt au cœur du croisement avec l'intensité du nombre de connexions par surface, résume ce constat d'une meilleure représentation de la connectivité globale de l'ensemble considéré avec l'intégration d'*a priori* anatomiques.

La méthode de tractographie réussit ainsi à retranscrire parfaitement les fibres traversant le croisement, comme la méthode sans *a priori* mais parvient également à établir des connexions entre les spins et les surfaces si ces spins sont suffisamment proches et

si la dispersion angulaire le permet. Un certain nombre de faux-positifs subsistent à l'approche du croisement toujours liés aux effets de bord inhérent au modèle de croisement à 90° réalisé.

5.6.2.4 Comparaison avec méthodes dite de streamlining locales (déterministe et probabiliste)

Dans ce paragraphe, nous allons présenter les résultats des tractogrammes reconstruits par des méthodes de tractographie plus classiques de type "streamlining" déterministe et probabiliste. Les paramètres utilisés pour la méthode locale déterministe sont les suivants : 8 graines par voxel, un pas de $0.25mm$, longueur minimale de la fibre reconstruite égale à $0.5mm$ et maximale égale à $200mm$, un angle d'ouverture de 30° et un nombre d'orientations en sortie de 4000. Pour la méthode probabiliste, les paramètres utilisés sont les mêmes, et on ajoute des valeurs de GFA minimale et maximale de 0 et 0.23 respectivement choisies à partir de l'histogramme de la GFA visualisé dans *Anatomist* et permettant de régulariser la propagation des fibres comme indiqué dans Perrin et al. [2005]. On peut observer les résultats de ces tractographies déterministe et probabiliste respectivement en figure 5.33 et 5.34.

La méthode de "streamlining" déterministe parvient en partie seulement à reconstruire les fibres traversant le croisement de fibres. En effet, comme la direction de reconstruction privilégiée des fibres est la direction principale d'orientation de la dODF locale, dès l'arrivée dans le croisement, une majorité d'entre elles tourne rapidement à 90° et ne parvient pas à traverser le croisement surtout à cause du bruit, omniprésent dans les images pondérées en diffusion. Cette méthode permet donc de reconstruire correctement de nombreuses fibres rectilignes loin des surfaces et hors du croisement mais engendre de nombreux faux-positifs au sein des voxels compris dans le croisement et ceux sur la bordure du domaine de propagation, traduisant pour ces derniers des effets de bord que l'on retrouve dans la méthode proposée.

La méthode de "streamlining" probabiliste quant à elle reconstruit bien plus de fibres que la méthode déterministe (8 fois plus). Elle permet ainsi d'obtenir des fibres qui traversent le croisement mais engendre de nombreuses fibres qui s'arrêtent au sein du masque de propagation, devenant ainsi de faux-positifs.

Nous avons testé l'influence de la variation du SNR sur les reconstructions des différentes méthodes. La figure 5.35 présente les différents tractogrammes associés aux méthode déterministe, probabiliste et globale avec *a priori* anatomiques pour des valeurs de SNR de 2.73 (*ie* une déviation standard du bruit de 1500), 8.192 (*ie* une déviation standard du bruit de 500) et une valeur infini (*ie* une déviation standard du bruit nulle).

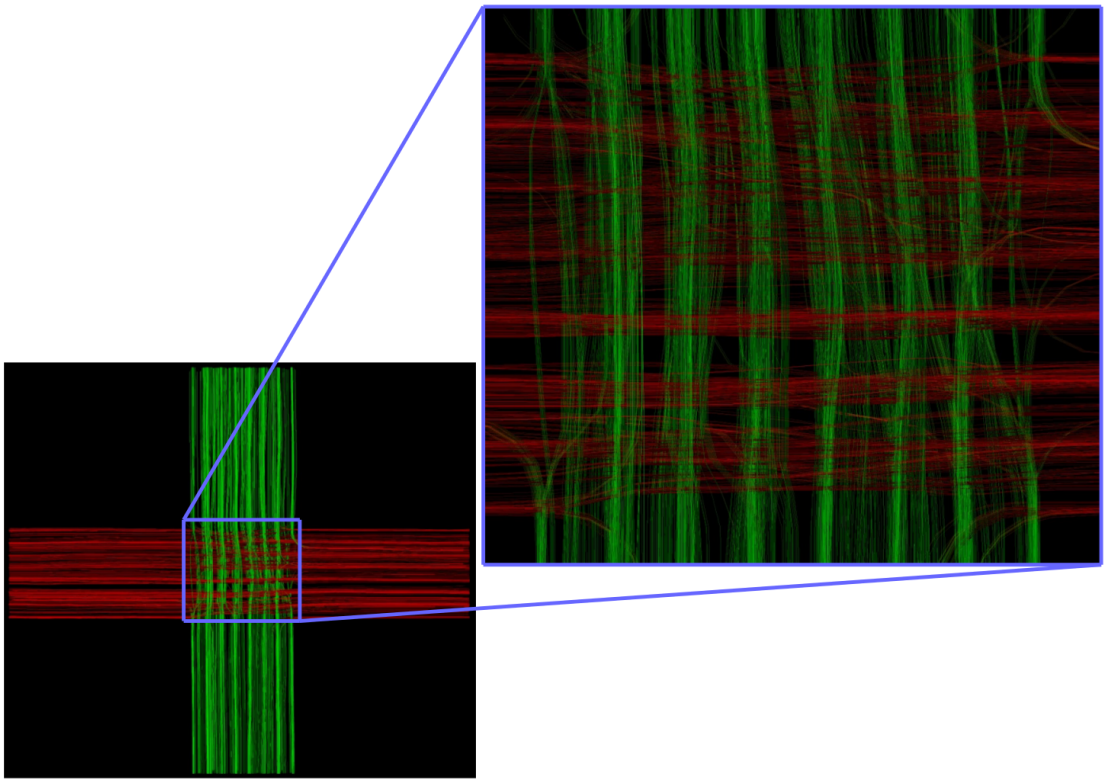


FIGURE 5.33: Tractographie déterministe sur fantôme numérique simulant un croisement de fibres à 90°. Cette méthode reconstruit parfaitement les fibres rectilignes loin des surfaces dans les branches mais ne parvient que péniblement à reconstruire celles au sein du croisement. De plus, elles génèrent de nombreuses fibres artéfactuelles dues aux effets de bord qui sont visibles à l'approche du croisement et à proximité des surfaces. Aucune fibre courbée connectant une surface n'est observable.

Dans tous les cas, si l'on imagine les branches comme des gyri, aucune fibre reconstruite par les méthodes déterministe et probabiliste ne se connecte aux murs de ceux-ci ne permettant ainsi pas de représenter pleinement la connectivité sous-jacente attendue. D'autre part, cette configuration de croisement de deux faisceaux de fibres homogènes à 90° est idéale et peut permettre aux autres méthodes de reconstruire le croisement alors que des configurations de fibres plus complexes engendreront les nombreuses erreurs classiques que notre algorithme, de par sa robustesse et son caractère global, parviendra à éviter. La diminution du SNR (*ie* l'ajout plus important de bruit) entraîne une détérioration des reconstructions des fibres avec de plus en plus de faux-positifs. La méthode déterministe parvient encore à reconstruire quelques fibres traversant le croisement à une valeur faible de SNR mais présente de nombreux faux positifs à l'approche du croisement à proximité des surfaces dus aux effets de bord. La méthode probabiliste reconstruit correctement le croisement, tout en gardant un taux élevé de faux-positifs, même pour des valeurs faibles de SNR mais ne parvient pas à construire de fibre se connectant aux surfaces. La méthode de tractographie globale sans *a priori* anatomique se rapproche de la méthode déterministe dans la reconstruction du croisement et présente

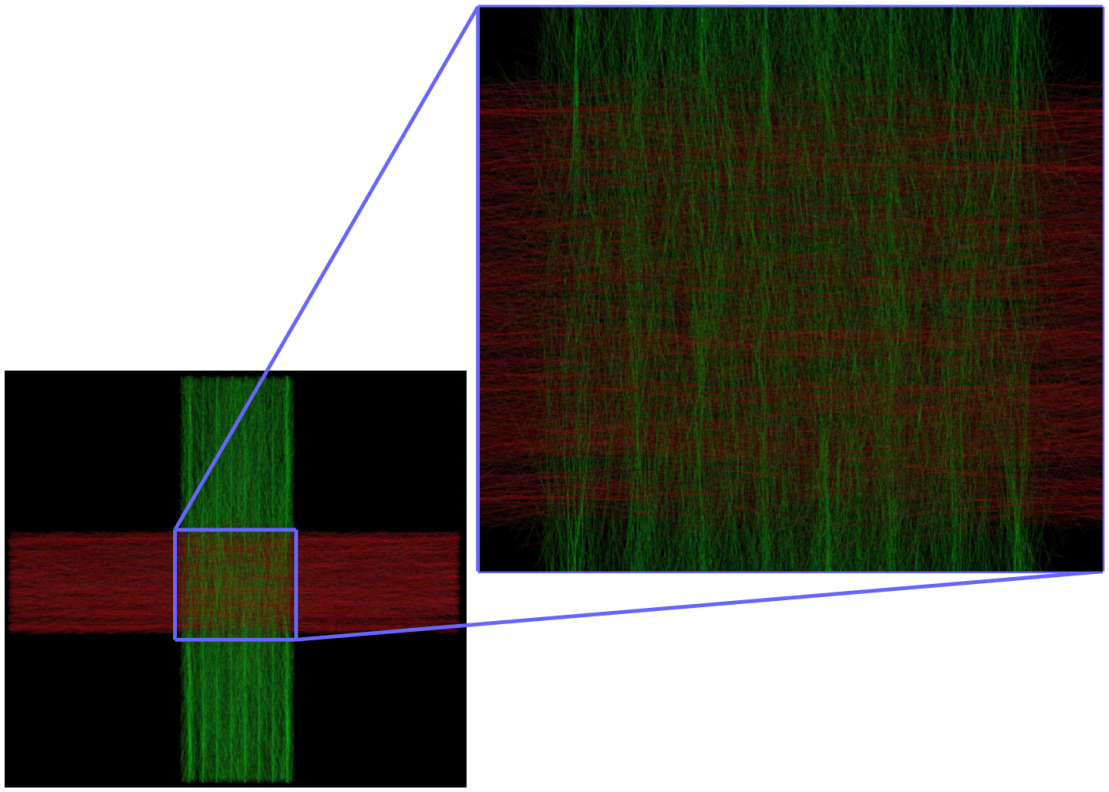


FIGURE 5.34: Tractographie probabiliste sur fantôme numérique simulant un croisement de fibres à 90°. Cette méthode reconstruit de très nombreuses fibres qui semblent moins rectilignes qu'avec la méthode déterministe mais parvient à reconstruire les fibres du croisement et celles dans les branches. Les effets de bord entachent moins les résultats mais de nombreux faux-positifs émergent, notamment des fibres s'arrêtant au sein du domaine de propagation. De plus, comme dans le cas de la méthode déterministe, aucune fibre connectant les surfaces n'est reconstruite.

des faux-positifs à proximité des surfaces lorsque l'on se rapproche du croisement. La méthode de tractographie globale avec les *a priori* anatomiques souffre également de la diminution du SNR et reconstruit ainsi plus de faux-positifs mais garde la reconstruction du croisement intacte et les connexions avec les surfaces des branches suivant la valeur de la dispersion angulaire locale.

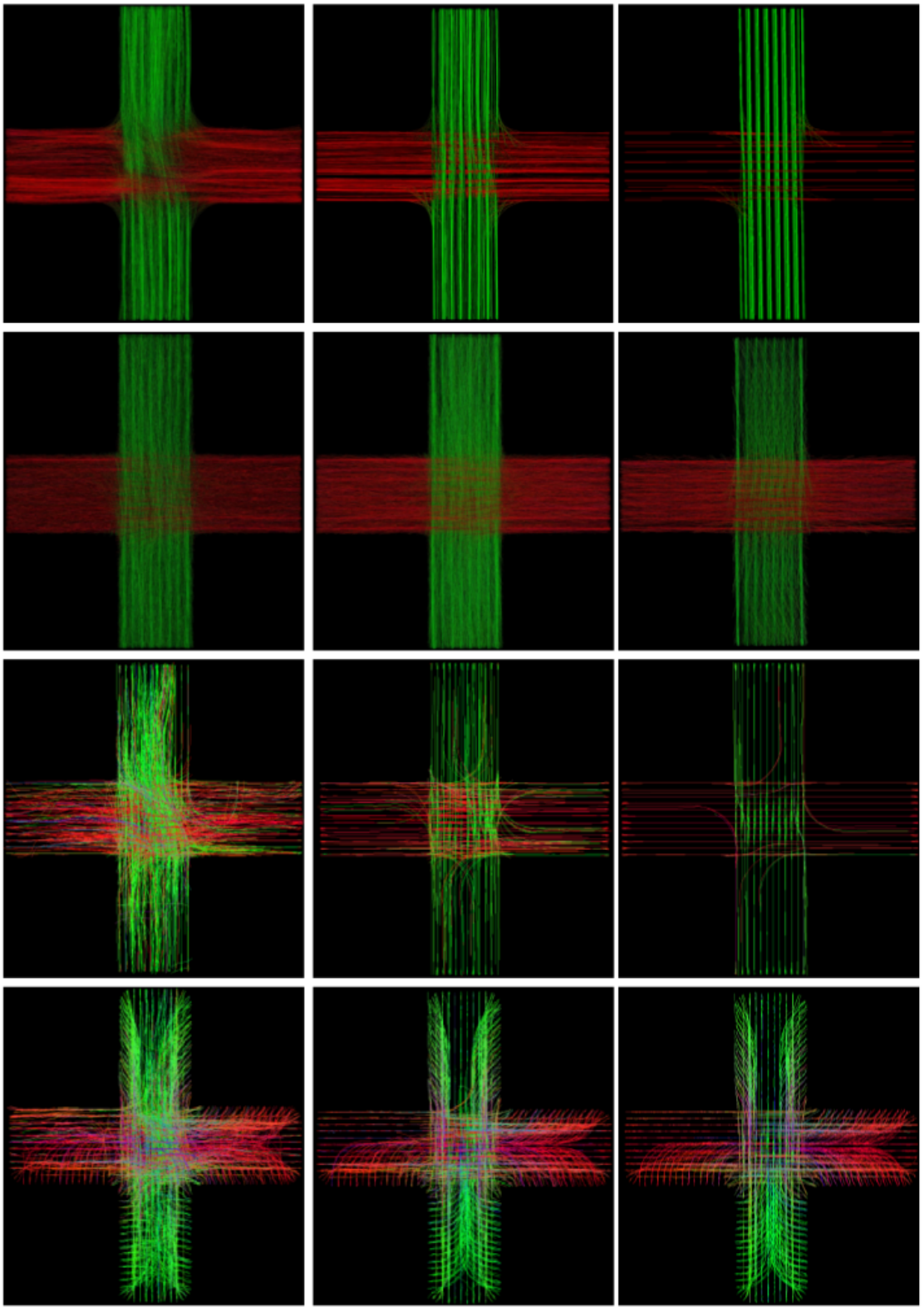


FIGURE 5.35: Illustrations de la variation du SNR sur les reconstructions de fibres. La première ligne correspond à la méthode déterministe pour des valeurs de SNR de 2.73 (à gauche), de 8.192 (au milieu) et infinie (à droite); la deuxième ligne correspond à la méthode probabiliste pour les mêmes valeurs de SNR; la troisième correspond au résultat par la méthode globale sans *a priori* anatomique; la quatrième représente le tractogramme reconstruit avec les *a priori* anatomiques. De manière générale, les reconstructions se détériorent avec la diminution du SNR avec de plus nombreux faux-positifs. Cependant, la méthode globale avec *a priori* anatomiques parvient non seulement à reconstruire le croisement mais aussi à connecter les surfaces en fonction de la valeur de la dispersion angulaire.

5.6.2.5 Influence du réglage des paramètres

Dans ce paragraphe, nous allons présenter l'évolution des résultats en fonction de la variation de certains paramètres de l'algorithme proposé, notamment les poids des énergies et la distance maximale au cortex.

L'étude de la variabilité des énergies externes, dont chaque spin est responsable, et des énergies internes, pour chaque connexion, permet de déterminer les poids (ω_{int} et ω_{ext}) qu'il faut ensuite ajuster pour établir un compromis entre l'attache aux données et la fidélité au modèle. Pour cela, il faut parcourir initialement l'ensemble des voxels du domaine de propagation et on calcule les potentiels permettant de calculer les énergies externes maximum (*ie* la plus défavorable) et minimum (*ie* la plus favorable) correspondant respectivement à la plus faible et à la plus forte probabilité renvoyée par la fonction de distributions des orientations. On obtient alors : $P_{ext}(p_{min}) = 8.7109$ et $P_{ext}(p_{max}) = 7.78337$ où p_{min} et p_{max} sont respectivement les probabilités minimum et maximum globale renvoyées par la dODF sur l'ensemble du domaine de propagation; c'est ainsi que nous avons déterminé les valeurs des poids à mettre pour obtenir un compromis raisonnable. Si le poids de l'énergie externe est trop élevé comparé au poids de l'énergie interne, on se retrouve dans un cas proche d'une tractographie de type "streamlining" déterministe incapable de franchir le croisement. Dans le cas inverse (poids de l'énergie interne sur-évalué comparé à celui de l'énergie externe), on reconstruit un grand nombre de fibres artéfactuelles car la décision d'acceptation dépend exclusivement de l'énergie interne de connexion en oubliant l'attache aux données. Il a fallu donc faire un compromis entre deux poids autorisant toute les propositions de création-connexion et une combinaison n'en acceptant aucune. Un exemple de reconstruction dans ces deux situations extrêmes est présenté en figure 5.36. Pour le cas de notre fantôme simulant le croisement à 90°, nous avons trouvé que prendre $\omega_{int} = 30/\omega_{ext} = 1$ rendait optimale la configuration finale.

Le deuxième paramètre à régler est la distance maximale au cortex pour la régularisation de la courbure des fibres dans les régions proches des surfaces. En effet, ce paramètre contrôle la distance à partir de laquelle les fibres sont autorisées à se courber pour se connecter aux murs des gyri. Si cette distance est trop faible, on se retrouve dans le cas d'une tractographie globale sans *a priori* anatomique et il n'y aura donc aucune fibre reconstruite qui se connecte aux murs des gyri. Une valeur trop forte de cette distance engendrera un refus plus important des propositions de création-connexion et moins de cas de mouvement optimal étant donné qu'ils ne sont proposés que si le spin est suffisamment éloigné des surfaces. De plus, les spins auront tendance à s'orienter rapidement vers la normale au cortex ce qui empêchera la reconstruction de fibres se connectant au fond des gyri. Ces cas extrêmes sont illustrés en figure 5.37.

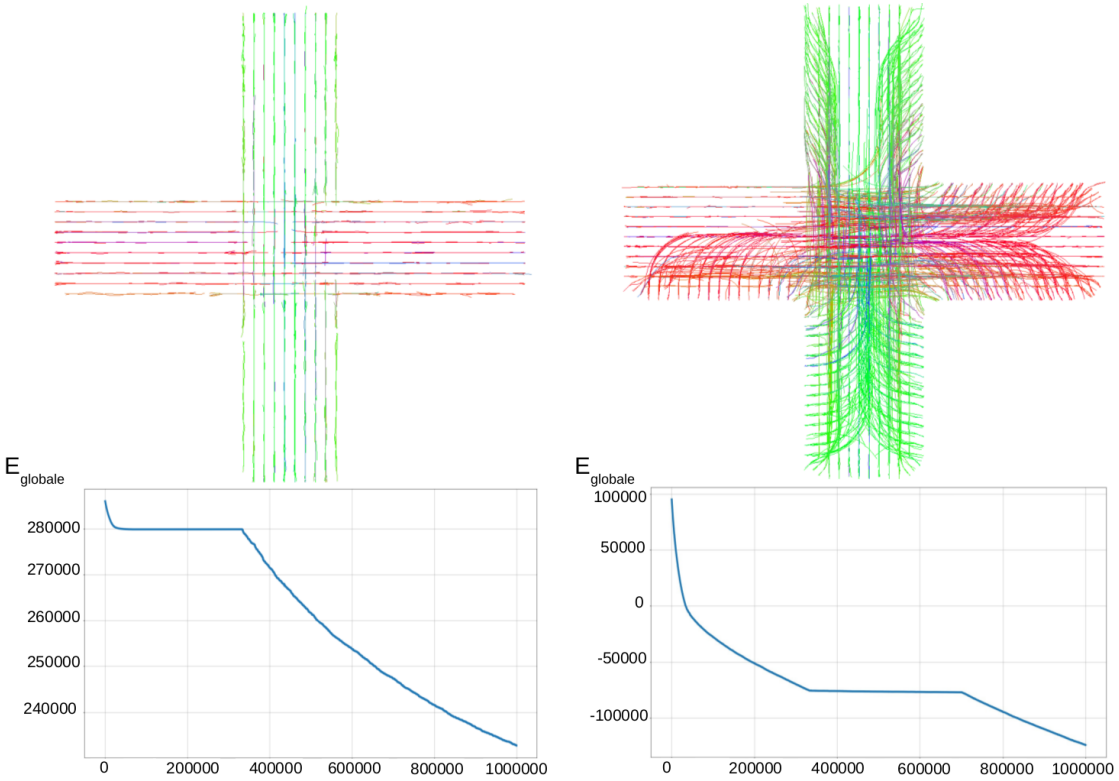


FIGURE 5.36: Illustration de la conséquence de la variation des poids attribués aux énergies. Les tractogrammes sont représentés en haut pour des combinaisons de poids interne et externe de $\omega_{int} = 30/\omega_{ext} = 30$ (à gauche) et $\omega_{int} = 60/\omega_{ext} = 1$ (à droite). Les courbes d'énergie globale pour ces deux configurations sont présentées en dessous du tractogramme associé. À gauche, on se rapproche d'une méthode de tractographie déterministe car l'énergie d'attache aux données est prédominante. Cependant, uniquement les connexions simples seront acceptées tandis que les propositions de création-connexion seront toutes rejetées à cause du fort poids de l'énergie externe qui pénalise l'ajout de nouveaux spins au sein du système. À gauche, on autorise un nombre plus important de création-connexion sans tenir compte de l'énergie d'attache aux données, ce qui entraîne la reconstruction de des faux-positifs, surtout à l'abord du croisement et à proximité des surfaces. Les courbes d'énergie globale décroissent dans les deux cas mais atteignent des valeurs bien plus faibles avec les paramètres de droite grâce à l'acceptation des connexions et d'une grande partie des propositions de création-connexion.

5.6.2.6 Rôle des différentes perturbations

Dans ce paragraphe, nous avons mis en place une méthode pour occulter certaines propositions de modification afin de mieux appréhender l'impact de chacune sur le résultat final, à savoir les valeurs des énergies interne, externe et globale ainsi que le nombre de spins de chaque sous-ensemble S_i (spins isolés), S_{1c} (spins attachés d'un seul côté), S_{2c} (spins attachés des deux côtés) de la configuration. Nous prendrons ici comme référence les paramètres présentés dans le paragraphe 5.6.2.3 aboutissant à une configuration optimale, excepté le nombre d'itérations que nous avons réduit à 1000000. Le nombre initial de spins est le même dans tous les cas et est égal à 12096 (27 spins par voxel). De

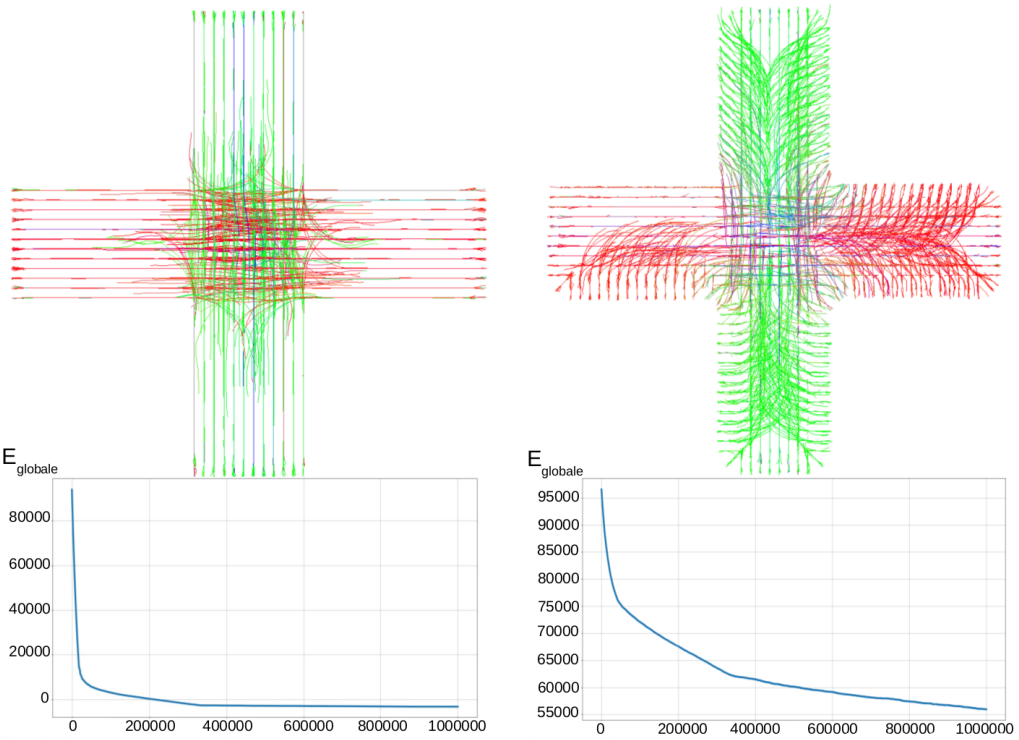


FIGURE 5.37: Illustration de la conséquence de la variation de la distance maximum au cortex. Les tractogrammes sont représentés en haut pour une valeur de distance de $0.1mm$ (à gauche) et de $3.0mm$ (à droite). La configuration de gauche ressemble au résultat d'une tractographie globale sans *a priori* anatomiques avec toujours les mêmes effet de bord qui contraignent les fibres approchant de la surface et du croisement à se courber à 90°. La distance au cortex imposée est trop faible pour que les spins s'y trouvant puissent se connecter avec d'autres ce qui engendre des connexions essentiellement rectilignes et que très peu de créations de spins à un autre endroit qu'au sein du croisement, ne permettant pas de traduire les connexions avec les surfaces. La configuration de droite ressemble plus au résultat de référence mais la distance à laquelle les fibres se courbent est trop importante et peut donc entraîner des connexions entre les surfaces d'une même branche ce qui est anatomiquement impossible. Les courbes d'énergie globale décroissent dans les deux cas mais la configuration de droite empêche trop de connexions, ce qui fait diminuer l'énergie globale bien plus lentement.

ce fait, l'énergie globale initiale reste la même, correspondant à la somme de l'énergie d'attache aux données de chaque spin qui est égale à 95313.8.

Pour la référence, le nombre de spins isolés à la fin du processus est de $card(S_i) = 954$, le nombre de spins connectés d'un unique côté est de $card(S_{1c}) = 4502$ et le nombre de spins connectés des deux côtés est de $card(S_{2c}) = 28669$, soit un total de $card(S) = 34125$ spins. L'énergie globale finale associée à cette configuration vaut $E_{globale} = 15089.3$. Les courbes pour l'évolution du nombres de spins, pour les trois types, en fonction de l'itération sont présentées en figure 5.38.

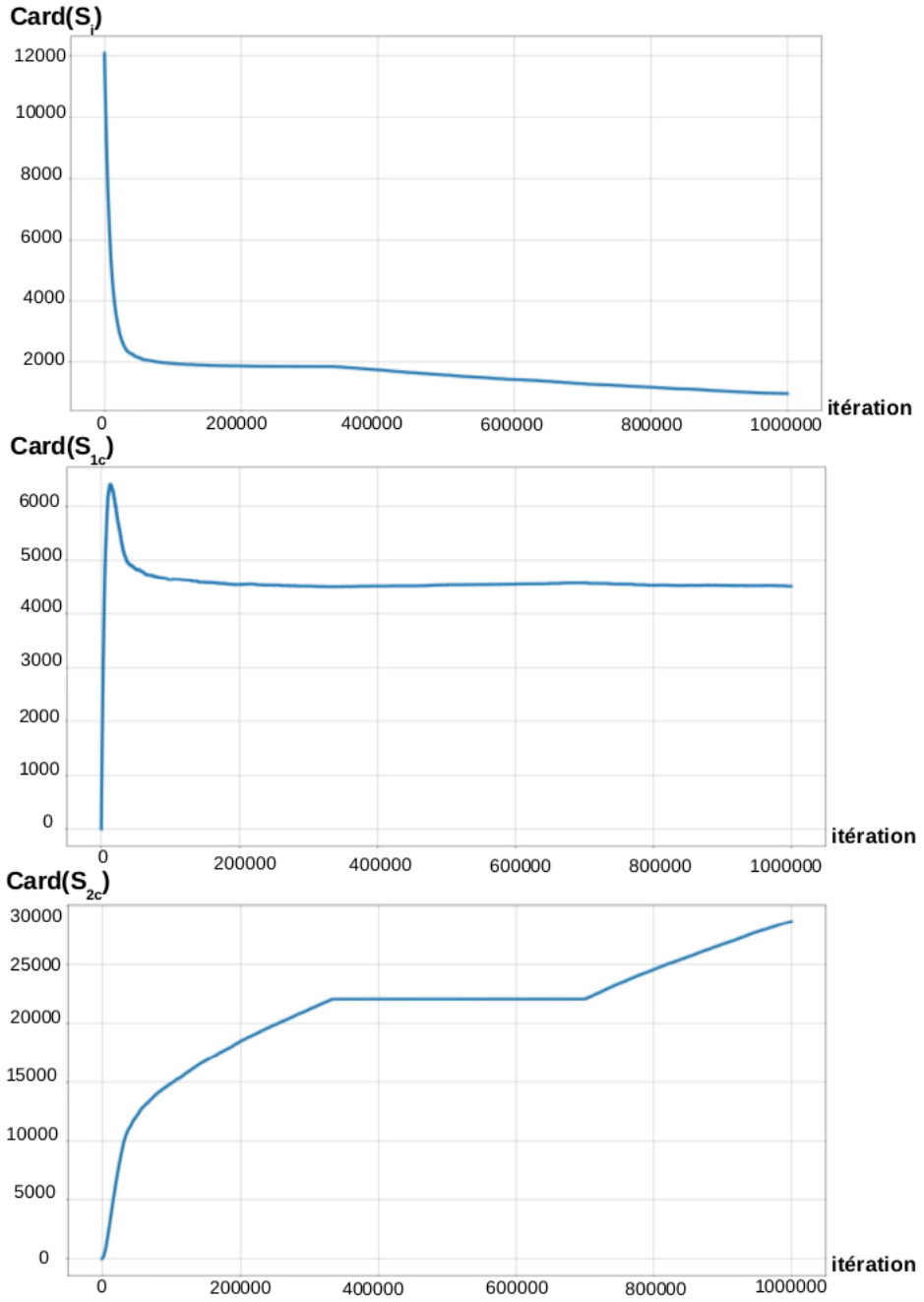


FIGURE 5.38: Évolutions du cardinal de S_i, S_{1c} et S_{2c} au cours du processus d'optimisation pour la méthode de référence : la courbe des spins isolés décroît très rapidement au départ, correspondant à un très grand nombre de connexions, puis se stabilise et décroît finalement lentement à partir de l'ajout de la proposition de suppression d'un spin. Le nombre de spins connectés d'un côté augmente inversement à ceux isolés puis reste globalement constant jusqu'à la fin (correspondant aux spins sur la bordure du domaine de propagation qui ne peuvent se connecter que d'un seul côté). Enfin, le nombre de spins connectés des deux côtés commence à croître dès que le nombre de spins connectés d'un seul côté est suffisant, se stabilise lors de l'introduction des propositions de mouvement aléatoire et de suppression et augmente finalement.

Ces courbes restent similaires dans toutes les stratégies de proposition de modification que nous avons étudiés, exceptée l'évolution de $card(S_i)$ qui évolue légèrement dans le cas de la suppression de la proposition de destruction d'un spin après un grand nombre d'itérations étant donné que cette proposition se produit vers la fin de l'optimisation pour supprimer les spins isolés, trop proches de la surface, qui ne peuvent pas se connecter sans créer de faux-positifs.

Suppression de la destruction d'un spin

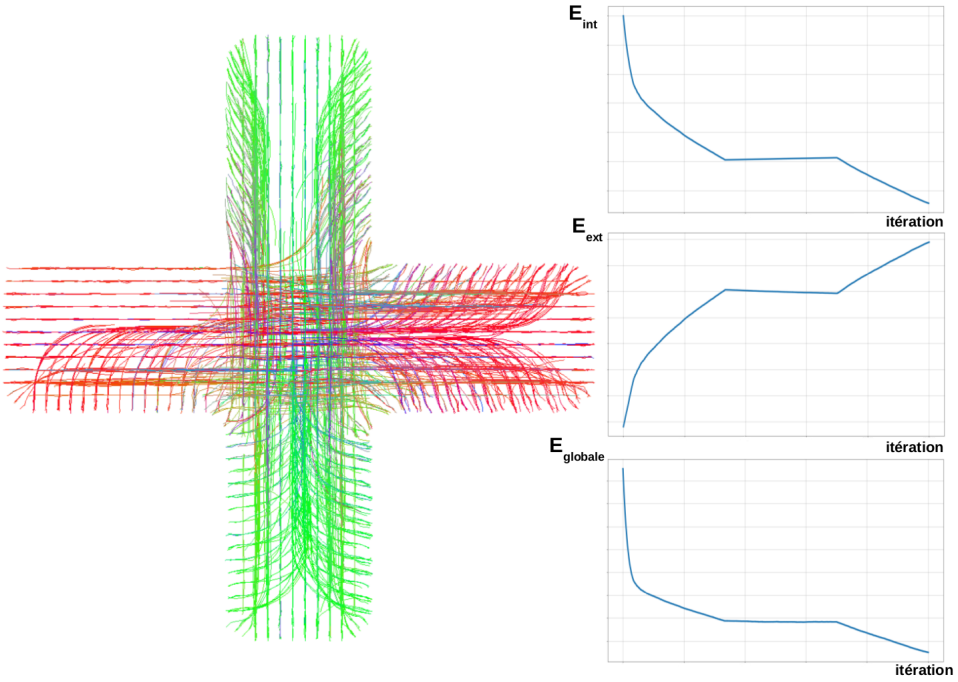
Dans le cas où la proposition de "suppression d'un spin" est empêchée, on obtient un nombre final de spin isolés de $card(S_i) = 1777$ en forte hausse comparée au cas de référence, ce qui était attendu étant donné qu'il n'y a plus de proposition de suppression des spins isolés dans l'incapacité de créer des connexions. Le nombre final de spins connectés uniquement d'un côté est de $card(S_{1c})4532$, légèrement supérieur à celui du cas de référence et ceux connectés des deux côtés est de $card(S_{2c}) = 28506$ légèrement inférieur à celui du cas de référence. Ces différences correspondent au tirage aléatoire effectué pour les spins attachés d'un côté au bout d'un certain temps. Cela aboutit à un nombre final de spins de $card(S) = 34815$ (supérieur au cas précédent du nombre de spins qui n'ont pas été supprimé par manque de la proposition "suppression d'un spin").

On peut voir les courbes des énergies associée au cas de référence et au cas sans destruction de spin en figure 5.39.

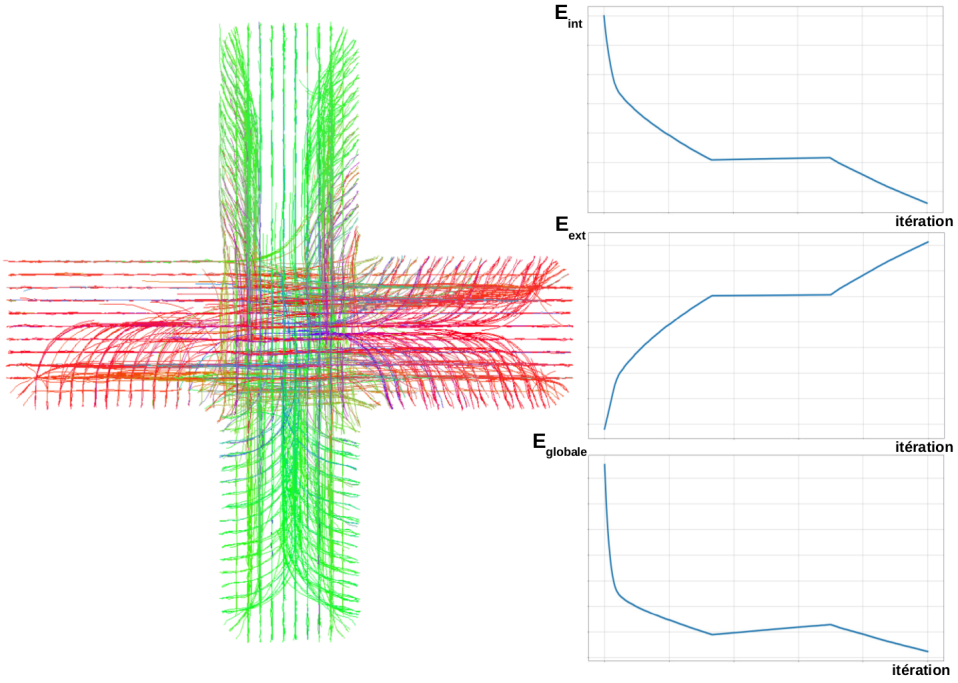
La suppression d'un spin ne pouvant se faire que sur un spin isolé, les courbes d'énergie interne sont exactement les mêmes. Les courbes d'énergie interne varient sur le palier intermédiaire lors de l'autorisation des propositions de suppression. La courbe de référence décroît naturellement avec les suppressions acceptées faisant diminuer l'énergie externe tandis que celle sans suppression stagne. Les courbes d'énergie globale suivent la même tendance et on aboutit à une valeur finale pour l'énergie globale de $E_{globale} = 22300.9$, bien supérieure, comme on pouvait s'y attendre, à celle du cas de référence.

Suppression du mouvement aléatoire

Dans le cas où la proposition de mouvement aléatoire d'un spin est empêchée, on obtient un nombre final de spin isolés de $card(S_i) = 1092$, supérieur à celui du cas de référence. Le nombre final de spins connectés uniquement d'un côté est de $card(S_{1c}) = 4260$, inférieur à celui du cas de référence et ceux connectés des deux côtés est de $card(S_{2c}) = 28669$ légèrement supérieur à celui du cas de référence. Ces différences s'expliquent par le fait que les spins isolés ou connectés d'un côté peuvent établir des connexions grâce au mouvement aléatoire qu'ils n'auraient pas été en mesure de produire sans mouvement. On obtient un nombre final de spins de $card(S) = 33512$ (inférieur au cas de référence par manque de création-connexion).



(A) Fibres reconstruites et courbes d'énergie avec toutes les propositions sur fantôme numérique simulant un croisement de fibres à 90°



(B) Fibres reconstruites et courbes d'énergie avec toutes les propositions sauf la suppression sur fantôme numérique simulant un croisement de fibres à 90°

FIGURE 5.39: Fibres reconstruites et courbes d'énergie avec toutes les propositions (en haut) et sans la proposition de suppression d'un spin sur fantôme numérique simulant un croisement de fibres à 90°. La courbe d'énergie interne reste identique tandis que les courbes d'énergies externe et donc globale différent à cause du manque de suppression des spins isolés dans l'incapacité de se connecter ou de créer des connexions.

On peut voir les courbes des énergies associée au cas de référence et au cas sans mouvement aléatoire de spin en figure 5.40.

Le mouvement aléatoire d'un spin se produit sur tous les types de spins afin d'augmenter la robustesse du modèle en autorisant la configuration à s'éloigner de celle d'énergie optimale temporairement pour mieux atteindre des vallées plus profondes du paysage énergétique. Dans notre cas, les courbes d'énergie externe sont identiques car les mouvements aléatoires acceptés de la position et de l'orientation d'un spin sont trop faibles pour devenir pénalisants. En revanche, les courbes d'énergie interne et donc globale diffèrent majoritairement à cause du palier intermédiaire où dans le cas de l'acceptation du mouvement aléatoire, on augmente l'énergie de connexion du spin (puisqu'à la création-connexion, le spin connecté est créé avec une orientation correspondant au minimum d'énergie) et dans le cas sans mouvement aléatoire, on obtient uniquement des mouvements optimaux ou des connexions. On obtient alors une valeur finale pour l'énergie globale égale à $E_{globale} = 7573.08$, bien inférieure à celle du cas de référence à cause de l'acceptation de nombreux mouvements aléatoires sous-optimaux.

Suppression du mouvement optimal

Dans le cas où la proposition de mouvement optimal d'un spin est empêchée, on obtient un nombre final de spin isolés de $card(S_i) = 998$, très légèrement supérieur à celui du cas de référence. Le nombre final de spins connectés uniquement d'un côté vaut $card(S_{1c}) = 4330$, inférieur à celui du cas de référence et le nombre de spin connectés des deux côtés vaut $card(S_{2c}) = 28159$ inférieur à celui du cas de référence. Ces différences s'expliquent probablement par les tirages aléatoires qui ne permettent plus aux spins de s'orienter et se positionner optimalement par rapport à leur(s) voisin(s). On obtient un nombre final de spins égal à $card(S) = 33487$ (inférieur au cas de référence par manque de création-connexion).

On peut voir les courbes des énergies associée au cas de référence et au cas sans mouvement optimal de spin en figure 5.41.

Le mouvement optimal d'un spin se produit uniquement sur les spins connectés des deux côtés afin de diminuer l'énergie interne tout en gardant une orientation proche de celle minimisant l'énergie d'attache aux données. Pour les mêmes raisons que lors de la suppression du mouvement aléatoire, les courbes d'énergie externe sont identiques. En revanche, contrairement à la stratégie supprimant la possibilité de mouvements aléatoires, le palier intermédiaire de la courbe de l'énergie interne correspond à l'acceptation des mouvements aléatoires qui augmente l'énergie interne, sans compensation par la présence de mouvements optimaux qui la diminueraient. On obtient alors une valeur finale pour l'énergie globale de $E_{globale} = 17003.4$, supérieure à celle du cas de référence à cause de

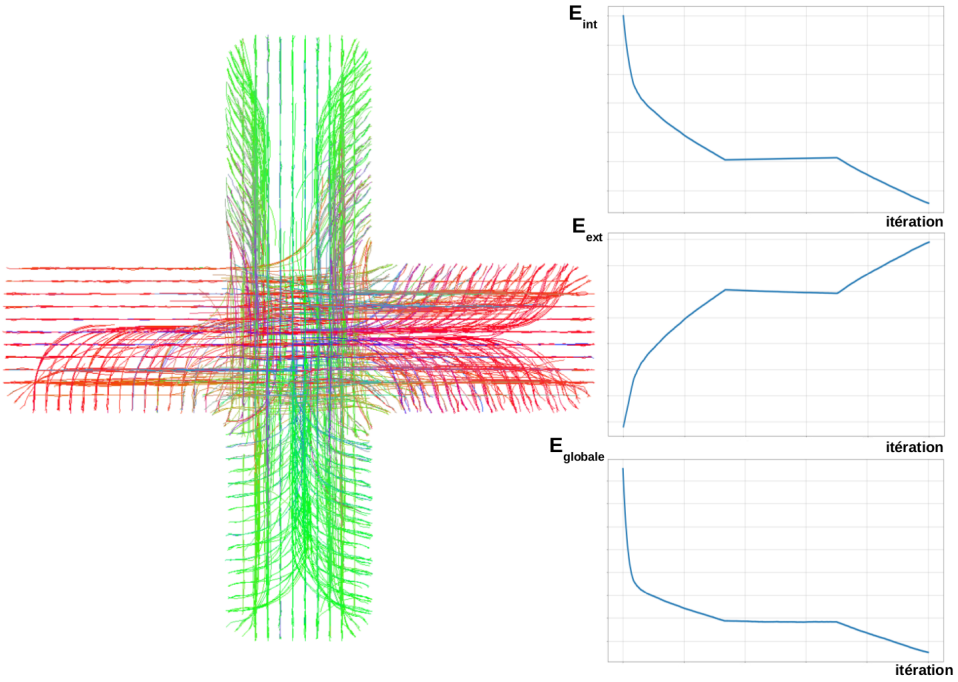
l'absence de mouvements optimaux qui auraient réduit l'énergie interne à chaque fois qu'ils auraient été acceptés.

Suppression de la création-connexion

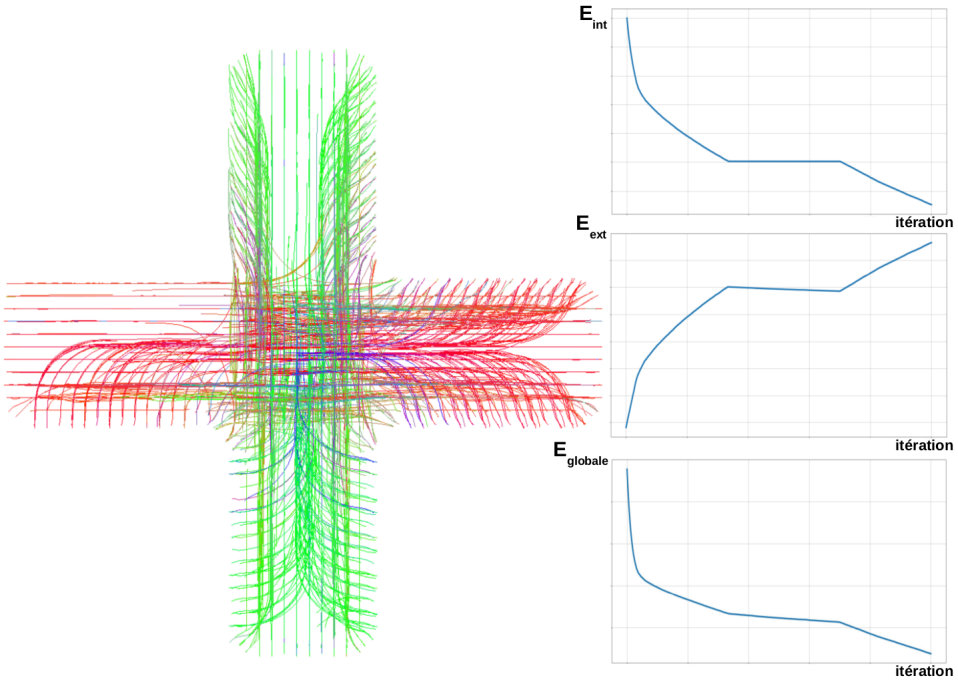
Finalement, nous avons testé la suppression de la proposition de création-connexion. On obtient alors un nombre final de spin isolés de $card(S_i) = 2445$, très fortement supérieur à celui du cas de référence. Le nombre final de spins connectés uniquement d'un côté est de $card(S_{1c}) = 1184$, très inférieur à celui du cas de référence et le nombre final de ceux connectés des deux côtés est de $card(S_{2c}) = 6165$ très inférieur à celui du cas de référence. Toutes ces différences sont issues de l'impossibilité aux spins de se connecter au sein du croisement et de reconstruire les fibres le traversant. En effet, les spins situés dans les branches du fantôme loin des surfaces vont pouvoir se connecter simplement au "meilleur" voisin d'un point de vue énergétique mais parvenu à l'entrée du croisement, si le spin n'est pas orienté dans la même direction, il ne pourra y avoir de connexion. Une grande partie des spins, majoritairement ceux situés au centre du croisement et ceux situés sur les bordures, vont donc rester isolés et être détruits progressivement, entraînant une diminution de l'énergie externe. De ce fait, il y aura au final beaucoup moins de spins connectés d'un côté et encore moins de spins connectés des deux côtés comparés au cas de référence. On obtient un nombre final de spins de $card(S) = 9794$ (très inférieur au cas de référence par manque de création-connexion).

On peut voir les courbes des énergies associée au cas de référence et au cas sans création-connexion en figure 5.42.

Le mouvement optimal d'un spin se produit uniquement sur les spins connectés des deux côtés afin de diminuer l'énergie interne tout en gardant une orientation proche de celle minimisant l'énergie d'attache aux données. Pour les mêmes raisons que lors de la suppression du mouvement aléatoire, les courbes d'énergie externe sont identiques. En revanche, inversement par rapport au mouvement aléatoire, le palier intermédiaire de la courbe de l'énergie interne garde l'acceptation des mouvements aléatoires, qui augmente l'énergie interne, sans compenser par les mouvements optimaux qui la diminue. On obtient alors une valeur finale pour l'énergie globale de $E_{globale} = 19349$, supérieure à celle du cas de référence à cause du manque de mouvements optimaux, baissant l'énergie interne lors de leur acceptation.

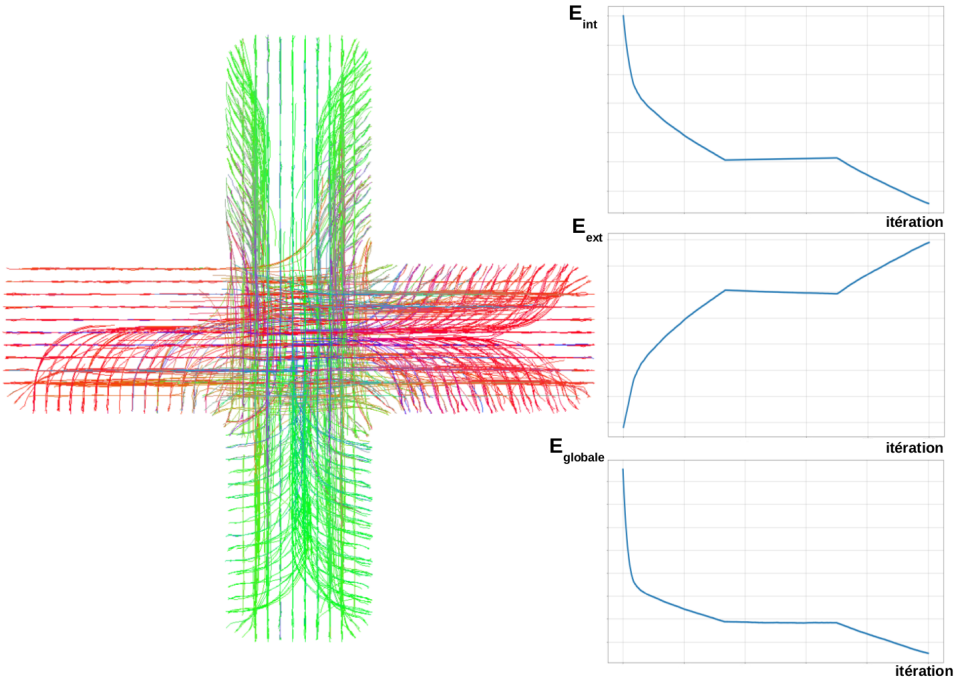


(A) Fibres reconstruites et courbes d'énergie avec toutes les propositions sur fantôme numérique simulant un croisement de fibres à 90°

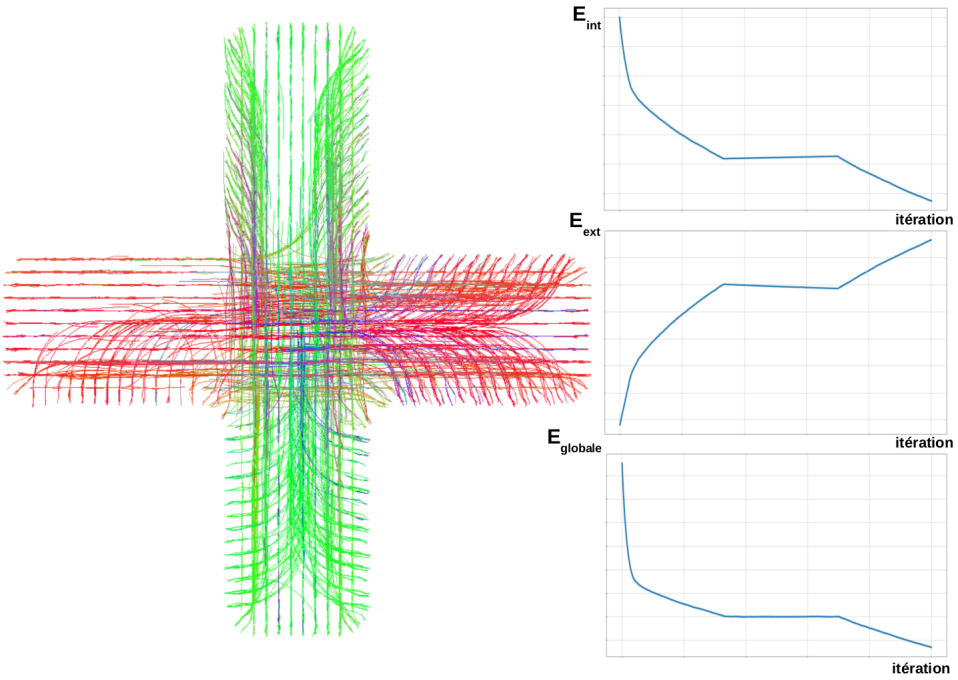


(B) Fibres reconstruites et courbes d'énergie avec toutes les propositions sauf le mouvement aléatoire sur fantôme numérique simulant un croisement de fibres à 90°

FIGURE 5.40: Fibres reconstruites et courbes d'énergie avec toutes les propositions (en haut) et sans la proposition de mouvement aléatoire d'un spin sur fantôme numérique simulant un croisement de fibres à 90°. La courbe d'énergie externe reste identique tandis que les courbes d'énergies interne et donc globale différent à cause des mouvements aléatoires sous-optimaux acceptés dans le cas incluant toutes les propositions pour plus de robustesse.

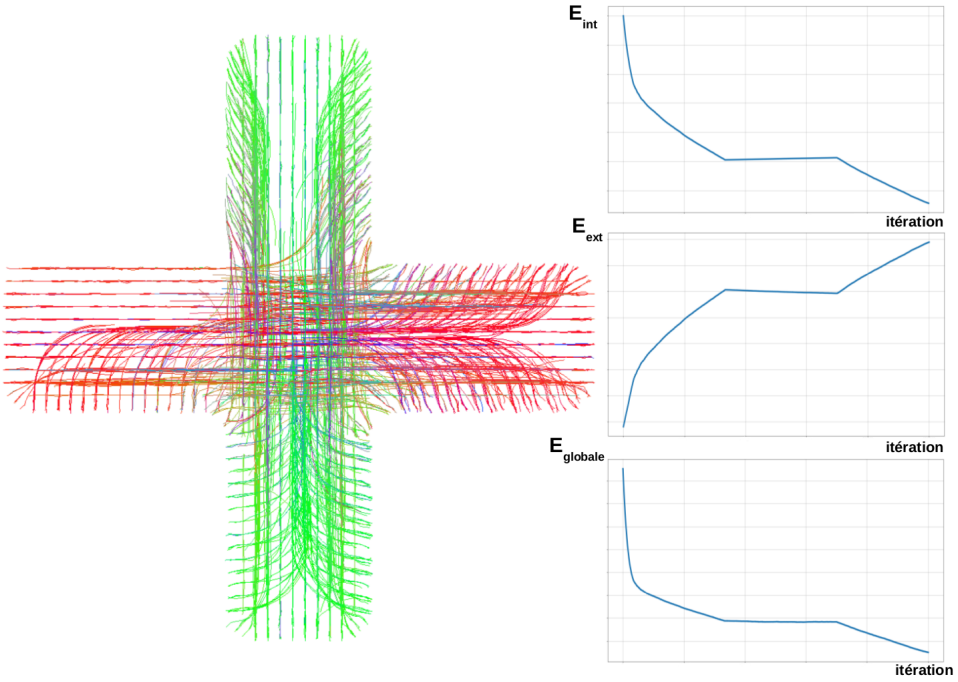


(A) Fibres reconstruites et courbes d'énergie avec toutes les propositions sur fantôme numérique simulant un croisement de fibres à 90°

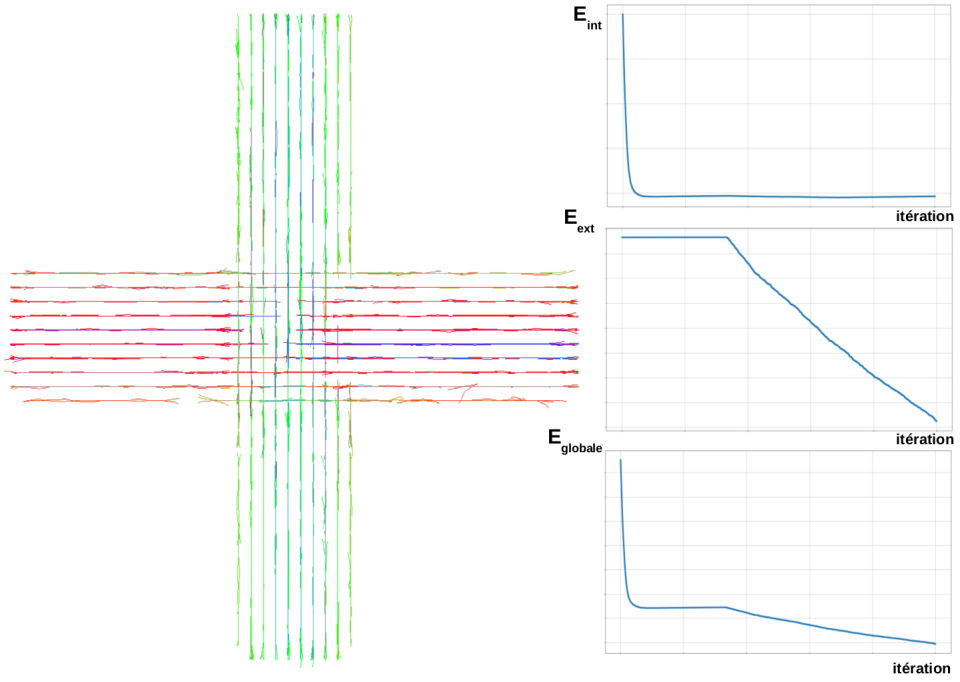


(B) Fibres reconstruites et courbes d'énergie avec toutes les propositions sauf le mouvement optimal sur fantôme numérique simulant un croisement de fibres à 90°

FIGURE 5.41: Fibres reconstruites et courbes d'énergie avec toutes les propositions (en haut) et sans la proposition de mouvement optimal d'un spin sur fantôme numérique simulant un croisement de fibres à 90°. La courbe d'énergie interne reste identique tandis que les courbes d'énergies interne et donc globale différent à cause du manque de suppression des spins isolés dans l'incapacité de se connecter ou de créer des connexions.



(A) Fibres reconstruites et courbes d'énergie avec toutes les propositions sur fantôme numérique simulant un croisement de fibres à 90°



(B) Fibres reconstruites et courbes d'énergie avec toutes les propositions sauf la création-connexion sur fantôme numérique simulant un croisement de fibres à 90°

FIGURE 5.42: Fibres reconstruites et courbes d'énergie avec toutes les propositions (en haut) et sans la proposition de création-connexion sur fantôme numérique simulant un croisement de fibres à 90°. La chute rapide de l'énergie interne traduit les connexions qui peuvent être faites sans l'ajout de spin puis la constance une fois qu'elles ont été réalisées. On peut observer le palier puis la décroissance de l'énergie externe liée aux suppressions des spins isolés. Au final, l'énergie globale du système décroît très rapidement à cause des connexions, puis à cause des suppressions des spins isolés.

5.6.2.7 Efficacité computationnelle

Afin d'assurer un temps de calcul minimal, le design logiciel de l'algorithme (présenté paragraphe 5.6.1.6) intègre l'utilisation d'une structure de cache pour stocker et pré-calculer efficacement les *a priori* anatomiques, ce qui permet d'alléger les multiples appels aux paramètres concernés. De plus, le code C++ a été optimisé à l'aide d'outils de "profiling" pour atteindre des performances optimales. Enfin, plusieurs parties indépendantes du code (notamment l'initialisation de la configuration des spins) ont été optimisées en mettant en œuvre des stratégies de "multi-threading" afin d'exploiter tous les processeurs disponibles à chaque fois que cela était possible. On peut voir ci-dessous dans le tableau 5.2 récapitulatif des temps de calculs et du nombre de spins (initial et final) pour la méthode de tractographie globale sans et avec *a priori* anatomiques, faisant également intervenir le nombre de graines par voxel décidé à l'origine.

Méthode	$T_{calcul}(min)$	$N_{initial}$	N_{final}	$Card(S_i)$	$Card(S_{1c})$	$Card(S_{2c})$
Sans *a priori*	6	12096	16782	0	758	16024
Avec *a priori*	9	12096	34836	961	4484	29391

TABLE 5.2: Tableau comparatif des temps de calcul et du nombre de spins initial et final en fonction de la méthode de tractographie choisie (avec ou sans *a priori* anatomiques).

où $Card(S_i)$ est le nombre final de spins isolés, $Card(S_{1c})$ est celui des spins connectés seulement d'un côté et $Card(S_{2c})$ celui des spins connectés des deux côtés. Les tests ont été effectués pour 1000000 d'itérations sur un ordinateur doté de possédant 8 CPU cadencés à 2,55 GHz et de 16Go de RAM. On remarque que l'ajout d'*a priori* anatomiques n'augmente pas de manière pénalisante le temps de calcul, ce qui encourage l'utilisation de cette approche afin de permettre non seulement la reconstruction du croisement dans son intégralité mais également celle des connexions aux murs qui ne sont pas détectables sans ces *a priori*.

5.6.3 Évaluation sur pièce anatomique *post-mortem*

5.6.3.1 Description de la pièce anatomique et du protocole d'imagerie

Dans le cadre du projet européen Human Brain Project et du partenariat FibrAtlas avec l'unité INSERM U930, un cerveau sain fut prélevé *post-mortem* en mai 2016 (à H+8) sur un homme né en 1924. Le cerveau *ex-vivo* est actuellement scanné à très haute résolution sur un imageur préclinique à 11.7T de la société Bruker BioSpin et vise à valider les résultats de tractographie via des méthodes invasives telles que l'histologie. Après fixation, le cerveau a été scanné sur deux IRM cliniques 3T et 7T à une résolution

semi-millimétrique avant d'être découpé en 7 "frites" comme illustré sur la figure 5.43. Chaque frite est alors scannée individuellement sur l'IRM 11.7 préclinique.

FIGURE 5.43: Découpe de l'hémisphère gauche de l'échantillon *post-mortem* en 7 frites. Le cerveau a été mis dans un gel pour isolant électrique émettant un pic de signal proche de la graisse pour éviter les mouvements de l'échantillon et faciliter ainsi le recalage à effectuer par la suite. *Courtesy of J. Beaujoin.*

Les images anatomiques acquises à 11.7T sont présentées en figure 5.44. Il s'agit d'une séquence d'écho de spin classique pondérée en T_2 avec comme paramètres d'acquisition: une résolution spatiale de $150\mu m$ isotrope, une matrice de 260×260 et 240 coupes, un champ de vue de $39mm$, un temps d'écho (TE) choisi égal à 12ms et un temps de répétition (TR) de 6s, pour une durée totale d'acquisition de 5 heures et 12 minutes.

Les données pondérées en diffusion ont été acquises avec une séquence PGSE classique sur 3 sphères de l'espace q ($b = 2000s/mm^2$ avec 60 directions uniformément réparties et 3 images à $b = 0/mm^2$, $b = 4000s/mm^2$ avec 125 directions et 4 images à $b = 0/mm^2$, et $b = 6000s/mm^2$ avec 125 directions et 4 images à $b = 0/mm^2$) avec comme paramètres d'acquisition : une résolution spatiale de $300\mu m$ isotrope, une matrice de 130×130 et 120 coupes, un champ de vue de $39mm$, un temps d'écho (TE) de $30.6ms$, une durée de l'impulsion de gradient (δ) de $5.5ms$, une durée de séparation entre les deux gradients (Δ) de $20ms$ et un temps de répétition (TR) de $4.5s$. Les durées totales des acquisitions sont de 7h43min pour $b = 2000s/mm^2$, 15h48min pour $b = 4000s/mm^2$ et 15h48min pour $b = 6000s/mm^2$, donnant respectivement des SNR de 7.53, 6.71 et 4.95. Le modèle SHORE nous a permis de construire le champ de PDF associé au domaine de propagation avec un ordre maximum d'harmoniques sphériques de 6 et un terme de régularisation de 0.006, duquel ont été déduites les dODF.

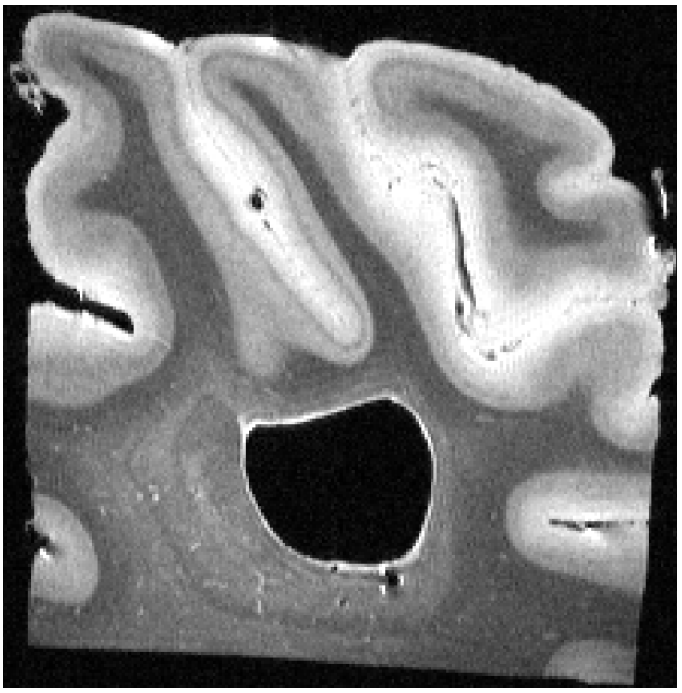


FIGURE 5.44: Image pondérée en T_2 de l'échantillon *post-mortem* avec une délimitation gris/blanc précise, ainsi que la visualisation de la *strie de Gennari* et la partie postérieure du ventricule gauche au centre de l'image. Certains gyri sont collés et ne permettent donc pas une bonne visualisation de l'interface; il a donc était nécessaire de creuser les fonds de sillons lors de la segmentation. *Courtesy of J. Beaujoin.*

Une segmentation manuelle a été effectuée pour obtenir la surface piale représentée en figure 5.45 permettant de calculer la distance à celle-ci pour toutes les positions du domaine de propagation de la tractographie.

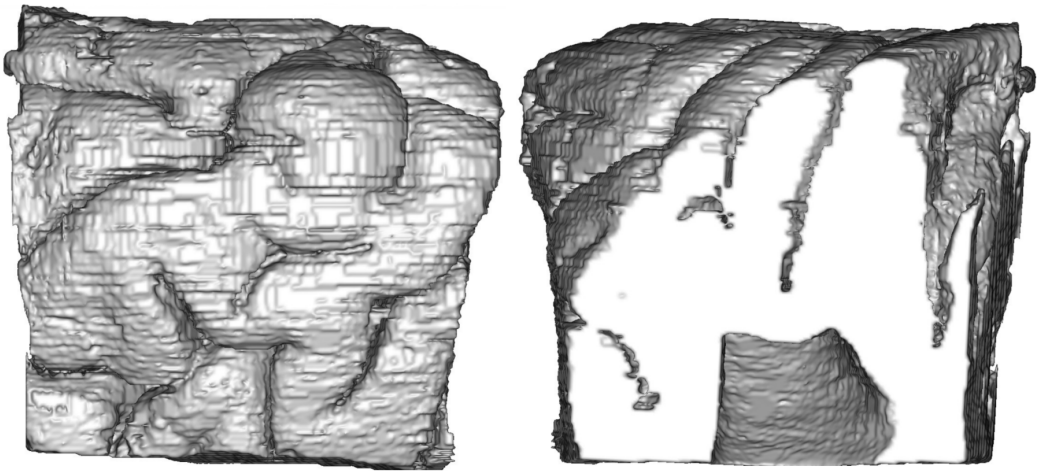


FIGURE 5.45: Surface piale de l'échantillon *post-mortem* segmentée manuellement avec la commande *PtkVoi*.

En suivant la même procédure de segmentation manuelle, le ventricule a été segmenté

afin de permettre le calcul de la carte de distance géodésique au ventricule sur la portion de gyrus utilisée comme domaine de propagation. De plus, une carte de dispersion angulaire a été calculée sur l'échantillon *post-mortem* à partir du modèle NODDI pour contraindre l'*a priori* anatomique de forte courbure locale des fibres se connectant à la surface corticale à l'aide du paramètre de dispersion angulaire. Ces deux cartes volumiques sont représentées en figure 5.46.

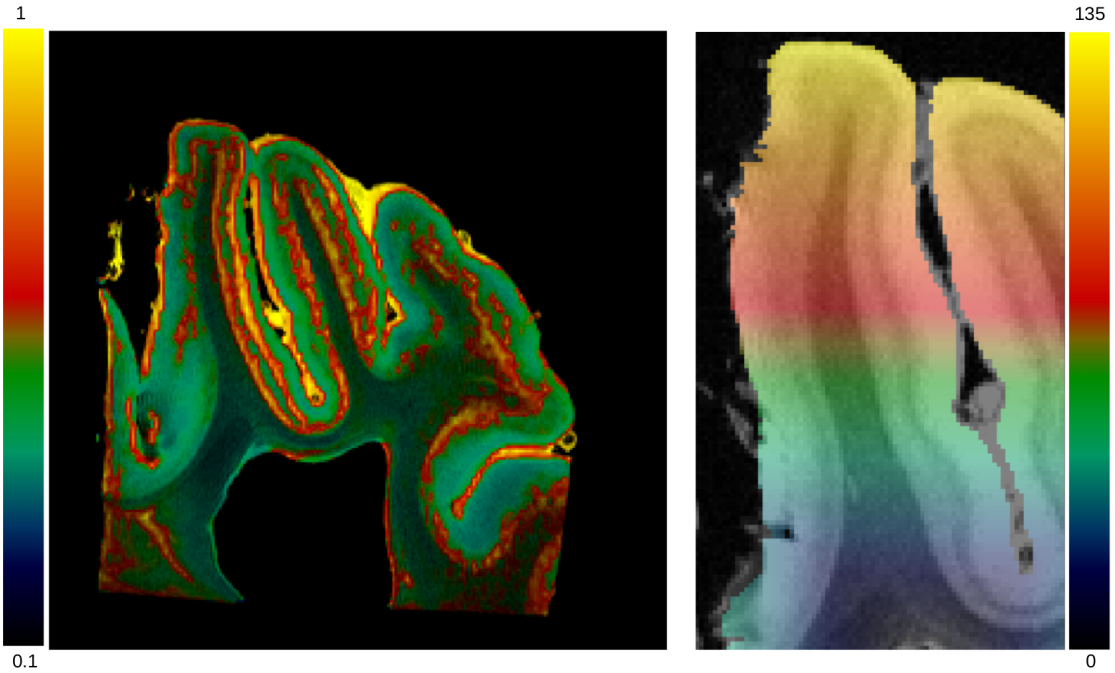


FIGURE 5.46: À gauche: carte de dispersion angulaire calculée avec le modèle NODDI sur l'échantillon *post-mortem*. À droite: carte de distance au ventricule pour chaque point de l'espace de propagation de la tractographie (plus on s'en éloigne, plus cette distance est importante).

5.6.3.2 Méthode et réglage des paramètres

Nous avons voulu évaluer l'impact de la dégradation artificielle des données sur les résultats de notre algorithme sur la même pièce anatomique afin de se rapprocher des conditions de données cliniques. Pour cela, nous avons sous-échantillonné les images initiales acquises à $300\mu m$ pour obtenir le même jeu de données à $1200\mu m$. La figure 5.47 illustre cette dégradation sur les images anatomiques pondérées en T_2. Les nouvelles cartes des dODF ont été générées à partir du modèle SHORE avec les mêmes paramètres que ceux précisés précédemment.

La surface piale reste inchangée ainsi que la carte de distance aux ventricules mais il a fallu calculer à nouveau le champ des dODFs avec les données sous-échantillonnées et dégrader également la carte de dispersion angulaire issue du modèle NODDI. Nous

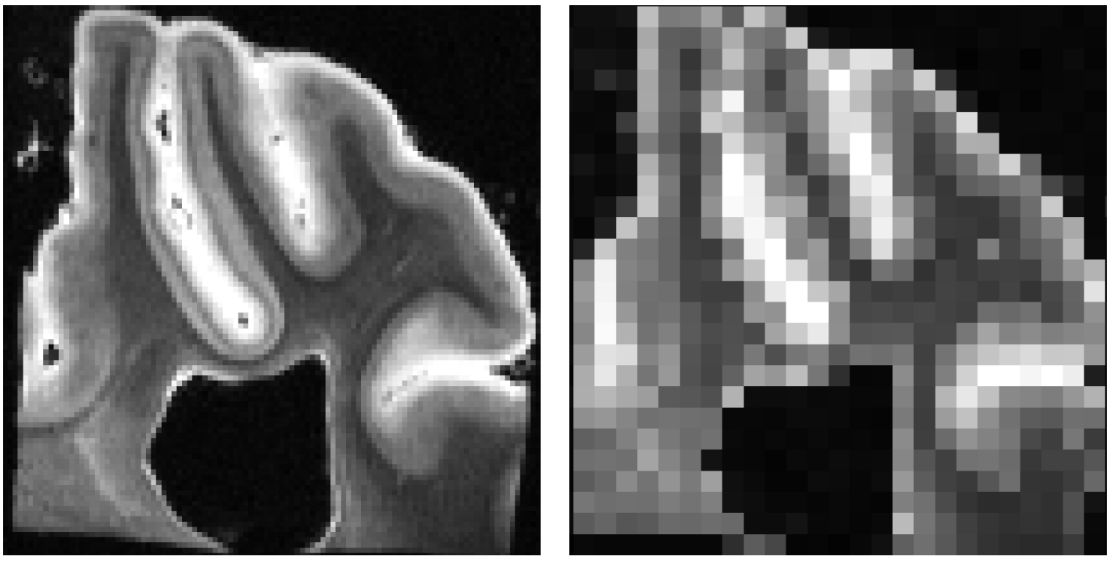


FIGURE 5.47: Dégradation artificielle de l'image T_2 *post-mortem* avec l'image d'origine à $300\mu m$ à gauche et celle avec une résolution de $1200\mu m$ à droite.

avons gardé le masque de propagation de la tractographie calculée à partir de l'IRM anatomique (*ie* le plus résolu possible) avec une résolution isotrope de $150\mu m$.

Les paramètres utilisés pour les deux sessions de tractographie globales avec contraintes anatomiques sur l'échantillon *post-mortem* à $300\mu m$ et à $1200\mu m$ ont été réglés en repartant des réglages réalisés pour le fantôme. Cependant, les poids des énergies ont été adaptés en suivant la même procédure que celle utilisée pour le fantôme de croisement : un premier passage sur l'ensemble des voxels du masque de propagation permet d'évaluer les valeurs minimale et maximale des potentiels utilisés pour calculer les énergies externes. On obtient ainsi : $P_{ext}(p_{max}) = 21.6343$ et $P_{ext}(p_{min}) = 3.57475$. La valeur de la distance maximale au cortex et celle du nombre de graines par voxel (et donc de la densité de spin) ont aussi dues être adaptées. Les paramètres utilisés sont donc les suivants :

- 1 graine par voxel (ce qui conduit à une longueur pour les spins éloignés du cortex égale à $0.12mm$),
- Des longueurs minimale et maximale de fibres reconstruites respectivement égales à $0.2mm$ et $50mm$,
- Un nombre d'itérations de 5000000,
- Une température de Gibbs de 0.015°,
- Des températures initiales externe et interne égales à 1.0° et une température finale interne de 0.001°,

- Une pondération de l'énergie externe de 1.0 et une pondération de l'énergie interne de 30.0,
- Une taille de la clique dans la proposition de mouvement optimal de 10 voisins,
- Une densité de spins par voxel de 1,
- Une vraisemblance de connexion par défaut de 0.5,
- Un angle de courbure de 30.0°,
- Une distance au cortex maximale autorisée de $0.8mm$.

5.6.3.3 Tractographie globale avec contraintes anatomiques sur l'échantillon à haute résolution

La méthode développée a été utilisée sur l'échantillon post-mortem possédant une résolution isotrope de $300\mu m$. La figure 5.48 présente les résultats avec les paramètres indiqués ci-dessus.

La méthode développée permet de reconstruire les fibres à distance du cortex s'orientant majoritairement dans la direction indiquée par le modèle local du processus de diffusion tandis que les fibres s'approchant du cortex présentent une courbure plus forte liée à la levée de la contrainte locale de courbure grâce aux *a priori* anatomiques. Ainsi, sur l'agrandissement présenté en figure 5.48, on peut remarquer ces deux populations de fibres : l'une rectiligne au sein de la substance blanche se propageant vers le fond du gyrus et l'autre proche du cortex se courbant plus fortement afin de s'orienter vers la normale à la surface piale la plus proche. On distingue également des fibres rectilignes reconstuites au sein du cortex quittant celui-ci perpendiculairement à sa surface qui traduisent une dispersion angulaire locale très faible (*ie* une forte anisotropie) et d'autres qui se courbent pour longer la surface du cortex, permettant de reconstruire des faisceaux courts. La méthode permet donc bien de représenter la connectivité de manière optimale, présentant notamment de nombreuses fibres se connectant aux murs des gyri.

Les figures 5.49 et 5.50 présentent respectivement les évolutions des courbes d'énergies (interne, externe et globale) et les évolutions des nombres de spins dans chaque conteneur (S_i, S_{1c} et S_{2c}) en fonction de l'avancement du processus d'optimisation.

Au début du processus d'optimisation, l'énergie interne diminue évoluant de manière opposée à l'énergie externe. En effet, ces comportements contraires caractérisent les phénomènes de création-connexion qui font globalement diminuer l'énergie (via l'énergie de connexion) au détriment d'une augmentation d'énergie externe. L'énergie globale

du système diminue ainsi afin de tendre vers son asymptote définissant la configuration optimale du système. De plus, on peut noter que les trois courbes présentent une rupture de pente liée aux changements de modifications autorisées en fonction du spin sélectionné (notamment la suppression d'un spin isolé qui fera diminuer plus rapidement l'énergie externe donc l'énergie globale de la configuration). Pour des questions de temps liées à la livraison de ce manuscrit le nombre d'itérations a été choisi trop faible pour voir le processus d'optimisation converger totalement.

Comme les courbes d'énergies, les courbes d'évolution de la taille des conteneurs sont très similaires à celles du fantôme simlulant le croisement à 90°. Au début du processus d'optimisation, le nombre des spins isolés diminue fortement à cause des nombreuses connexions et créations-connexions se formant avant de se stabiliser pour tendre vers son asymptote nulle. La courbe du nombre de spins connectés d'un seul côté évolue à l'opposé de celle des spins isolés, se stabilise une fois que les spins isolés sont peu nombreux, puis diminue doucement vers son asymptote correspondant au nombre de spins en bordure du masque de propagation. Enfin, l'augmentation continue de la courbe du nombre de spins attachés des deux côtés reflète la diminution globale de l'énergie du système via les connexions et créations-connexions. Les deux dernières courbes possèdent la même rupture de pente à un tiers du nombre total d'itérations lié à la modification des scenarii suivant le spin sélectionné.

5.6.3.4 Tractographie déterministe sur l'échantillon sous-échantillonné

Afin de comparer l'apport de la méthode par rapport aux méthodes classiques, une tractographie déterministe a été lancée sur l'échantillon sous-échantillonnée ($1200\mu m$ isotrope). La figure 5.51 présente le résultat obtenu avec les paramètres suivants : 1 graine par voxel, un pas d'intégration de $0.075mm$, longueur minimale de la fibre reconstruite égale à $0.5mm$ et maximale égale à $50mm$, un angle d'ouverture de 30° et un nombre d'orientations en sortie de 500. L'image anatomique de l'échantillon *post-mortem* possédant une résolution isotrope de $150\mu m$ est représentée à gauche. Le masque de propagation a été conçu pour intégrer la totalité d'un gyrus afin de tester le comportement de notre méthode lors de l'exploration de ces gyri. L'image de droite représente un zoom de celle du centre sur une partie des fibres reconstruites sur une portion du gyrus. On remarque sur les deux images au centre et à droite que l'algorithme de tractographie déterministe reconstruit de nombreuses fibres uniquement de manière rectiligne cohérentes avec l'information locale présente dans le modèle du processus de diffusion. Proche du cortex comme le représente le cas de l'image de droite, on observe des fibres droites traversant le gyrus sans se courber, traduisant ainsi de nombreux faux-positifs. Même si des fibres artéfactuelles ont été reconstruites, la qualité des données *post-mortem*

permet d'obtenir un tractogramme qui reste fidèle à celui obtenu à plus haute résolution car l'excellent SNR diminue significativement les erreurs angulaires présentes dans les dODFs lorsque le SNR est faible.

5.6.3.5 Tractographie globale avec contraintes anatomiques sur l'échantillon sous-échantilloné

Enfin, une tractographie globale sous contraintes anatomiques a été lancée sur l'échantillon sous-résolu (1200μm isotrope) avec les paramètres décrits plus haut dont la représentation graphique des fibres numériques reconstruites est illustrée en figure 5.52.

La tractographie effectuée sur les données sous-résolues à 1200μm parvient malgré la faible résolution à reconstruire les fibres principales de matière blanche et à établir des connexions avec les murs des gyri lors de l'approche du cortex suivant la valeur locale de dispersion angulaire. Grâce au très bon SNR donnant des dODFs très peu bruitées, le tractogramme présente une connectivité plus complète que celle déduite avec la méthode déterministe notamment par la présence des fibres à forte courbure se connectant aux murs des gyri. Cependant, on observe quelques fibres artéfactuelles déjà observées avec la méthode déterministe. La reconstruction de ces faux-positifs est en partie due au volume partiel résultant de la dégradation de la résolution des images pondérées en diffusion entraînant l'altération des dODFs recalculées avec le modèle SHORE présentées en figure 5.53.

Les courbes des énergies et des tailles des conteneurs sont identiques à celles de la méthode de tractographie globale avec *a priori* anatomiques décrite plus haut sur l'échantillon haute résolution. De ce fait, nous ne présenterons ici que le tableau récapitulatif 5.3 des énergies globales initiale et finale, ainsi que les tailles de conteneurs (S_i, S_{1c} et S_{2c}).

$E_{globale}^{initiale}$	$E_{globale}^{finale}$	$N_{initial}$	N_{final}	$Card(S_i)$	$Card(S_{1c})$	$Card(S_{2c})$
545935	-1.27899 10^7	141080	1381843	9891	100266	1271686

TABLE 5.3: Tableau récapitulatif pour l'échantillon *post-mortem* sous-résolu avec les valeurs des énergies globales initiale et finale, du nombre de spins initial et final et de la taille de chaque conteneur. L'énergie globale du système diminue tout au long de l'optimisation. Le nombre de spins isolés est plus faible que celui des spins connectés d'un seul côté qui est lui-même inférieur à celui des spins attachés des deux côtés traduisant bien la construction des fibres via la création de connexions entre les spins disponibles et de créations-connexions dans les autres cas.

Les différentes modifications opérées lors du processus d'optimisation sont représentées par les pourcentages suivants : environ 82% de connexions (comprenant les créations-connexions), environ 13% de mouvements optimaux, environ 4.5% de mouvements aléatoires et environ 0.2% de suppressions.

5.6.4 Évaluation sur sujet sain *in vivo*

Cette sous-section présente les résultats de la méthode développée sur des données acquises *in vivo* sur un sujet sain, les paramètres utilisés et les résultats de la tractographie avec contraintes anatomiques ainsi que les courbes d'énergie associées. Un des sujets de la base ARCHI (déjà présentée dans la sous-section 4.4.1) a été utilisé. Rappelons ici que le jeu de données HYDI d'IRM pondérées en diffusion a été acquis avec une séquence à double écho de spin EPI, à une résolution isotrope $1.7mm$ sur 10 sphères de l'espace q (b allant de 0 à $3000s/mm^2$) dotées de 20 échantillons uniformément répartis sur chaque sphère. La méthode analytique du Q-ball a été utilisée pour modéliser les dODF du processus local de diffusion en décomposant le signal sur une base d'harmoniques sphériques d'ordre maximum 10 avec un facteur de régularisation de 0.006. Afin d'illustrer les résultats, l'algorithme de tractographie globale a été appliqué sur deux blocs de coupes d'orientations axiale et coronale.

5.6.4.1 Réglages des paramètres

Les paramètres de l'algorithme ont été déterminés empiriquement et sont décrits ci-dessous :

- 1 graine par voxel (ce qui conduit à une longueur pour les spins éloignés du cortex égale à $0.8mm$),
- Des longueurs minimale et maximale de fibres reconstruites respectivement égales à $1.0mm$ et $200mm$
- Un nombre d'itérations égale à 5000000,
- Une température de Gibbs de 0.015,
- Des températures initiales externes et internes égales à 1.0° et une température finale interne de 0.001°,
- Un poids de l'énergie externe égal à 1.0 et un poids de l'énergie interne égal à 22.0,
- Une taille de la clique dans la proposition de mouvement optimal de 15 voisins,

- Une densité de spin par voxel égale à 1,
- Une vraisemblance de connexion par défaut égale à 0.5,
- Un angle de courbure de 15.0°,
- Une distance au cortex maximum autorisée de $0.75mm$.

La plage de variation des potentiels permettant de calculer l'énergie externe a été évaluée : $P_{ext}(p_{min}) = 6.71092$ et $P_{ext}(p_{max}) = 5.67692$ où p_{min} et p_{max} sont respectivement les probabilités minimum et maximum globale renvoyées par la dODF sur l'ensemble du domaine de propagation. Les paramètres ont été adaptés en repartant des réglages obtenus pour le fantôme du croisement de fibres à 90.0° en adaptant la densité de spin en fonction du nombre de graines placé initialement.

La surface piale a été déduite de l'image anatomique pondérée en T_1 grâce à FreeSurfer et une carte de distance géodésique aux ventricules a été calculée à partir de la connaissance du domaine de propagation et du masque des ventricules. Enfin, le modèle NODDI a été utilisé pour l'établissement de la carte de dispersion angulaire (ODI) avec les mêmes paramètres que ceux présentés en section 4.4.2. Ces trois *a priori* anatomiques sont présentés en figure 5.54.

5.6.4.2 Résultats de la métode de tractographie globale sous contraintes anatomiques

Le tableau 5.4 résume les valeurs de l'énergie globale du système et du nombre de spins initiaux et finaux, ainsi que le nombre de spin de chaque conteneur (S_i, S_{1c} et S_{2c}) à la fin de l'optimisation. Sur les résultats obtenus pour les deux blocs, on observe une diminution de l'énergie globale tout au long du processus d'optimisation. On observe également une augmentation significative du nombre de spins créés via la propostion de création-connexion.

Coupe	$E_{globale}^{initiale}$ (10^6)	$E_{globale}^{finale}$ (10^6)	$N_{initial}$	N_{final}	$Card(S_i)$	$Card(S_{1c})$	$Card(S_{2c})$
Axiale	1.44972	-9.76574	255018	2274495	4455	183888	2086152
Coronale	0.915336	-7.13392	159913	1616634	1769	120224	1494641

TABLE 5.4: Tableau récapitulatif pour chaque bloc des valeurs des énergies globales, du nombre de spins initial et final et du nombre de spin glass de chaque conteneur. L'énergie globale de chaque système diminue comme prévu tout au long de l'optimisation. Dans les deux cas, le nombre de spins isolés est plus faible que celui de spins connectés d'un seul côté qui est lui-même inférieur à celui des spins attachés des deux côtés traduisant bien la construction des fibres via la création de connexions entre les spins disponibles.

La figure 5.55 représente les évolutions des courbes d'énergies interne, externe et globale du système au cours du processus d'otpimisation sur le bloc de coupes axiales. Les résultats obtenus sur l'autre bloc donne des courbes similaires (à un facteur d'échelle près lié au nombre de spins présents dans le champ de propagation) donc nous n'avons représenté ici que l'une d'entre elles. La courbe d'énergie externe traduit l'augmentation du nombre de spins au fur et à mesure de l'avancement de l'optimisation. La courbe d'énergie interne met quant à elle en exergue la croissance du nombre de connexions par une décroissance importante. Enfin, la courbe d'énergie globale diminue, s'approchant ainsi de la configuration optimale sans toutefois pouvoir l'atteindre. Il eût été nécessaire de doubler voire tripler le nombre d'itérations pour atteindre une asymptote horizontale. Les courbes évoluent de manière comparable à celles présentées pour le fantôme numérique ou la pièce anatomique *post-mortem*. On peut remarquer sur ces trois courbes une rupture de pente liée au fait que l'on autorise progressivement plus de modifications suivant le scénario du spin sélectionné (notamment la suppression d'un spin isolé qui fera diminuer plus rapidement l'énergie externe donc l'énergie globale de la configuration). Pour des questions de temps liées à la livraison de ce manuscrit le nombre d'itérations a été choisi trop faible pour voir le processus d'optimisation converger définitivement.

Les courbes de la taille de chaque conteneur sont similaires à celles présentées pour le croisement et son illustrées en figure 5.56. Comme les courbes d'énergies, ces courbes sont identiques pour les résultats des deux blocs donc nous n'en représenterons qu'un seul jeu ici. Au début du processus d'optimisation, le nombre des spins isolés chute fortement traduisant le fort nombre de connexions s'établissant, pour observer ensuite une décroissance moins importante et tendre vers une asymptote nulle. La courbe de spins connectés d'un seul côté croît fortement proportionnellement à la diminution du nombre de spins isolés, se stabilise puis diminue doucement. Elle n'atteint cependant pas l'asymptote correspondant aux spins placés aux bordures du domaine de propagation (*ie* dont l'extrémité la plus proche de la limite du masque ne pourra établir de connexion sans sortir du masque), ce qui devrait être le cas si le nombre d'itérations était doublé ou triplé. La courbe du nombre de spins attachés des deux côtés ne fait qu'augmenter, caractérisant la constante augmentation du nombre de connexions pour les spins attachés d'un seul côté qui restent les seuls disponibles. Les deux courbes présentent l'évolution du nombre de spins connectés d'un seul ou des deux côtés possédant la même rupture de pente à un tiers du nombre total d'itérations lié à la modification des scenarii suivant le spin sélectionné.

Le bilan des modifications opérées au cours du processus d'optimisation conduit aux pourcentages suivants : environ 85% de connexions (comprenant les créations-connexions),

environ 9% de mouvements optimaux, environ 5% de mouvements aléatoires et environ 1% de suppressions. Les figures 5.57 et 5.58 illustrent respectivement les résultats obtenus pour le groupe de coupes axiales et pour le groupe de coupes coronales.

Chaque figure représente les fibres numériques obtenues avec une couleur liée localement à l'orientation de la fibre (la couleur rouge représente l'axe latéro-médial, le bleu l'axe dorso-ventral et le vert l'axe rostro-caudal), superposées sur l'IRM anatomique pondérée en T_1. L'algorithme parvient à reconstruire les faisceaux longs présentés au cours de la section 2.1.5 à l'instar du corps calleux représenté en rouge sur les coupes axiale et coronale ou du faisceau cortico-spinal (ou pyramidal) représenté en bleu sur la coupe coronale. Un zoom sur les images permet d'observer la reconstruction des croisements par la méthode et l'autorisation d'une courbure plus importante des fibres à l'approche du cortex lorsque la dispersion angulaire le permet. On peut ainsi observer des fibres se prolonger avec une faible courbure jusqu'au fond des gyri tandis que d'autres se connectent à leurs murs, la dispersion angulaire locale étant plus forte à ces endroits. Ces données plus proches des acquisitions réalisées dans le cadre clinique mettent davantage en valeur l'apport de la méthode de tractographie contrainte par les *a priori* anatomiques par rapport aux résultats sur l'échantillon *post-mortem* dont la très haute résolution permettait déjà d'obtenir des tractogrammes reflétant plus fidèlement la connectivité anatomique sous-jacente. L'étape d'optimisation du code reste à mener. Compte tenu de la nature locale des modifications liée au choix d'une approche markovienne pour implémenter l'algorithme de tractographie globale, il est facilement envisageable de réaliser plusieurs modifications locales en parallèle, si les spins modifiés simultanément restent suffisamment éloignés les uns des autres. Une telle optimisation peut parfaitement être réalisée en employant des techniques de multithreading distribuant les modifications à gérer sur les CPUs disponibles sur l'ordinateur utilisé. L'achat d'une station de travail dotée de 40 CPUs hyperthreadés devrait ainsi permettre de réduire la durée de l'optimisation d'un facteur presque équivalent au nombre de threads pour ne pas dépasser une à deux heure(s) de traitement par sujet.

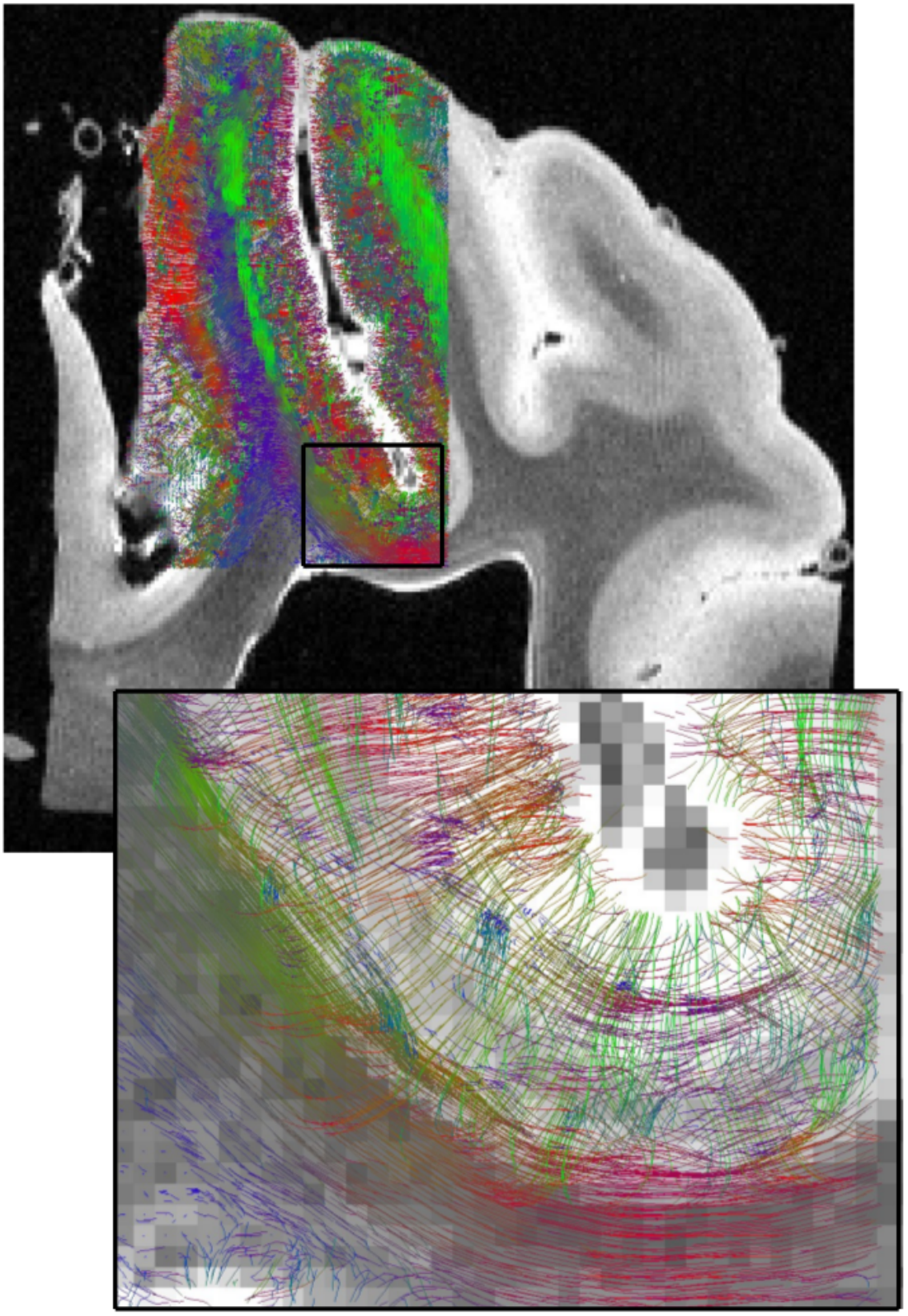


FIGURE 5.48: Résultat de la méthode développée sur l'échantillon *post-mortem* à haute résolution. La méthode permet de reconstruire les fibres loin du cortex de manière majoritairement rectiligne. Sur l'image zoommée, on peut remarquer les fibres au sein de la substance blanche se courbant légèrement afin de se propager vers le fond du gyrus. En revanche, proches du cortex, elles se courbent plus fortement afin de s'orienter vers la normale à la surface piale la plus proche.

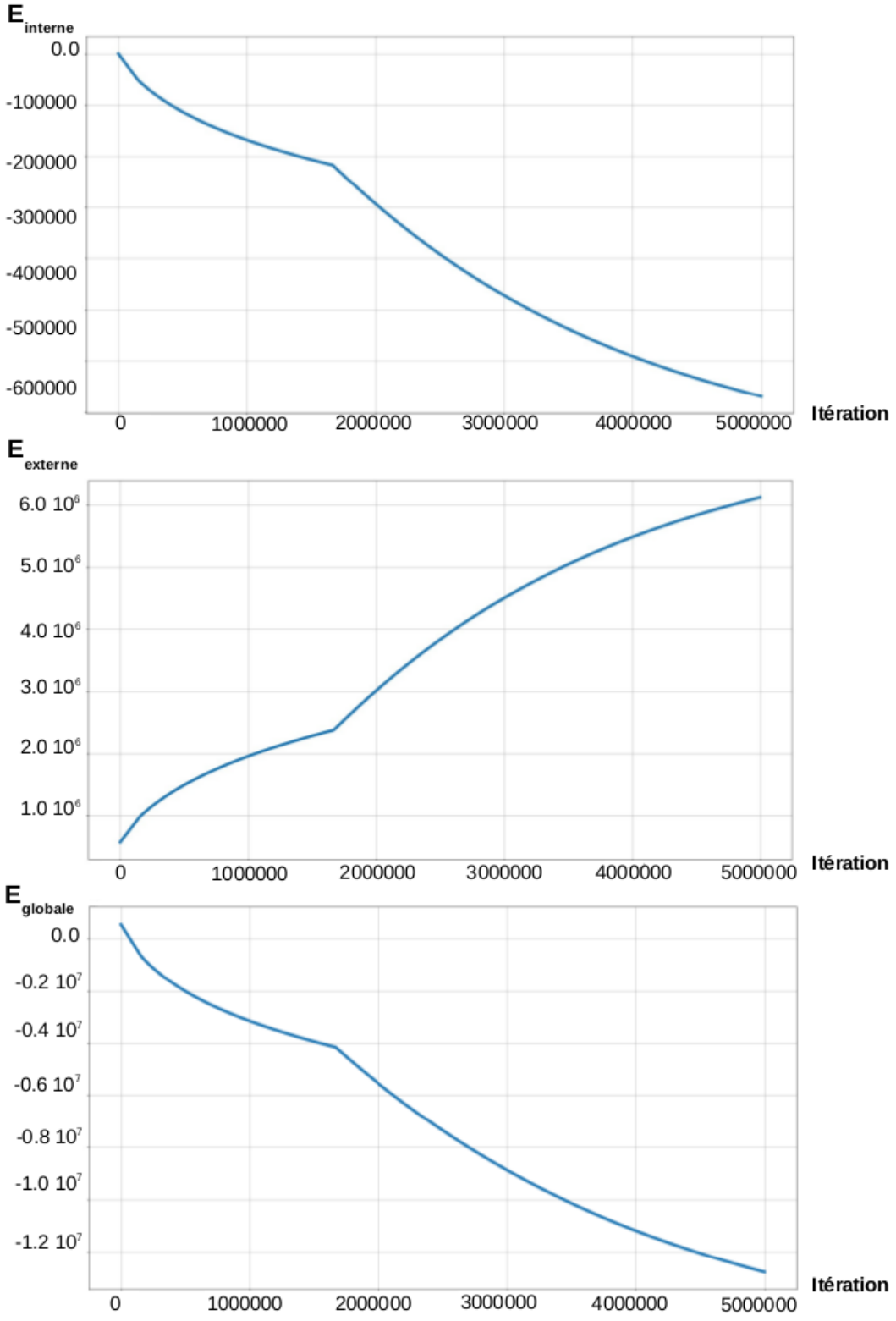


FIGURE 5.49: Évolution des énergies du système en fonction de l'itération pour l'échantillon *post-mortem* à haute résolution. L'énergie interne diminue au début de l'optimisation en accord avec l'intense nombre de connexions créées dans un premier temps. L'énergie externe quant à elle évolue à l'opposé en augmentant continûment, traduisant ainsi l'augmentation du nombre de spins lors des connexions-créations. Enfin, la courbe d'énergie globale diminue identiquement à celle de l'énergie interne et tend vers son asymptote horizontale. Les trois courbes présentent une rupture de pente liée aux changements de modifications autorisées en fonction du spin sélectionné à partir d'un instant déterminé au préalable.

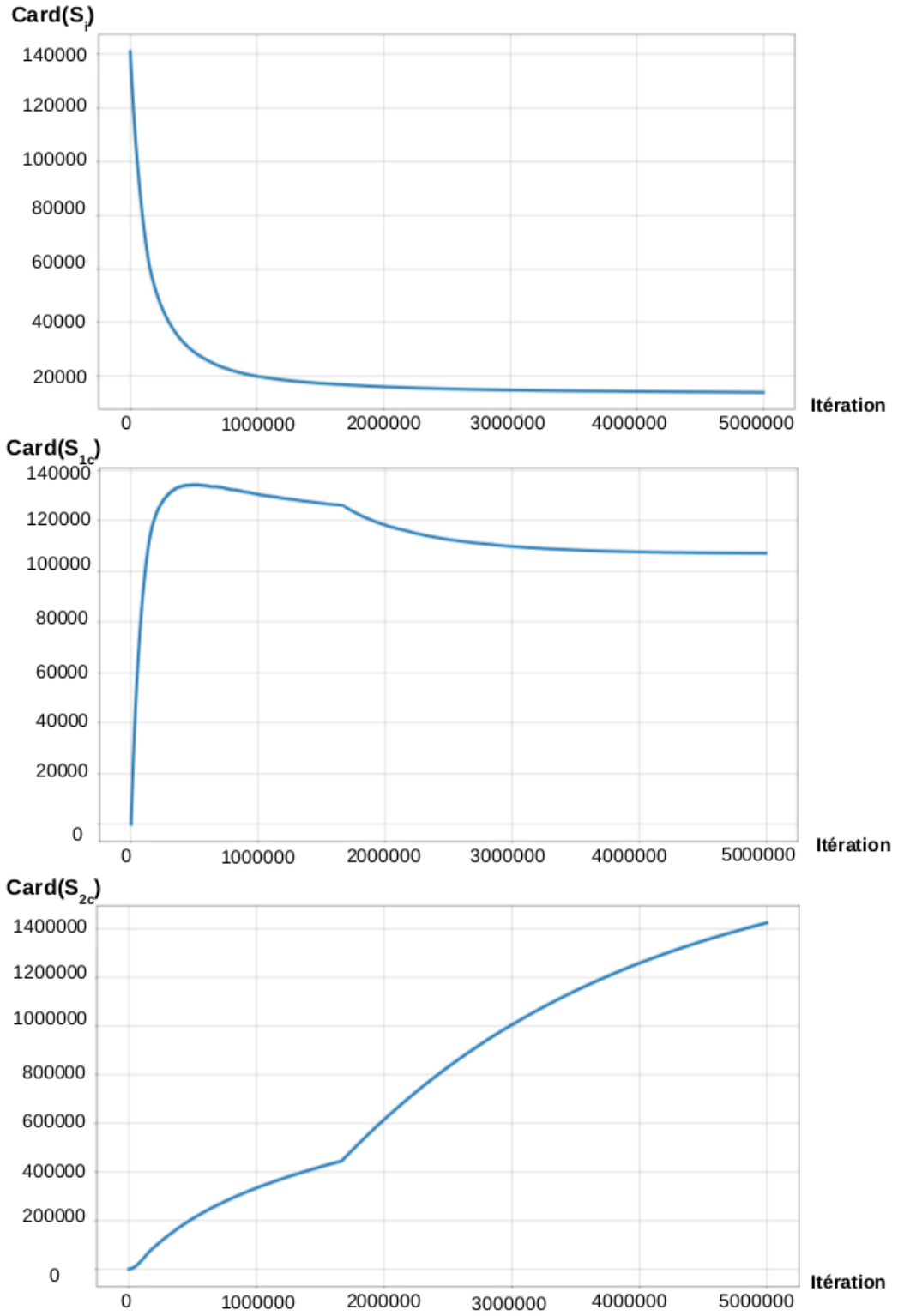


FIGURE 5.50: Évolution du nombre de spins des différents conteneurs (S_i, S_{1c} et S_{2c}) en fonction de l'itération pour l'échantillon *post-mortem* à haute résolution. Le nombre de spin isolés diminue drastiquement au début de l'optimisation à cause des nombreuses connexions s'établissant avant de se stabiliser pour tendre vers son asymptote nulle. Le nombre de spins connectés d'un seul côté augmente rapidement, se stabilise puis diminue doucement vers son asymptote correspondant au nombre de spins en bordure du masque de propagation. Le nombre de spins attachés des deux côtés quant à lui ne fait qu'augmenter continûment pour tendre vers son asymptote horizontale.

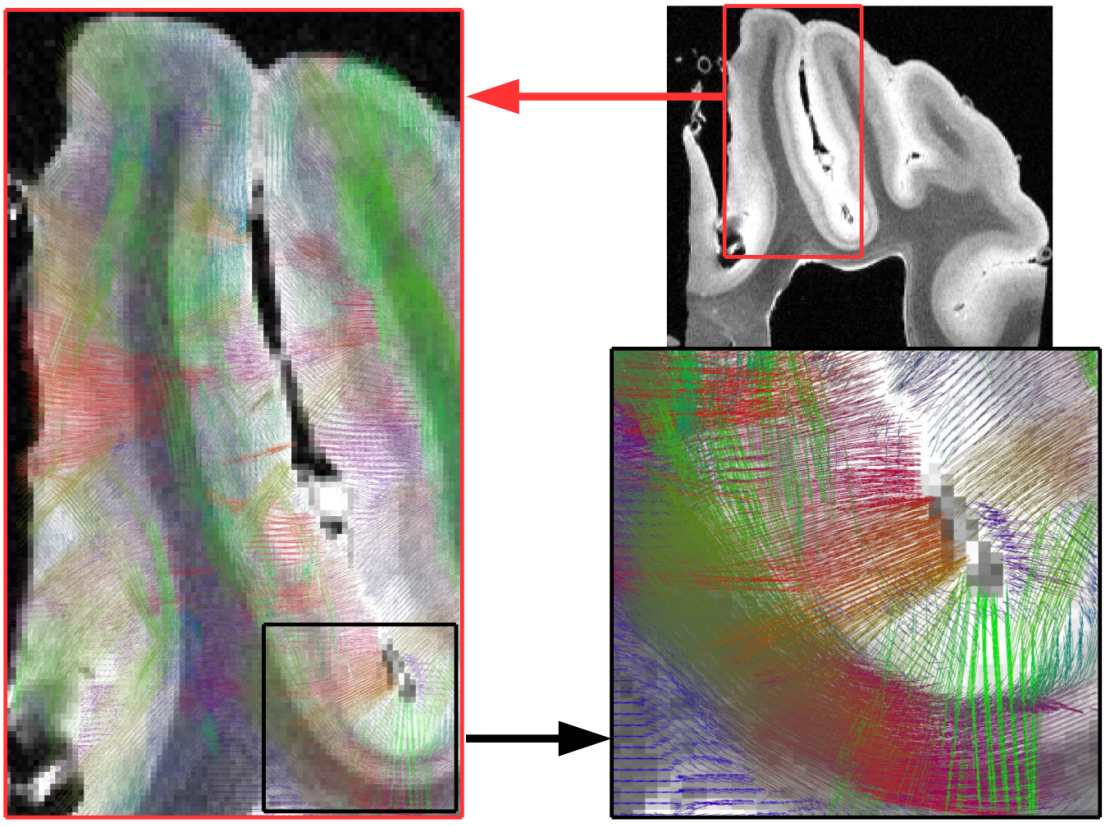


FIGURE 5.51: Résultat d'une tractographie déterministe sur l'échantillon *post-mortem*. L'image anatomique de l'échantillon *post-mortem* est représentée à gauche. Le résultat de la tractographie sur les deux gyri qui ont été utilisés comme domaine de propagation est illustré au centre avec en transparence l'image anatomique. À droite, un zoom sur une partie des fibres reconstruites sur une portion du gyrus est représenté avec en transparence l'image anatomique. On remarque sur les deux images au centre et à droite que l'algorithme de tractographie déterministe reconstruit de nombreuses fibres uniquement de manière rectiligne en ne prenant que l'information de diffusion. Proche du cortex comme le représente le cas de l'image de droite, on observe ces fibres droites traversant le gyrus sans se courber, traduisant ainsi de nombreux faux-positifs.

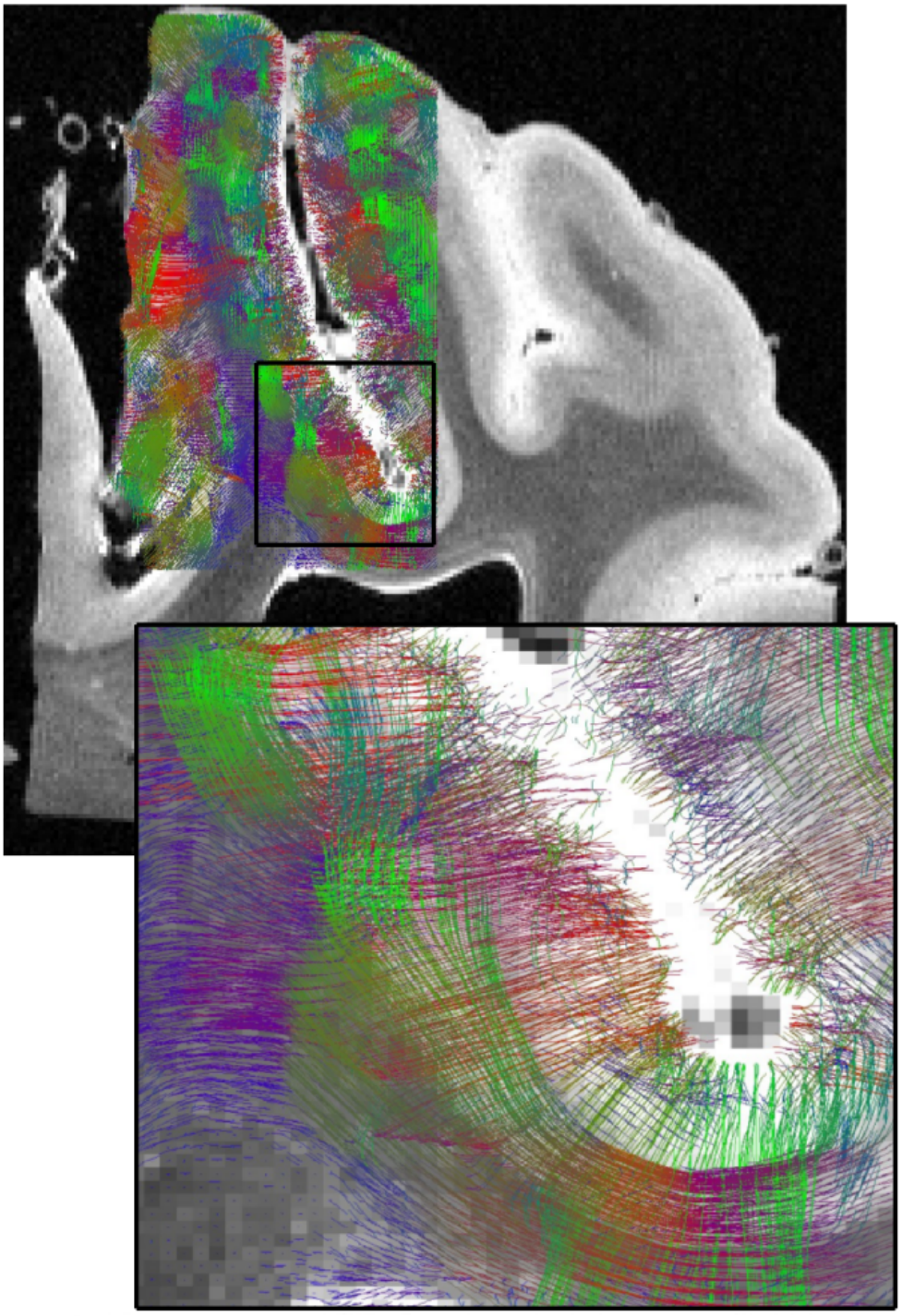


FIGURE 5.52: Résultat de la méthode développée sur l'échantillon *post-mortem* à $1200\mu m$ isotrope. La méthode permet de reconstruire les fibres loin du cortex de manière majoritairement rectiligne. Sur l'image zoommée, on peut remarquer les fibres au sein de la substance blanche se courbant légèrement afin de se propager vers le fond du gyrus. À l'approche du cortex, certaines fibres se courbent correctement pour se connecter aux murs du gyrus tandis que d'autres, artéfactuelles, gardent l'orientation de la normale à la surface piale.

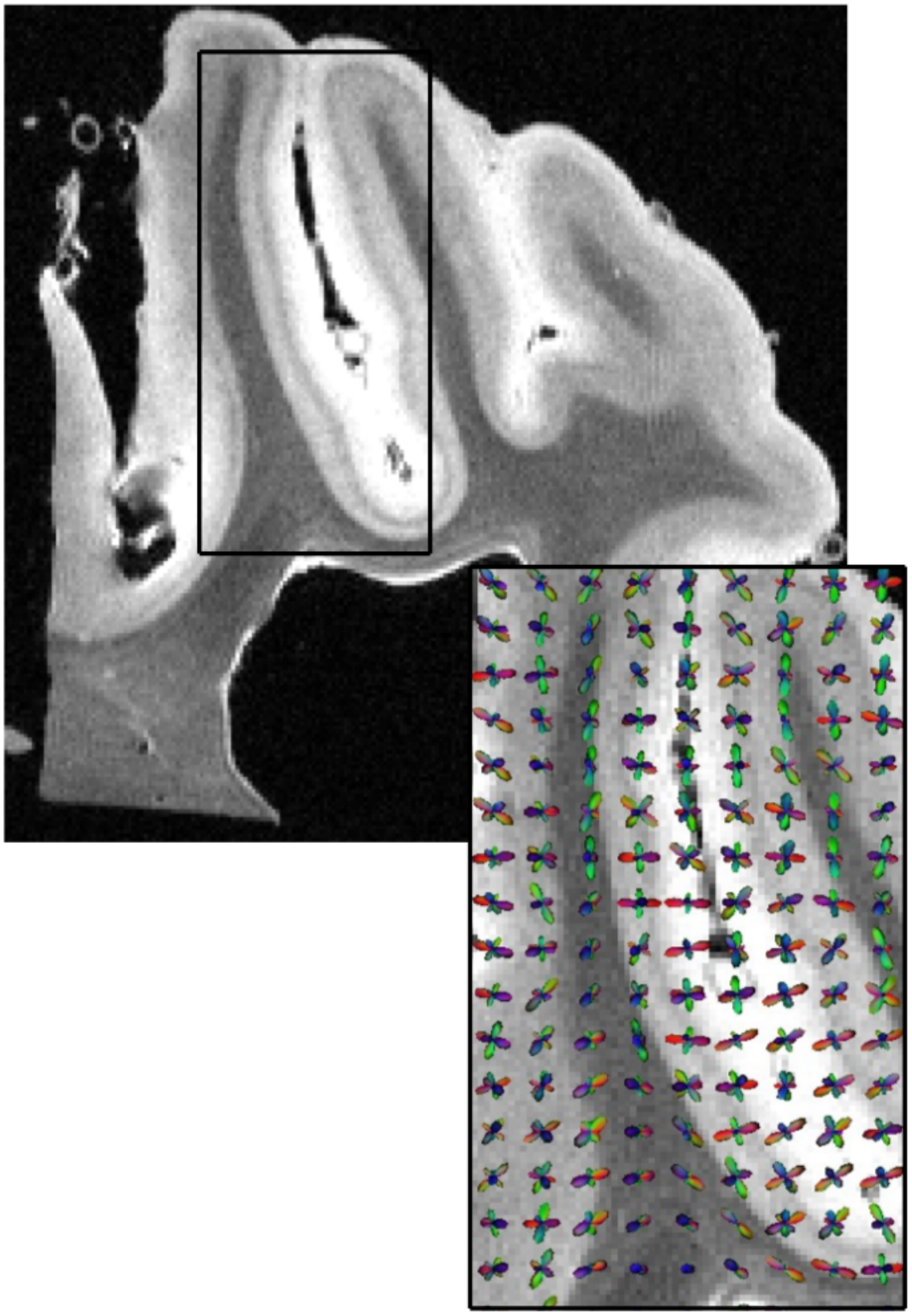


FIGURE 5.53: Carte du champ de dODFs sur l'échantillon *post-mortem* sous-résolu fusionnée avec l'image anatomique pondérée en T_1. La résolution des données pondérées en diffusion a été dégradée et la méthode SHORE a été calculée à nouveau pour obtenir ces dODFs. L'image zoomée présente la localisation proche du cortex où les dODFs permettent aux fibres de se reconstruire perpendiculairement à la normale à la surface piale, entraînant ainsi des faux-positifs.

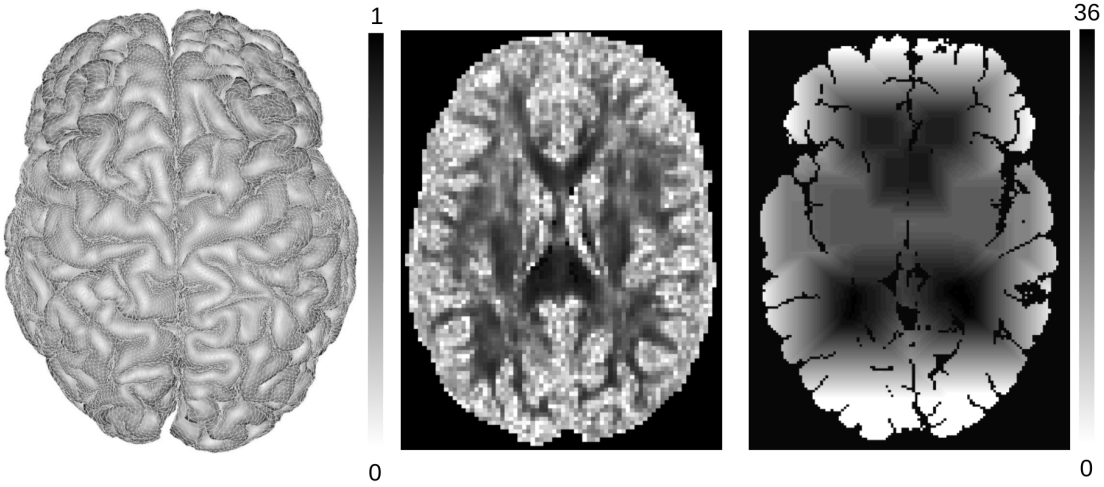


FIGURE 5.54: *A priori* anatomiques utilisés pour les données *in vivo* : à gauche la surface piale calculée avec le logiciel FreeSurfer à partir de l'image anatomique pondérée en T_1 en coupe axiale, au milieu la carte de dispersion angulaire acquise avec le modèle microstructurel NODDI en coupe axiale et à droite, la carte de distance aux ventricules en coupe axiale.

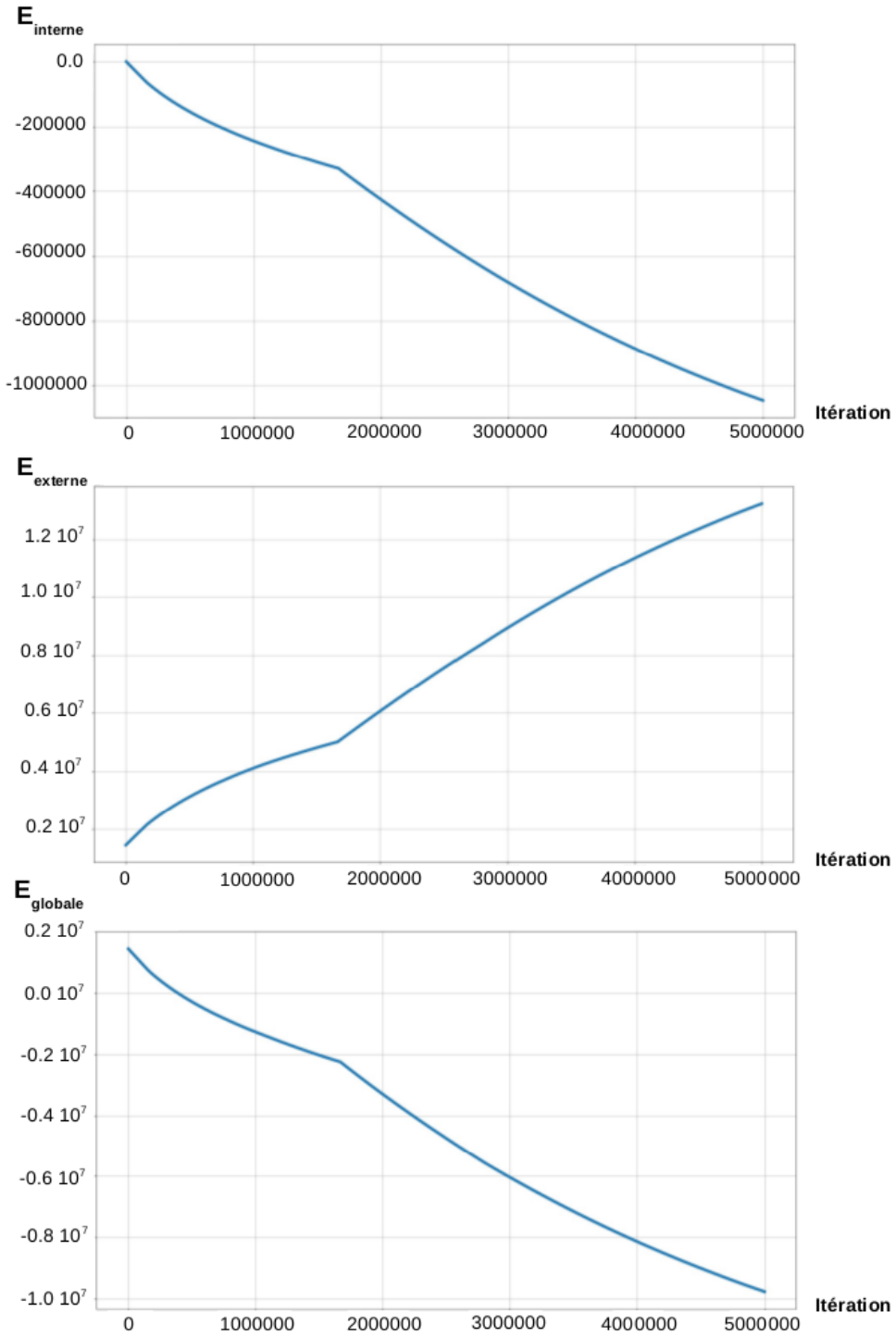


FIGURE 5.55: Évolution des énergies du système en fonction de l'itération pour le bloc de coupes axiales. La courbe d'énergie interne met en exergue la croissance du nombre de connexions par une décroissance continue. La courbe d'énergie externe augmente, traduisant ainsi l'augmentation du nombre de spins au fur et à mesure de l'avancement de l'optimisation. Enfin, la courbe d'énergie globale diminue et tend vers son asymptote horizontale. Les trois courbes présentent une rupture de pente liée aux changements de modifications autorisées en fonction du spin sélectionné.

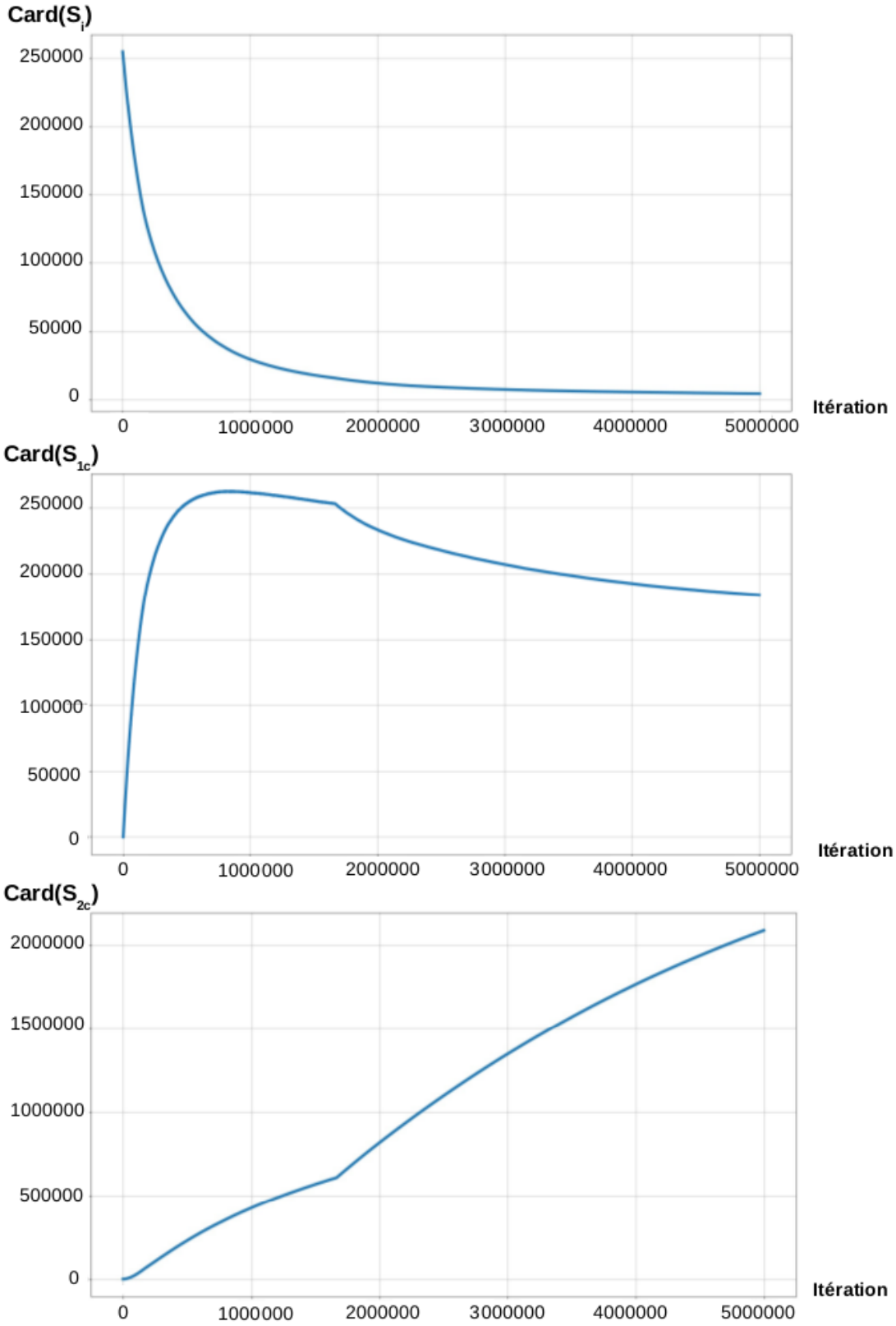


FIGURE 5.56: Évolution du nombre de spins des différents conteneurs (S_i, S_{1c} et S_{2c}) en fonction de l'itération pour le bloc de coupes axiales. La courbe des spins isolés chute fortement au début de l'optimisation traduisant le fort nombre de connexions s'établissant avant de se stabiliser pour tendre vers son asymptote nulle. La courbe de spins connectés d'un seul côté croît fortement proportionnellement à la diminution du nombre de spins isolés, se stabilise puis diminue doucement vers son asymptote correspondant au nombre de spin en bordure du masque de propagation. La courbe du nombre de spins attachés des deux côtés ne fait qu'augmenter, caractérisant la constante augmentation du nombre de connexions pour les spins attachés d'un seul côté qui restent les seuls disponibles.

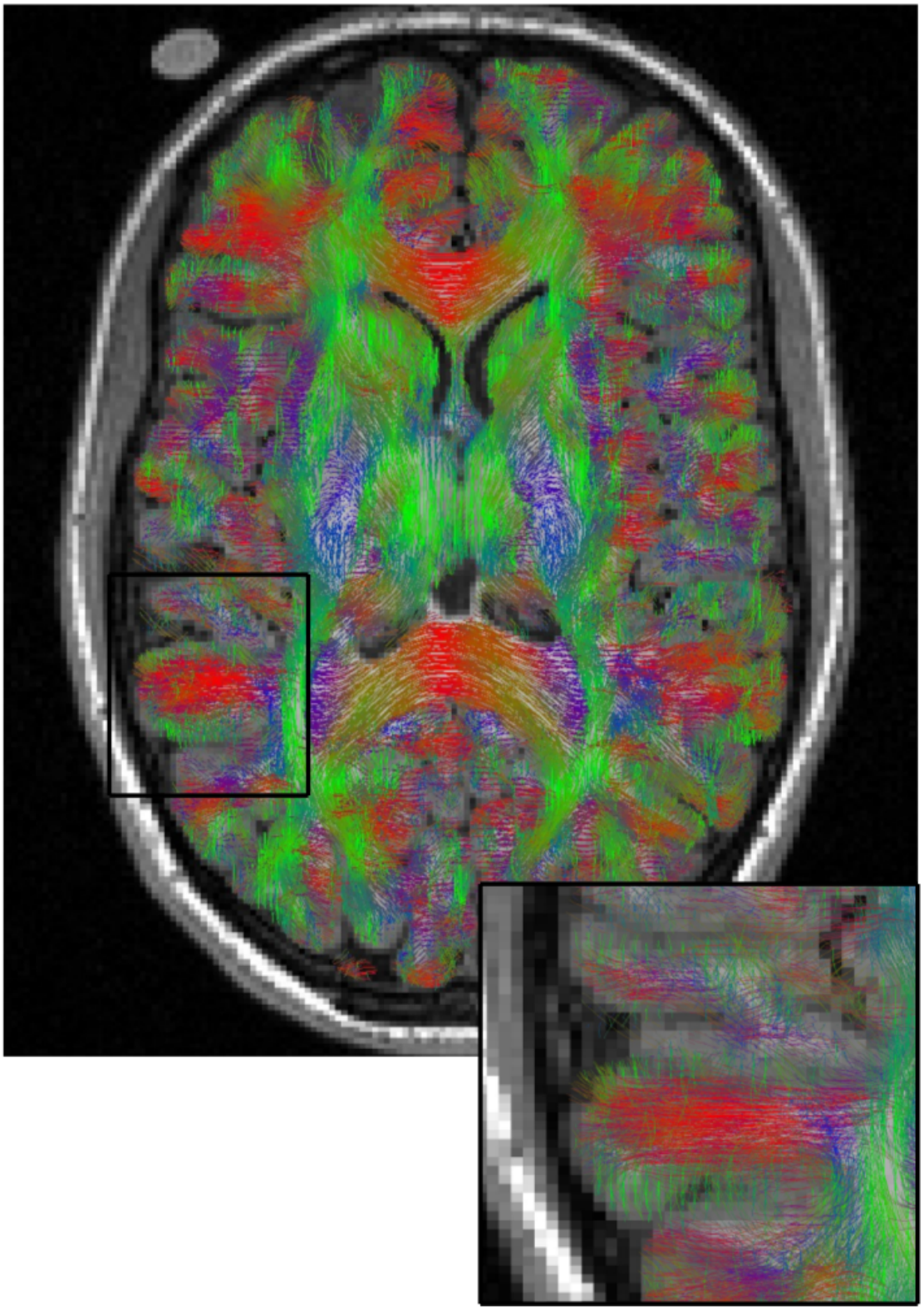


FIGURE 5.57: Résultats de la tractographie sous contraintes anatomiques en coupe axiale avec les conventions de couleur RVB. Le tractogramme est représenté avec l'image anatomique pondérée en T_1. On peut remarquer que les faisceaux de fibres les plus importants sont bien reconstruits à l'instar du corps calleux et que la méthode permet d'explorer l'ensemble de la connectivité non seulement au sein de la substance blanche mais également du cortex cérébral.

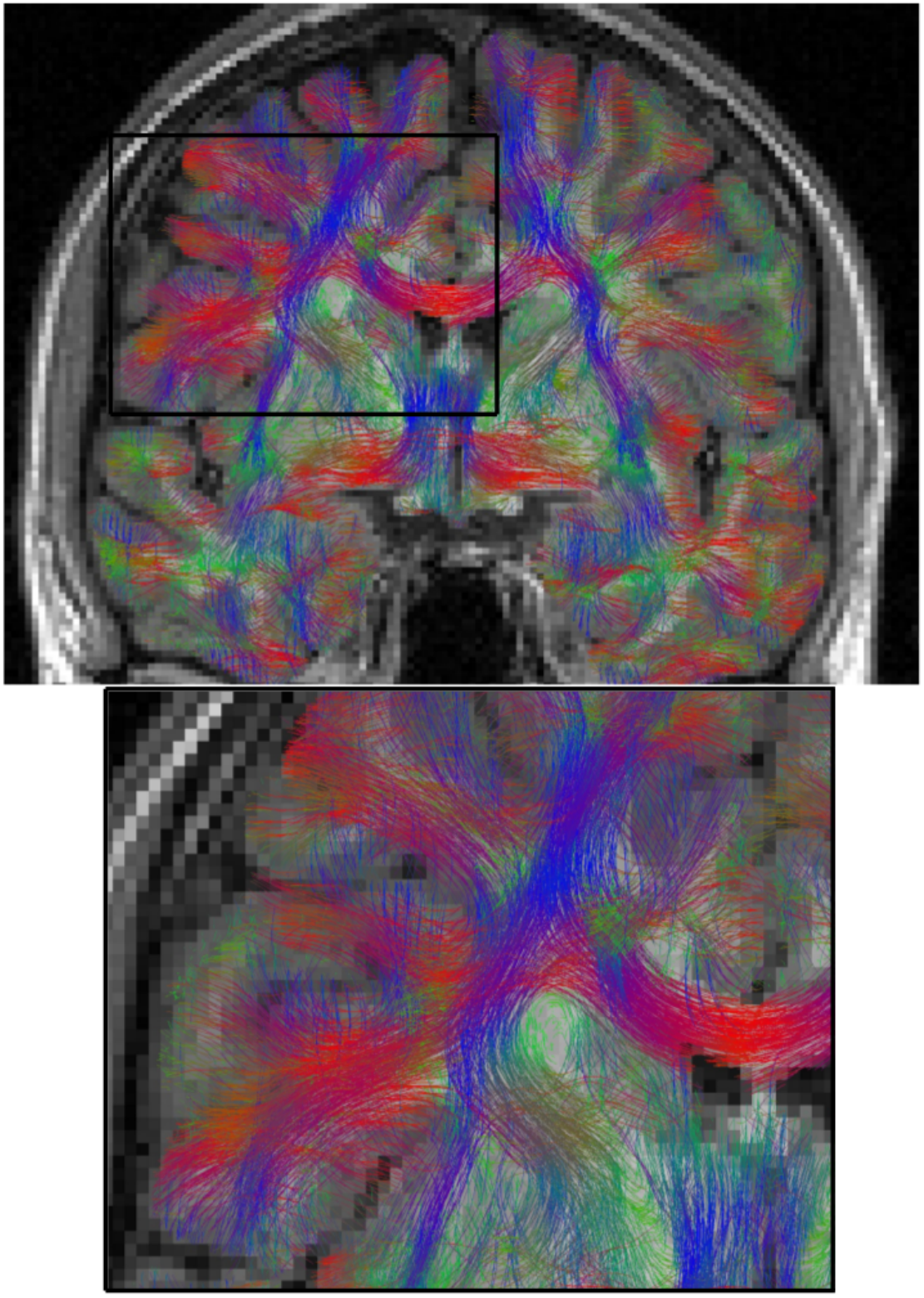


FIGURE 5.58: Résultats de la tractographie sous contraintes anatomiques en coupe coronale avec les conventions de couleur RVB. Les principaux faisceaux de fibres de matière blanche sont reconstruits correctement à l'instar du corps calleux en rouge et du faisceau cortico-spinal en bleu. Les fibres entrant dans le cortex se courbent afin de se connecter aux murs des gyri en fonction de la dispersion angulaire comme indiqué par la réalité anatomique sous-jacente.

Chapter 6

Conclusions et perspectives

6.1 Conclusions

L'IRM de diffusion reste après plus de trente ans d'existence une méthode d'imagerie des tissus en plein développement. Après avoir révolutionné le diagnostic précoce de l'ischémie cérébrale, elle a surtout permis d'accéder *in vivo* à la connectivité anatomique cérébrale en exploitant la forte anisotropie du mouvement de l'eau restreinte par les membranes des axones myélinisés au sein de la substance blanche grâce aux techniques de tractographie. Depuis quelques années, la communauté travaille ardemment à faire de l'IRM de diffusion un outil de biopsie virtuelle permettant de caractériser la composition cellulaire du tissu cérébral *in vivo*.

Accéder à la connectivité structurelle ainsi qu'à certains descripteurs de la microstructure du tissu cérébral est essentiel pour cartographier le connectome humain qui, rappelons le, vise à établir le lien entre fonctions cérébrales et substrat anatomique. Malheureusement, la résolution et le faible rapport signal à bruit des données d'imagerie pondérées en diffusion font de l'inversion du problème local du processus de diffusion pour remonter à la configuration locale de la géométrie des fibres et de la reconstruction des fibres par tractographie des problèmes malheureusement mal posés. Les travaux récents de la communauté visant à l'inférence du connectome humain à partir des données de la cohorte mise à disposition dans le cadre du "Human Connectome Project" américain ont mis en exergue la grande variabilité interindividuelle des matrices de connectivité structurelles rendant quasi impossible l'inférence du connectome structurel.

Malgré de nombreuses innovations introduites au cours des deux décennies passées pour améliorer les méthodes de tractographie, les algorithmes à disposition génèrent des tractogrammes à la fois entachés de nombreux faux-positifs mais aussi incapables de gérer

correctement la terminaison des fibres à leur arrivée sur le cortex. Cela se traduit au niveau des matrices de connectivité par une surestimation de la connectivité entre certaines paires de régions d'intérêt due à de fausses connexions présentes dans le connectogramme reconstruit, ou à l'absence de connectivité au niveau des murs des sillons due à l'échec des techniques de tractographie à reconstruire fidèlement les terminaisons des fibres en région sous-corticale susceptibles d'être caractérisées par de fortes courbures pour se connecter aux murs des sillons.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons travaillé au développement de méthodes se traduisant par deux contributions principales décrites dans les sections suivantes.

6.1.1 Asymétries interhémisphériques de la densité neuritique, différences liées au genre et colocalisation des pics de densité dendritique et d'activations fonctionnelles

Dans un premier temps, nous avons exploité les données de la base Archi du projet européen CONNECT pour reconstruire les cartographies de densité neuritique à la surface du cortex à l'aide du modèle NODDI et étudier leurs corrélats avec les cartographies fonctionnelles des contrastes BOLD dans les régions de la motricité, de la vision et du langage. Nous avons ainsi pu montrer l'existence de co-localisations loco-régionales positives entre les pics d'activation de ces régions et les pics de densité neuritique, ainsi que des asymétries liées à la latéralisation de ces réseaux fonctionnels. Nous avons également pu étudier les différences significatives en densité neuritique existantes entre hommes et femmes sur ces mêmes régions; cette première étude a permis de démontrer l'apport des méthodes de caractérisation de la cytoarchitecture du cortex cérébral par IRM de diffusion pour la compréhension fine de son organisation fonctionnelle.

6.1.2 Tractographie globale sous contraintes anatomiques

Dans un second temps, nous avons développé un nouvel algorithme de tractographie reposant sur une approche globale de type "verres de spin" permettant l'ajout de nouvelles contraintes anatomiques afin d'apporter une solution pour réduire la présence de fibres artéfactuelles, mais également mieux gérer la connectivité au niveau des murs des gyri. Ces contraintes exploitent à la fois des *a priori* anatomiques macroscopiques à l'instar de la géométrie circonvoluée de la surface piale du cortex cérébral, et des *a priori* anatomiques microstructurels à l'instar de la dispersion angulaire établie à partir du modèle NODDI. Nous avons ainsi pu démontrer l'amélioration significative de la qualité des connectogrammes obtenus sur fantôme numérique, à partir de données

réelles d'un échantillon humain acquises *post-mortem* à très hautes résolutions spatiale et angulaire, mais également sur des données humaines acquises *in-vivo*. Contrairement aux approches déterministes ou probabilistes conventionnelles, le cadre global utilisé dans notre méthode permet facilement d'augmenter le nombres d'*a priori* anatomiques et la preuve de concept apportée dans le cadre de ces travaux de thèse n'est que le point de départ validant l'approche et invitant à introduire de nouvelles informations anatomiques. Un soin particulier a été apporté au design logiciel pour faciliter son évolution dans le futur.

6.1.3 Contributions

Ces travaux de thèse ont fait l'objet de plusieurs publications et communications orales dans les journaux et conférences du domaine qui sont résumées ici :

- articles longs de conférence :
  - A. Teillac, S. Lefranc, E. Duchesnay, F. Poupon, M. A. Ripoll Fuster, D. Le Bihan, J.-F. Mangin, C. Poupon (2016). "Colocalization of Functional Activity and Neurite Density Within Cortical Areas", Abstract #123. Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI'16) - Computational Diffusion MRI Workshop, pp. 175-186. Athènes, Grèce.
  - A. Teillac, F. Poupon, J.-F. Mangin, C. Poupon, "A novel anatomically-constrained global tractography approach to monitor sharp turns in gyri", Abstract #52. Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI'17), in press. Québec, Canada.
- articles courts de conférence :
  - A. Teillac, S. Lefranc, E. Duchesnay, F. Poupon, M. A. Ripoll Fuster, D. Le Bihan, J.-F. Mangin, C. Poupon (2016). "Neurite density asymmetries in cortical areas assessed by diffusion MR microscopy using NODDI", Abstract #1802. International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'16). Singapour, Singapour.
  - A. Teillac, S. Lefranc, E. Duchesnay, F. Poupon, M. A. Ripoll Fuster, D. Le Bihan, J.-F. Mangin, C. Poupon (2016). "Correlations between functional MRI and diffusion MR microscopy using NODDI in cortical regions of the brain", Abstract #166. European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology congress (ESMRMB'16). Vienne, Autriche.

- A. Teillac, S. Lefranc, E. Duchesnay, F. Poupon, M. A. Ripoll Fuster, D. Le Bihan, J.-F. Mangin, C. Poupon (2016). "Left-Right asymmetries of the dendrite density within cortical areas", Abstract #1832. Organization for Human Brain Mapping (OHBM'16). Genève, Suisse.
- A. Teillac, S. Lefranc, E. Duchesnay, F. Poupon, M. A. Ripoll Fuster, D. Le Bihan, J.-F. Mangin, C. Poupon (2016). "Men-Women differences of the dendrite density within cortical areas", Abstract #1876. Organization for Human Brain Mapping (OHBM'16). Genève, Suisse.
- D. Estournet, J. Beaujoin, F. Poupon, A. Teillac, J-F. Mangin, C. Poupon (2017). "Axon diameter mapping using diffusion MR microscopy embedded in a Monte-Carlo based on fingerprint approach", Abstract #803, International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'17). Hawaï, États-Unis.
- K. Ginsburger, F. Poupon, A. Teillac, J.-F. Mangin, C Poupon (2017), "Diffeomorphic Registration of Diffusion-Weighted MRI data using Mean Apparent Propagator Images", Abstract #746. International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'17). Hawaï, États-Unis.
- A. Teillac, F. Poupon, J.-F. Mangin, C. Poupon (2017), "A novel anatomically-constrained global tractography approach to monitor sharp turns in gyri", Abstract #2466. International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'17). Hawaï, États-Unis.
- K. Ginsburger, F. Poupon, A. Teillac, J.-F. Mangin, C Poupon (2017), "Diffeomorphic Registration of Diffusion Mean Apparent Propagator Fields using Dynamic Programming on a Minimum Spanning Tree" Abstract #1734. Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI'17) - Computational Diffusion MRI Workshop (CDMRI'17). Québec, Canada.
- D. Estournet, J. Beaujoin, F. Poupon, A. Teillac, J-F. Mangin, C. Poupon (2017). "Axon diameter mapping using diffusion MR microscopy embedded in a Monte-Carlo based on fingerprint approach", #1733, Organization for Human Brain Mapping (OHBM'17). Vancouver, Canada.

6.2 Perspectives

De nombreuses perspectives ont été envisagées à l'approche de la fin de cette thèse. Dans un premier temps, l'intégration de la méthode dans le logiciel Connectomist-2.0 est envisagée prochainement afin de pouvoir être utilisée, notamment pour comparer les différents algorithmes de tractographie à disposition. D'autre part, afin d'améliorer

encore la correspondance anatomique des fibres reconstruites, on pourrait ajouter de nouveaux *a priori* anatomiques locaux lors de la reconstruction, comme le diamètre axonal, ou globaux comme un atlas de connectivité pénalisant l'énergie de création de fibres tentant de se construire entre des régions connues comme n'étant pas connectées l'une à l'autre. L'algorithme pourrait également bénéficier d'une amélioration significative en mettant en compétition des optimisations globales de type recuit quantique afin d'en améliorer la robustesse et obtenir des connectogrammes encore plus fidèles à la réalité anatomique. Enfin, une optimisation logicielle du code avec le langage de programmation CUDA permettrait sans doute une réduction du temps de calcul de cette méthode pour la rendre compatible avec une utilisation dans le cadre d'applications cliniques. En terme de validation, une étude utilisant un logiciel comme Tractometer indiquerait une quantification plus précise de la méthode et ses apports par rapport aux autres algorithmes de tractographie, tandis que l'utilisation du logiciel COMMIT pourrait permettre de vérifier la correspondance anatomique des fibres reconstruites. On peut également envisager une étude mettant en parallèle en entrée de COMMIT de nombreux tractogrammes issus des méthodes existantes dont la nôtre afin de profiter des avantages de chacune.

Même si de nombreuses avancées ont permis de modéliser le processus de diffusion de plus en plus précisément tout en respectant un temps de calcul raisonnable, il semblerait que les méthodes globales soient les plus performantes pour reconstruire les fibres de la substance blanche cérébrale car elles sont moins entachées des erreurs locales dues au bruit et à la faible résolution spatio-angulaire des images pondérées en diffusion. Depuis quelques années, la communauté travaille au développement de nouvelles méthodes de microscopie par IRM de diffusion afin de caractériser quantitativement la microstructure du tissu cérébral en décodant l'information relative contenue dans le signal IRM pondéré en diffusion en chaque voxel de l'image, et ces nouvelles caractéristiques microstructurelles sont une mine d'information pour contraindre plus efficacement les algorithmes de tractographie et se rapprocher de la réalité anatomique de la connectivité structurelle. Beaucoup de défis restent encore à relever mais l'émergence d'approches de type deep learning couplée aux images pondérées en diffusion à très haute résolution, comme celles prochainement réalisées par l'imageur 11.7 Tesla, devraient permettre de s'approcher encore un peu plus d'une méthode viable pour inférer la connectivité cérébrale.

Appendix A

Nomenclature des sillons de l'outil Morphologist

F.C.L.a.	anterior lateral fissure	F.C.L.p.	posterior lateral fissure
F.C.L.r.ant.	anterior ramus of the lateral fissure	F.C.L.r.asc.	ascending ramus of the lateral fissure
F.C.L.r.diag.	diagonal ramus of the lateral fissure	F.C.L.r.retroC.tr.	retro central transverse ramus of the lateral fissure
F.C.L.r.sc.ant.	anterior sub-central ramus of the lateral fissure	F.C.L.r.sc.post.	posterior sub-central ramus of the lateral fissure
F.C.M.ant.	calloso-marginal anterior fissure	F.C.M.post.	calloso-marginal posterior fissure
F.Cal.ant.-Sc.Cal.	calcarine fissure	F.Coll.	collateral fissure
F.I.P.Po.C.inf.	superior postcentral intraparietal superior sulcus	F.I.P.	intraparietal sulcus
F.I.P.r.int.1	primary intermediate ramus of the intraparietal sulcus	F.I.P.r.int.2	secondary intermediate ramus of the intraparietal sulcus
F.P.O.	parieto-occipital fissure	INSULA	insula
OCCIPITAL	lobe occipital	S.C.LPC.	paracentral lobule central sulcus
S.C.	central sulcus	S.C.sylvian.	central sylvian sulcus
S.Call.	subcallosal sulcus	S.Cu.	cuneal sulcus
S.F.inf.	inferior frontal sulcus	S.F.inf.ant.	anterior inferior frontal sulcus
S.F.int.	internal frontal sulcus	S.F.inter.	intermediate frontal sulcus
S.F.marginal.	marginal frontal sulcus	S.F.median.	median frontal sulcus
S.F.orbitaire.	orbital frontal sulcus	S.F.polaire.tr.	polar frontal sulcus
S.F.sup.	superior frontal sulcus	S.GSM.	sulcus of the supra-marginal gyrus
S.Li.ant.	anterior intralingual sulcus	S.Li.post.	posterior intra-lingual sulcus
S.O.T.lat.ant.	anterior occipito-temporal lateral sulcus	S.O.T.lat.int.	internal occipito-temporal lateral sulcus
S.O.T.lat.med.	median occipito-temporal lateral sulcus	S.O.T.lat.post.	posterior occipito-temporal lateral sulcus
S.O.p.	occipito-polar sulcus	S.Olf.	olfactory sulcus
S.Or.	orbital sulcus	S.Pa.int.	internal parietal sulcus
S.Pa.sup.	superior parietal sulcus	S.Pa.t.	transverse parietal sulcus
S.Pe.C.inf.	inferior precentral sulcus	S.Pe.C.inter.	intermediate precentral sulcus
S.Pe.C.marginal.	marginal precentral sulcus	S.Pe.C.median.	median precentral sulcus
S.Pe.C.sup.	superior precentral sulcus	S.Po.C.sup.	superior postcentral sulcus
S.R.inf.	inferior rostral sulcus	S.Rh.	rhinal sulcus
S.T.i.ant.	anterior inferior temporal sulcus	S.T.i.post.	posterior inferior temporal sulcus
S.T.pol.	polar temporal sulcus	S.T.s.	superior temporal sulcus
S.T.s.ter.asc.ant.	anterior terminal ascending branch of the superior temporal sulcus	S.T.s.ter.asc.post.	posterior terminal ascending branch of the superior temporal sulcus
S.p.C.	paracentral sulcus	S.s.P.	sub-parietal sulcus
ventricle	ventricle	unknown	unknown cortical folds

FIGURE A.1: Nomenclature des principaux sillons du cerveau humain issue de Perrot et al. [2011]. La colonne de gauche décrit les acronymes utilisés par BrainVISA et la colonne de droite représente les noms anatomiques. Tous les labels sont définis pour les deux hémisphères sauf *S.GSM.* uniquement pour l'hémisphère gauche. Le label *unknown* est un label nul utilisé pour les plis corticaux inconnus.

Appendix B

Nomenclature des régions anatomiques de l'atlas de Destrieux

Cette appendice présente les tableaux de la parcélisation finale utilisée au sein du logiciel FreeSurfer. Pour chaque région anatomique, les informations suivantes sont fournies : un index arbitraire, les surnoms utilisés dans FreeSurfer, les noms complets trouvés dans la littérature (en gras, les noms référencés par la Terminologie Anatomique), les vues selon lesquelles les régions peuvent être observées (A : antérieure, I : Inférieure, L : Latérale, M : Médiale, P : Postérieure, S : Supérieure), l'index de correspondance après correction des frontières (CI_c pour Concordance Index Corrected) et l'aire moyenne (en cm^2) pour les hémisphères droit (Rh) et gauche (Lh).

index	Short Name	Long name (TA nomenclature is bold typed)	Visible on views	CI_C		area (cm^2)	
				Rh	Lh	Rh	Lh
1	G_and_S_frontomargin	Fronto-marginal gyrus (of Wernicke) and sulcus	A, L, I	0.68	0.73	7.71	9.55
2	G_and_S_occipital_inf	Inferior occipital gyrus (O3) and sulcus	L, P, I	0.56	0.75	10.74	13.22
3	G_and_S_paracentral	***Paracentral lobule and sulcus***	S, P, M	0.85	0.84	12.18	13.62
4	G_and_S_subcentral	Subcentral gyrus (central operculum) and sulci	L	0.78	0.77	11.54	12.24
5	G_and_S_transv_frontopol	Transverse frontopolar gyri and sulci	A, L, M, I	0.67	0.63	9.39	5.80
6	G_and_S_cingul-Ant	Anterior part of the ***cingulate gyrus and sulcus*** (ACC)	M	0.91	0.84	24.49	18.89
7	G_and_S_cingul-Mid-Ant	Middle-anterior part of the ***cingulate gyrus and sulcus*** (aMCC)	M	0.85	0.85	12.32	12.23
8	G_and_S_cingul-Mid-Post	Middle-posterior part of the ***cingulate gyrus and sulcus*** (pMCC)	M	0.86	0.88	13.25	12.38
9	G_cingul-Post-dorsal	Posterior-dorsal part of the ***cingulate gyrus*** (dPCC)	M	0.79	0.84	4.12	4.44
10	G_cingul-Post-ventral	Posterior-ventral part of the cingulate gyrus (vPCC, ***isthmus of the cingulate gyrus***)	M, I	0.85	0.70	2.61	2.50
11	G_cuneus	***Cuneus*** (O6)	S, P, M	0.83	0.85	15.41	14.52
12	G_front_inf-Opercular	***Opercular part of the inferior frontal gyrus***	L, I	0.78	0.83	9.98	10.43
13	G_front_inf-Orbital	***Orbital part of the inferior frontal gyrus***	L, I	0.49	0.31	3.15	2.77
14	G_front_inf-Triangul	***Triangular part of the inferior frontal gyrus***	L, I	0.76	0.81	7.88	7.79
15	G_front_middle	***Middle frontal gyrus*** (F2)	S, A, L	0.83	0.85	30.67	34.29
16	G_front_sup	***Superior frontal gyrus*** (F1)	S, A, L, M	0.90	0.90	52.97	57.05
17	G_Ins_lg_and_S_cent_ins	***Long insular gyrus and central sulcus of the insula***	L	0.79	0.78	4.98	4.61
18	G_insular_short	***Short insular gyri***	L	0.79	0.75	4.58	5.32
19	G_occipital_middle	Middle occipital gyrus (O2, lateral occipital gyrus)	S, L, P	0.77	0.77	17.01	16.68
20	G_occipital_sup	Superior occipital gyrus (O1)	S, L, P	0.68	0.76	11.98	10.66
21	G_oc-temp_lat-fusifor	***Lateral occipito-temporal gyrus*** (fusiform gyrus, O4-T4)	I	0.85	0.85	13.60	13.48
22	G_oc-temp_med-Lingual	***Lingual gyrus,*** ligual part of the ***medial occipito-temporal gyrus***, (O5)	P, M, I	0.84	0.90	20.82	21.22
23	G_oc-temp_med-Parahip	***Parahippocampal gyrus***, parahippocampal part of the ***medial occipito-temporal gyrus,*** (T5)	M, I	0.89	0.92	13.48	14.44
24	G_orbital	***Orbital gyri***	A, L, I	0.85	0.86	20.57	18.79
25	G_pariet_inf-Angular	***Angular gyrus***	S, L, P	0.82	0.82	23.07	19.32
26	G_pariet_inf-Supramar	***Supramarginal gyrus***	S, L, P	0.79	0.83	19.58	23.18
27	G_parietal_sup	***Superior parietal lobule*** (lateral part of P1)	S, L, P, M	0.80	0.81	18.77	22.04

FIGURE B.1: Nomenclature des différentes aires corticales de la parcellisation de Destrieux (Destrieux et al. [2010]) - Partie 1

index	Short Name	Long name (TA nomenclature is bold typed)	Visible on views	CI_C		area (cm^2)	
				Rh	Lh	Rh	Lh
28	G_postcentral	***Postcentral gyrus***	S, L, P	0.91	0.89	17.55	19.53
29	G_precentral	***Precentral gyrus***	S, A, L	0.91	0.91	22.55	22.22
30	G_precuneus	***Precuneus*** (medial part of P1)	S, P, M	0.84	0.86	19.26	19.32
31	G_rectus	***Straight gyrus***, Gyrus rectus	A, M, I	0.84	0.84	5.80	7.11
32	G_subcallosal	***Subcallosal area, subcallosal gyrus***	M, I	0.61	0.60	2.41	2.13
33	G_temp_sup-G_T_transv	***Anterior transverse temporal gyrus*** (of Heschl)	A, L	0.79	0.83	3.42	4.27
34	G_temp_sup-Lateral	Lateral aspect of the ***superior temporal gyrus***	A, L	0.89	0.90	15.20	15.46
35	G_temp_sup-Plan_polar	Planum polare of the ***superior temporal gyrus***	A, L, M	0.82	0.71	6.90	6.08
36	G_temp_sup-Plan_tempo	***Planum temporale or temporal plane*** of the superior temporal gyrus	A, L	0.82	0.85	7.52	9.48
37	G_temporal_inf	***Inferior temporal gyrus*** (T3)	L, I	0.81	0.81	18.05	21.27
38	G_temporal_middle	***Middle temporal gyrus*** (T2)	A, L, P, I	0.88	0.84	22.59	20.52
39	Lat_Fis-ant-Horizont	Horizontal ramus of the ***anterior segment of the lateral sulcus*** (or fissure)	L, I	0.87	0.71	3.22	2.59
40	Lat_Fis-ant-Vertical	Vertical ramus of the ***anterior segment of the lateral sulcus*** (or fissure)	L, I	0.71	0.70	2.43	2.87
41	Lat_Fis-post	***Posterior ramus*** (or segment) ***of the lateral sulcus*** (or fissure)	A, L	0.82	0.93	12.15	9.73
42	Pole_occipital	***Occipital pole***	L, P, M, I	0.67	0.70	23.43	14.62
43	Pole_temporal	***Temporal pole***	A, L, M, I	0.85	0.85	11.91	12.71
44	S_calcarine	***Calcarine sulcus***	M	0.91	0.94	18.51	19.69
45	S_central	***Central sulcus*** (Rolando's fissure)	S, A, L, P	0.97	0.97	25.02	25.98
46	S_cingul-Marginalis	***Marginal branch*** (or part) ***of the cingulate sulcus***	S, P, M	0.87	0.92	11.23	9.88
47	S_circular_insula_ant	Anterior segment of the ***circular sulcus of the insula***	L, I	0.81	0.82	5.05	4.39
48	S_circular_insula_inf	Inferior segment of the ***circular sulcus of the insula***	A, L	0.84	0.87	11.13	13.27
49	S_circular_insula_sup	Superior segment of the ***circular sulcus of the insula***	L, I	0.84	0.83	12.50	15.06
50	S_collat_transv_ant	Anterior transverse collateral sulcus	I	0.87	0.84	8.81	8.63
51	S_collat_transv_post	Posterior transverse collateral sulcus	I	0.64	0.69	4.43	3.93
52	S_front_inf	***Inferior frontal sulcus***	S, A, L	0.77	0.86	18.17	20.68
53	S_front_middle	Middle frontal sulcus	S, A, L	0.77	0.67	17.16	12.65
54	S_front_sup	***Superior frontal sulcus***	S, A, L	0.87	0.83	23.64	25.82
55	S_interm_prim-Jensen	Sulcus intermedius primus (of Jensen)	S, L, P	0.55	0.58	4.88	3.83
56	S_intrapariet_and_P_trans	***Intraparietal sulcus*** (interparietal sulcus) and transverse parietal sulci	S, L, P	0.79	0.85	28.44	27.14
57	S_oc_middle_and_Lunatus	Middle occipital sulcus and lunatus sulcus	S, L, P	0.84	0.88	8.29	9.55

FIGURE B.2: Nomenclature des différentes aires corticales de la parcellisation de Destrieux (Destrieux et al. [2010]) - Partie 2

index	Short Name	Long name (TA nomenclature is bold typed)	Visible on views	CI_C		area (cm^2)	
				Rh	Lh	Rh	Lh
58	S_oc_sup_and_transversal	Superior occipital sulcus and ***transverse occipital sulcus***	S, L, P	0.88	0.87	12.70	10.38
59	S_occipital_ant	Anterior occipital sulcus and ***preoccipital notch*** (temporo-occipital incisure)	L, P	0.50	0.51	6.64	6.60
60	S_oc-temp_lat	Lateral occipito-temporal sulcus	I	0.77	0.72	9.13	8.53
61	S_oc-temp_med_and_Lingual	Medial occipito-temporal sulcus (***collateral sulcus***) and lingual sulcus	M, I	0.90	0.90	18.57	19.40
62	S_orbital_lateral	Lateral orbital sulcus	A, L, I	0.63	0.72	3.46	3.13
63	S_orbital_med-olfact	Medial orbital sulcus (***olfactory sulcus***)	I	0.96	0.95	5.60	5.34
64	S_orbital-H_Shaped	***Orbital sulci*** (H-shaped sulci)	I, L	0.96	0.96	12.84	12.19
65	S_parieto_occipital	***Parieto-occipital sulcus*** (or fissure)	S, P, M	0.90	0.95	17.70	17.13
66	S_pericallosal	Pericallosal sulcus (***S of corpus callosum***)	M	0.94	0.86	10.21	9.08
67	S_postcentral	***Postcentral sulcus***	S, L, P	0.87	0.89	21.32	25.27
68	S_precentral-inf-part	Inferior part of the ***precentral sulcus***	S, A, L	0.88	0.85	14.92	13.58
69	S_precentral-sup-part	Superior part of the ***precentral sulcus***	S, L	0.85	0.83	12.16	12.16
70	S_suborbital	Suborbital sulcus (sulcus rostrales, supraorbital sulcus)	M	0.60	0.60	2.74	5.67
71	S_subparietal	***Subparietal sulcus***	M	0.84	0.91	10.92	9.21
72	S_temporal_inf	***Inferior temporal sulcus***	L, P, I	0.72	0.69	11.04	13.63
73	S_temporal_sup	***Superior temporal sulcus*** (parallel sulcus)	S, A, L, P	0.91	0.93	54.83	49.45
74	S_temporal_transverse	***Transverse temporal sulcus***	A, L	0.72	0.70	2.59	3.24

FIGURE B.3: Nomenclature des différentes aires corticales de la parcellisation de Destrieux (Destrieux et al. [2010]) - Partie 3

Références

Yaniv Assaf, Tamar Blumenfeld-Katzir, Yossi Yovel, and Peter J Basser. Axcaliber: a method for measuring axon diameter distribution from diffusion mri. *Magnetic resonance in medicine*, 59(6):1347–1354, 2008. 4, 5, 76, 108

Daniel C Alexander. A general framework for experiment design in diffusion mri and its application in measuring direct tissue-microstructure features. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(2):439–448, 2008. 4, 5, 76, 108

Hui Zhang, Torben Schneider, Claudia A Wheeler-Kingshott, and Daniel C Alexander. Noddi: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *Neuroimage*, 61(4):1000–1016, 2012. 4, 5, 6, 78, 82, 84, 89, 139

Patric Hagmann, Leila Cammoun, Xavier Gigandet, Reto Meuli, Christopher J Honey, Van J Wedeen, and Olaf Sporns. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol*, 6(7):e159, 2008. 4

Yaniv Assaf, Daniel C Alexander, Derek K Jones, Albero Bizzi, Tim EJ Behrens, Chris A Clark, Yoram Cohen, Tim B Dyrby, Petra S Huppi, Thomas R Knoesche, et al. The connect project: combining macro-and micro-structure. *Neuroimage*, 80:273–282, 2013. 6, 23, 61, 88, 104

Rudolf Nieuwenhuys, Jan Voogd, and Christiaan Van Huijzen. *The human central nervous system: a synopsis and atlas*. Springer Science & Business Media, 2007. 10

David C Van Essen. A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature*, 385(6614):313, 1997. 10

Henry Gray. *Anatomy of the human body*. Lea & Febiger, 1918. 15

Matthieu Perrot, Denis Rivière, and Jean-François Mangin. Cortical sulci recognition and spatial normalization. *Medical image analysis*, 15(4):529–550, 2011. x, 17, 208

Henri M Duvernoy. *The human brain: surface, three-dimensional sectional anatomy with MRI, and blood supply*. Springer Science & Business Media, 2012. 18

Korbinian Brodmann. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth, 1909. 19

Jacopo Annese. In retrospect: Brodmann's brain map. *Nature*, 461(7266):884–884, 2009. 19

Karl Zilles and Katrin Amunts. Centenary of brodmann's map—conception and fate. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2):139–145, 2010. 19

Stefan Geyer, Marcel Weiss, Katja Reimann, Gabriele Lohmann, and Robert Turner. Microstructural parcellation of the human cerebral cortex–from brodmann's post-mortem map to in vivo mapping with high-field magnetic resonance imaging. *Frontiers in human neuroscience*, 5:19, 2011. 19

Goran Šimić and Patrick R Hof. In search of the definitive brodmann's map of cortical areas in human. *Journal of Comparative Neurology*, 523(1):5–14, 2015. 19

SA Sarkissov, IN Filimonoff, EP Kononowa, IS Preobraschenskaja, and LA Kukuew. Atlas of the cytoarchitectonics of the human cerebral cortex. *Moscow: Medgiz*, 20, 1955. 19

Constantin Freiherr von Economo and Georg N Koskinas. *Die cytoarchitektonik der hirnrinde des erwachsenen menschen*. J. Springer, 1925. 19

Percival Bailey and Gerhardt von Bonin. *The isocortex of man*. University of Illinois Press, 1951. 19

Jean Talairach, P Tournoux, H Corredor, and T Kvasina. *Atlas d'anatomie stéréotaxique du télencéphale: études anatomo-radiologiques*. Masson, 1957. 19

Jean Talairach. Atlas d'anatomie stéréotaxique du télencéphale: etudes anatomo-radiologiques; atlas of stereotaxic anatomy of the telencephalon, 1967. 20

J J. Talairach and P Tournoux. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain.3-dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging. 39:145, 01 1988. 20

Matthew C Tate, Guillaume Herbet, Sylvie Moritz-Gasser, Joseph E Tate, and Hugues Duffau. Probabilistic map of critical functional regions of the human cerebral cortex: Broca's area revisited. *Brain*, 137(10):2773–2782, 2014. 20

Wilder Penfield and Edwin Boldrey. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain: A journal of neurology*, 1937. 20

Geoffrey D Schott. Penfield's homunculus: a note on cerebral cartography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 56(4):329–333, 1993. 21

Cecilia N Prudente, Randall Stilla, Cathrin M Buetefisch, Shivangi Singh, Ellen J Hess, Xiaoping Hu, Krish Sathian, and HA Jinnah. Neural substrates for head movements in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, 35(24):9163–9172, 2015. 21

Christophe Destrieux, Bruce Fischl, Anders Dale, and Eric Halgren. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*, 53(1):1–15, 2010. 21, 22, 92, 100, 210, 211, 212

Bruce Fischl, André Van Der Kouwe, Christophe Destrieux, Eric Halgren, Florent Ségonne, David H Salat, Evelina Busa, Larry J Seidman, Jill Goldstein, David Kennedy, et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral cortex*, 14(1):11–22, 2004. 21

Rahul S Desikan, Florent Ségonne, Bruce Fischl, Brian T Quinn, Bradford C Dickerson, Deborah Blacker, Randy L Buckner, Anders M Dale, R Paul Maguire, Bradley T Hyman, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on mri scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31(3):968–980, 2006. 21

M Guevara, Claudio Román, Josselin Houenou, Delphine Duclap, Cyril Poupon, Jean-François Mangin, and Pamela Guevara. Creation of a whole brain short association bundle atlas using a hybrid approach. In *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2016 IEEE 38th Annual International Conference of the*, pages 1115–1119. IEEE, 2016. vii, 29

P Nakaji R F Spetzler, M Y S Kalani. *Neurovascular Surgery*. Thieme, 2 edition, 2015. ISBN 1604067594,9781604067590. URL http://gen.lib.rus.ec/book/index.php?md5=89FBC64D6FA7BFEE1F586149D366E187. vii, 31

Alice Lebois. *Brain microstructure mapping using quantitative and diffsusion MRI*. PhD thesis, Paris 11, 2014. vii, 41, 44, 79

Paul C Lauterbur. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Clin Orthop Relat Res.*, 1973. 41

Peter Mansfield. Multi-planar image formation using nmr spin echoes. *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 10(3):L55, 1977. 41

Felix Bloch. Nuclear induction. *Physical review*, 70(7-8):460, 1946. 41, 47, 54

John P Ridgway. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part i. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*, 12(1):71, 2010. 43, 44

E. L. Hahn. Spin echoes. *Phys. Rev.*, 80:580–594, Nov 1950a. doi: 10.1103/PhysRev.80.580. URL https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.80.580. 45

Henry C Torrey. Bloch equations with diffusion terms. *Physical review*, 104(3):563, 1956. 47, 54

Denis Le Bihan and E. Breton. Imagerie de diffusion in-vivo par résonance magnétique nucléaire. *Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences*, 93(5):27–34, December 1985. URL https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00350090. 47

Klaus-Dietmar Merboldt, Wolfgang Hanicke, and Jens Frahm. Self-diffusion {NMR} imaging using stimulated echoes. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 64(3):479 – 486, 1985. ISSN 0022-2364. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0022-2364(85)90111-8. URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022236485901118. 47

D.G. Taylor and M.C. Bushell. The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the nmr imaging technique. *Physics in Medicine and Biology*, 30(4):345–349, 1985. 47

Denis Le Bihan. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion mri. *Nature*, 4(1):469–480, June 2003. URL http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/analysis/readinglist/lebihan_nnr_dti_review.pdf. 47

Edward M Purcell, HC Torrey, and Robert V Pound. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical review*, 69(1-2):37, 1946. 47

Erwin L Hahn. Spin echoes. *Physical review*, 80(4):580, 1950b. 47

Edward O Stejskal and John E Tanner. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The journal of chemical physics*, 42(1): 288–292, 1965. vii, 47, 51

ME Moseley, J Mintorovitch, Y Cohen, HS Asgari, N Derugin, D Norman, and J Kucharczyk. Early detection of ischemic injury: comparison of spectroscopy, diffusion-, t2-, and magnetic susceptibility-weighted mri in cats. In *Brain Edema VIII*, pages 207–209. Springer, 1990a. 48

Denis Le Bihan, Robert Turner, Philippe Douek, and Nicholas Patronas. Diffusion mr imaging: clinical applications. *AJR. American journal of roentgenology*, 159(3): 591–599, 1992. 48

Helene Benveniste, Laurence W Hedlund, and G Allan Johnson. Mechanism of detection of acute cerebral ischemia in rats by diffusion-weighted magnetic resonance microscopy. *Stroke*, 23(5):746–754, 1992. 48

A. Einstein. Über die von der molekularkinetischen theorie der wärme geforderte bewegung von in ruhenden flüssigkeiten suspendierten teilchen. *Annalen der Physik*, 322(8):549–560, 1905. ISSN 1521-3889. doi: 10.1002/andp.19053220806. URL http://dx.doi.org/10.1002/andp.19053220806. 48, 49

Paul T Callaghan. *Principles of nuclear magnetic resonance microscopy*, volume 3. Clarendon Press Oxford, 1991. 52, 57, 64, 107

Denis Le Bihan and Peter J Basser. Molecular diffusion and nuclear magnetic resonance. *Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging*, pages 5–17, 1995. 52

Denis Le Bihan, Cyril Poupon, Alexis Amadon, and Franck Lethimonnier. Artifacts and pitfalls in diffusion mri. *Journal of magnetic resonance imaging*, 24(3):478–488, 2006. 53

J Mangin, Cyril Poupon, C Clark, Denis Le Bihan, and Isabelle Bloch. Eddy-current distortion correction and robust tensor estimation for mr diffusion imaging. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2001*, pages 186–194. Springer, 2001. 53

Jesper LR Andersson and Stefan Skare. A model-based method for retrospective correction of geometric distortions in diffusion-weighted epi. *Neuroimage*, 16(1):177–199, 2002. 53

TG Reese, O Heid, RM Weisskoff, and VJ Wedeen. Reduction of eddy-current-induced distortion in diffusion mri using a twice-refocused spin echo. *Magnetic Resonance in Medicine*, 49(1):177–182, 2003. 53

Alexander Leemans and Derek K Jones. The b-matrix must be rotated when correcting for subject motion in dti data. *Magnetic resonance in medicine*, 61(6):1336–1349, 2009. 54

Jessica Dubois, Sofya Kulikova, Lucie Hertz-Pannier, Jean-François Mangin, Ghislaine Dehaene-Lambertz, and Cyril Poupon. Correction strategy for diffusion-weighted images corrupted with motion: application to the dti evaluation of infants' white matter. *Magnetic resonance imaging*, 32(8):981–992, 2014. 54

Peter Jezzard and Robert S Balaban. Correction for geometric distortion in echo planar images from b0 field variations. *Magnetic resonance in medicine*, 34(1):65–73, 1995. 54

Jesper LR Andersson and Stamatios N Sotiropoulos. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion mr imaging. *Neuroimage*, 125:1063–1078, 2016. 54

Yaniv Assaf, Raisa Z Freidlin, Gustavo K Rohde, and Peter J Basser. New modeling and experimental framework to characterize hindered and restricted water diffusion in brain white matter. *Magnetic Resonance in Medicine*, 52(5):965–978, 2004. 56, 75, 76, 108

ME Moseley, Y Cohen, J Mintorovitch, J Kucharczyk, J Tsuruda, P Weinstein, and D Norman. Evidence of anisotropic self-diffusion. *Radiology*, 176:439–445, 1990b. 60

PA Osment, KJ Packer, MJ Taylor, JJ Attard, TA Carpenter, LD Hall, NJ Herrod, SJ Doran, RF Gordon, EL Hahn, et al. Nmr imaging of fluids in porous solids [and discussion]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A: Physical and Engineering Sciences*, 333(1632):441–452, 1990. 60

Peter J Basser, James Mattiello, and Denis LeBihan. Estimation of the effective self-diffusion¡ i¿ tensor¡/i¿ from the nmr spin echo. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, 103(3):247–254, 1994a. 60

Peter J Basser, James Mattiello, and Denis LeBihan. Mr diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical journal*, 66(1):259–267, 1994b. 60

PJ Basser, J Mattiello, R Turner, and D Le Bihan. Diffusion tensor echo-planar imaging of human brain. In *Proceedings of the SMRM*, volume 584, 1993. 60

PJ Basser, J Mattiello, and D LeBihan. Diagonal and off-diagonal components of the self-diffusion tensor: their relation to and estimation from the nmr spin-echo signal. *Proc. 11th Annu. Meet. SMRM, Berlin*, 1:1222, 1992. 60, 106

Peter J Basser. Relationships between diffusion tensor and q-space mri†. *Magnetic resonance in medicine*, 47(2):392–397, 2002. 60

Peter J Basser and Derek K Jones. Diffusion-tensor mri: theory, experimental design and data analysis–a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7-8):456–467, 2002. 60

Peter J Basser, Sinisa Pajevic, Carlo Pierpaoli, Jeffrey Duda, and Akram Aldroubi. In vivo fiber tractography using dt-mri data. *Magnetic resonance in medicine*, 44(4): 625–632, 2000. 62, 111

Susumu Mori and Peter van Zijl. Fiber tracking: principles and strategies–a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7-8):468–480, 2002. 62, 111, 119

Cyril Poupon. *Détection des faisceaux de fibres de la substance blanche pour l'étude de la connectivité anatomique cérébrale*. PhD thesis, 1999. 63

TEJ Behrens, H Johansen Berg, Saad Jbabdi, MFS Rushworth, and MW Woolrich. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage*, 34(1):144–155, 2007. 63, 113

Andrew L Alexander, Yu-Chien Wu, and Pradeep C Venkat. Hybrid diffusion imaging (hydi). In *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS'06. 28th Annual International Conference of the IEEE*, pages 2245–2248. IEEE, 2006. 63

Yu-Chien Wu and Andrew L Alexander. Hybrid diffusion imaging. *NeuroImage*, 36(3): 617–629, 2007. 63

VJ Wedeen, TG Reese, DS Tuch, MR Weigel, JG Dou, RM Weiskoff, and D Chessler. Mapping fiber orientation spectra in cerebral white matter with fourier-transform diffusion mri. In *Proceedings of the 8th Annual Meeting of ISMRM, Denver*, page 82, 2000. 64, 107

Van J Wedeen, Patric Hagmann, Wen-Yih Isaac Tseng, Timothy G Reese, and Robert M Weisskoff. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance in medicine*, 54(6):1377–1386, 2005. 65

Van J Wedeen, RP Wang, Jeremy D Schmahmann, T Benner, WYI Tseng, Guangping Dai, DN Pandya, Patric Hagmann, Helen D'Arceuil, and Alex J de Crespigny. Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (dsi) tractography of crossing fibers. *Neuroimage*, 41(4):1267–1277, 2008. 64

David S Tuch. Q-ball imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 52(6):1358–1372, 2004. 65

David Solomon Tuch et al. *Diffusion MRI of complex tissue structure*. PhD thesis, Massachusetts Institute of Technology, 2002a. 66

Maxime Descoteaux, Elaine Angelino, Shaun Fitzgibbons, and Rachid Deriche. Regularized, fast, and robust analytical q-ball imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 58(3):497–510, 2007. 65, 107, 152

Evren Özarslan, Cheng Guan Koay, and Peter J Basser. Simple harmonic oscillator based reconstruction and estimation for one-dimensional q-space magnetic resonance (1d-shore). In *Excursions in Harmonic Analysis, Volume 2*, pages 373–399. Springer, 2013a. 68, 69, 107

Evren Özarslan, Cheng Guan Koay, Timothy M Shepherd, Michal E Komlosh, M Okan İrfanoğlu, Carlo Pierpaoli, and Peter J Basser. Mean apparent propagator (map) mri: a novel diffusion imaging method for mapping tissue microstructure. *NeuroImage*, 78: 16–32, 2013b. 69

Rutger Henri Jacques Fick, Demian Wassermann, Gonzalo Sanguinetti, and Rachid Deriche. Laplacian-regularized map-mri: improving axonal caliber estimation. In *Biomedical Imaging (ISBI), 2015 IEEE 12th International Symposium on*, pages 1184–1187. IEEE, 2015. 69, 108

Chunlei Liu, Roland Bammer, and Michael E Moseley. Generalized diffusion tensor imaging (gdti): A method for characterizing and imaging diffusion anisotropy caused by non-gaussian diffusion. *Israel Journal of Chemistry*, 43(1-2):145–154, 2003. 70

Evren Özarslan and Thomas H Mareci. Generalized diffusion tensor imaging and analytical relationships between diffusion tensor imaging and high angular resolution diffusion imaging. *Magnetic resonance in Medicine*, 50(5):955–965, 2003. 70

Kalvis M Jansons and Daniel C Alexander. Persistent angular structure: new insights from diffusion magnetic resonance imaging data. *Inverse problems*, 19(5):1031, 2003. 70

Jens H Jensen, Joseph A Helpern, Anita Ramani, Hanzhang Lu, and Kyle Kaczynski. Diffusional kurtosis imaging: The quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 53(6):1432–1440, 2005. 71

Evren Özarslan, Timothy M Shepherd, Baba C Vemuri, Stephen J Blackband, and Thomas H Mareci. Resolution of complex tissue microarchitecture using the diffusion orientation transform (dot). *NeuroImage*, 31(3):1086–1103, 2006. 73

Maxime Descoteaux, Rachid Deriche, Denis Le Bihan, Jean-François Mangin, and Cyril Poupon. Multiple q-shell diffusion propagator imaging. *Medical image analysis*, 15 (4):603–621, 2011. 74

Haz-Edine Assemlal, Jennifer Campbell, Bruce Pike, and Kaleem Siddiqi. Apparent intravoxel fibre population dispersion (fpd) using spherical harmonics. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 157–165. Springer, 2011. 74

Lawrence R Frank. Characterization of anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 47(6):1083–1099, 2002. 74

DC Alexander, GJ Barker, and SR Arridge. Detection and modeling of non-gaussian apparent diffusion coefficient profiles in human brain data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 48(2):331–340, 2002. 74

David S Tuch, Timothy G Reese, Mette R Wiegell, Nikos Makris, John W Belliveau, and Van J Wedeen. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magnetic Resonance in Medicine*, 48(4):577–582, 2002b. 74

Bing Jian and Baba Vemuri. Multi-fiber reconstruction from diffusion mri using mixture of wisharts and sparse deconvolution. In *Information Processing in Medical Imaging*, pages 384–395. Springer, 2007. 74

Tim McGraw, Baba C Vemuri, Bob Yezierski, and Thomas Mareci. Von mises-fisher mixture model of the diffusion odf. In *Biomedical Imaging: Nano to Macro, 2006. 3rd IEEE International Symposium on*, pages 65–68. IEEE, 2006. 74

TEJ Behrens, MW Woolrich, M Jenkinson, H Johansen-Berg, RG Nunes, S Clare, PM Matthews, JM Brady, and SM Smith. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted mr imaging. *Magnetic resonance in medicine*, 50(5): 1077–1088, 2003. 74, 84, 107, 113

Stamatios N Sotiropoulos, Timothy EJ Behrens, and Saad Jbabdi. Ball and rackets: inferring fiber fanning from diffusion-weighted mri. *NeuroImage*, 60(2):1412–1425, 2012. 75

J Tournier, Fernando Calamante, David G Gadian, Alan Connelly, et al. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted mri data using spherical deconvolution. *NeuroImage*, 23(3):1176–1185, 2004. 75

J Tournier, Fernando Calamante, Alan Connelly, et al. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion mri: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage*, 35(4):1459–1472, 2007. 75, 107

Maxime Descoteaux. *High angular resolution diffusion MRI: from local estimation to segmentation and tractography*. PhD thesis, Université Nice Sophia Antipolis, 2008. 75

Francisco Aboitiz, Arnold B Scheibel, Robin S Fisher, and Eran Zaidel. Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain research*, 598(1):143–153, 1992. 76

Daniel C Alexander, Penny L Hubbard, Matt G Hall, Elizabeth A Moore, Maurice Ptito, Geoff JM Parker, and Tim B Dyrby. Orientationally invariant indices of axon diameter and density from diffusion mri. *Neuroimage*, 52(4):1374–1389, 2010. 77

P Vangelderen, D DesPres, PCM Vanzijl, and CTW Moonen. Evaluation of restricted diffusion in cylinders. phosphocreatine in rabbit leg muscle. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, 103(3):255–260, 1994. 77

Hui Zhang, Penny L Hubbard, Geoff JM Parker, and Daniel C Alexander. Axon diameter mapping in the presence of orientation dispersion with diffusion mri. *Neuroimage*, 56 (3):1301–1315, 2011. 77, 82, 108

Maira Tariq, Torben Schneider, Daniel C Alexander, Claudia AM Wheeler-Kingshott, and Hui Zhang. In vivo estimation of dispersion anisotropy of neurites using diffusion mri. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 241–248. Springer, 2014. 77

Markus Nilsson, Jimmy Lätt, Emil Nordh, Ronnie Wirestam, Freddy Ståhlberg, and Sara Brockstedt. On the effects of a varied diffusion time in vivo: is the diffusion in white matter restricted? *Magnetic resonance imaging*, 27(2):176–187, 2009. 77

Markus Nilsson, Danielle van Westen, Freddy Ståhlberg, Pia C Sundgren, and Jimmy Lätt. The role of tissue microstructure and water exchange in biophysical modelling of diffusion in white matter. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 26(4):345–370, 2013. 77

Filip Szczepankiewicz, Samo Lasič, Danielle van Westen, Pia C Sundgren, Elisabet Englund, Carl-Fredrik Westin, Freddy Ståhlberg, Jimmy Lätt, Daniel Topgaard, and Markus Nilsson. Quantification of microscopic diffusion anisotropy disentangles effects of orientation dispersion from microstructure: applications in healthy volunteers and in brain tumors. *NeuroImage*, 104:241–252, 2015. 77

Eleftheria Panagiotaki, Torben Schneider, Bernard Siow, Matt G Hall, Mark F Lythgoe, and Daniel C Alexander. Compartment models of the diffusion mr signal in brain white matter: a taxonomy and comparison. *Neuroimage*, 59(3):2241–2254, 2012. 78

Sune N Jespersen, Christopher D Kroenke, Leif Østergaard, Joseph JH Ackerman, and Dmitriy A Yablonskiy. Modeling dendrite density from magnetic resonance diffusion measurements. *Neuroimage*, 34(4):1473–1486, 2007. 78, 84

Sune N Jespersen, Carsten R Bjarkam, Jens R Nyengaard, M Mallar Chakravarty, Brian Hansen, Thomas Vosegaard, Leif Østergaard, Dmitriy Yablonskiy, Niels Chr Nielsen, and Peter Vestergaard-Poulsen. Neurite density from magnetic resonance diffusion measurements at ultrahigh field: comparison with light microscopy and electron microscopy. *Neuroimage*, 49(1):205–216, 2010. 78, 82

Eva Alonso-Ortiz, Ives R Levesque, and G Bruce Pike. Mri-based myelin water imaging: A technical review. *Magnetic resonance in medicine*, 73(1):70–81, 2015. 79

Dmitry S Novikov, Sune N Jespersen, Valerij G Kiselev, and Els Fieremans. Quantifying brain microstructure with diffusion mri: Theory and parameter estimation. *arXiv preprint arXiv:1612.02059*, 2016. 79

Silvia De Santis, Derek K Jones, and Alard Roebroeck. Including diffusion time dependence in the extra-axonal space improves in vivo estimates of axonal diameter and density in human white matter. *NeuroImage*, 130:91–103, 2016. 79

Alessandro Daducci, Erick J Canales-Rodríguez, Hui Zhang, Tim B Dyrby, Daniel C Alexander, and Jean-Philippe Thiran. Accelerated microstructure imaging via convex optimization (amico) from diffusion mri data. *NeuroImage*, 105:32–44, 2015a. 80

Sylvain Merlet, Emmanuel Caruyer, Aurobrata Ghosh, and Rachid Deriche. A computational diffusion mri and parametric dictionary learning framework for modeling the diffusion signal and its features. *Medical image analysis*, 17(7):830–843, 2013. 80

Alexandre Gramfort, Cyril Poupon, and Maxime Descoteaux. Sparse dsi: Learning dsi structure for denoising and fast imaging. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 288–296. Springer, 2012. 80

Noam Shemesh, Sune N Jespersen, Daniel C Alexander, Yoram Cohen, Ivana Drobnjak, Tim B Dyrby, Jurgen Finsterbusch, Martin A Koch, Tristan Kuder, Fredrik Laun, et al. Conventions and nomenclature for double diffusion encoding nmr and mri. *Magnetic resonance in medicine*, 75(1):82–87, 2016. 80

Ivana Drobnjak, Bernard Siow, and Daniel C Alexander. Optimizing gradient waveforms for microstructure sensitivity in diffusion-weighted mr. *Journal of Magnetic Resonance*, 206(1):41–51, 2010. 80

Gemma L Nedjati-Gilani, Torben Schneider, Matt G Hall, Claudia AM Wheeler-Kingshott, and Daniel C Alexander. Machine learning based compartment models with permeability for white matter microstructure imaging. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 257–264. Springer, 2014. 80

Daniel C Alexander, Darko Zikic, Aurobrata Ghosh, Ryutaro Tanno, Viktor Wottschel, Jiaying Zhang, Enrico Kaden, Tim B Dyrby, Stamatios N Sotiropoulos, Hui Zhang, et al. Image quality transfer and applications in diffusion mri. *NeuroImage*, 152: 283–298, 2017. 80

Sune Nørhøj Jespersen, Lindsey A Leigland, Anda Cornea, and Christopher D Kroenke. Determination of axonal and dendritic orientation distributions within the developing

cerebral cortex by diffusion tensor imaging. *IEEE transactions on medical imaging*, 31(1):16–32, 2012. 84

Nicolas Kunz, Hui Zhang, Lana Vasung, Kieran R O'brien, Yaniv Assaf, François Lazeyras, Daniel C Alexander, and Petra S Hüppi. Assessing white matter microstructure of the newborn with multi-shell diffusion mri and biophysical compartment models. *Neuroimage*, 96:288–299, 2014. 84

Thibo Billiet, Mathieu Vandenbulcke, Burkhard Mädler, Ronald Peeters, Thijs Dhollander, Hui Zhang, Sabine Deprez, Bea RH Van den Bergh, Stefan Sunaert, and Louise Emsell. Age-related microstructural differences quantified using myelin water imaging and advanced diffusion mri. *Neurobiology of aging*, 36(6):2107–2121, 2015. 84

Francesco Grussu, Torben Schneider, Hui Zhang, Daniel C Alexander, and Claudia AM Wheeler-Kingshott. Neurite orientation dispersion and density imaging of the healthy cervical spinal cord in vivo. *Neuroimage*, 111:590–601, 2015a. 85

Gavin P Winston, Caroline Micallef, Mark R Symms, Daniel C Alexander, John S Duncan, and Hui Zhang. Advanced diffusion imaging sequences could aid assessing patients with focal cortical dysplasia and epilepsy. *Epilepsy research*, 108(2):336–339, 2014. 85

F Grussu, T Schneider, RL Yates, M Tachrount, C Tur, J Newcombe, H Zhang, DC Alexander, GC DeLuca, and CAM Wheeler-Kingshott. Quantitative histological validation of noddi mri indices of neurite morphology in multiple sclerosis spinal cord. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(S11):204–205, 2015b. 85

Farshid Sepehrband, Kristi A Clark, Jeremy FP Ullmann, Nyoman D Kurniawan, Gayeshika Leanage, David C Reutens, and Zhengyi Yang. Brain tissue compartment density estimated using diffusion-weighted mri yields tissue parameters consistent with histology. *Human brain mapping*, 36(9):3687–3702, 2015. 85

N Colgan, Bernard Siow, JM O'callaghan, IF Harrison, Jack A Wells, HE Holmes, O Ismail, S Richardson, Daniel C Alexander, EC Collins, et al. Application of neurite orientation dispersion and density imaging (noddi) to a tau pathology model of alzheimer's disease. *NeuroImage*, 125:739–744, 2016. 85

Kanako Sato, Aurelien Kerever, Koji Kamagata, Kohei Tsuruta, Ryusuke Irie, Kazuhiko Tagawa, Hitoshi Okazawa, Eri Arikawa-Hirasawa, Nobuhiro Nitta, Ichio Aoki, et al. Understanding microstructure of the brain by comparison of neurite orientation dispersion and density imaging (noddi) with transparent mouse brain. *Acta Radiologica Open*, 6(4):2058460117703816, 2017. 85

Seiji Ogawa, Tso-Ming Lee, Asha S Nayak, and Paul Glynn. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic resonance in medicine*, 14(1):68–78, 1990. 85

Owen J Arthurs and Simon Boniface. How well do we understand the neural origins of the fmri bold signal? *Trends in neurosciences*, 25(1):27–31, 2002. 86

Karl J Friston. Statistical parametric mapping. In *Neuroscience Databases*, pages 237–250. Springer, 2003. 86

Karl J Friston, Andrew P Holmes, Keith J Worsley, J-P Poline, Chris D Frith, and Richard SJ Frackowiak. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human brain mapping*, 2(4):189–210, 1994. 86

Philippe Pinel, Bertrand Thirion, Sébastien Meriaux, Antoinette Jobert, Julien Serres, Denis Le Bihan, Jean-Baptiste Poline, and Stanislas Dehaene. Fast reproducible identification and large-scale databasing of individual functional cognitive networks. *BMC neuroscience*, 8(1):91, 2007. 89

Bruce Fischl. Freesurfer. *Neuroimage*, 62(2):774–781, 2012. 92

Juhn Wada and Theodore Rasmussen. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: experimental and clinical observations. *Journal of Neurosurgery*, 17(2):266–282, 1960. 95

Bernard Mazoyer, Laure Zago, Gaël Jobard, Fabrice Crivello, Marc Joliot, Guy Perchey, Emmanuel Mellet, Laurent Petit, and Nathalie Tzourio-Mazoyer. Gaussian mixture modeling of hemispheric lateralization for language in a large sample of healthy individuals balanced for handedness. *PLoS One*, 9(6):e101165, 2014. 95

HW Robert Powell, Geoff JM Parker, Daniel C Alexander, Mark R Symms, Philip A Boulby, Claudia AM Wheeler-Kingshott, Gareth J Barker, Uta Noppeney, Matthias J Koepp, and John S Duncan. Hemispheric asymmetries in language-related pathways: a combined functional mri and tractography study. *Neuroimage*, 32(1):388–399, 2006. 95

Stefan Knecht, Bianca Dräger, Michael Deppe, Lars Bobe, Hubertus Lohmann, Agnes Flöel, E-B Ringelstein, and Henning Henningsen. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain*, 123(12):2512–2518, 2000. 96

Anders Hougaard, Bettina Hagström Jensen, Faisal Mohammad Amin, Egill Rostrup, Michael B Hoffmann, and Messoud Ashina. Cerebral asymmetry of fmri-bold responses to visual stimulation. *PloS one*, 10(5):e0126477, 2015. 96

Qing Cai, Lise Van der Haegen, and Marc Brysbaert. Complementary hemispheric specialization for language production and visuospatial attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(4):E322–E330, 2013. 99, 102

Christine E Collins, David C Airey, Nicole A Young, Duncan B Leitch, and Jon H Kaas. Neuron densities vary across and within cortical areas in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(36):15927–15932, 2010. 102

Olaf Sporns, Giulio Tononi, and Rolf Kötter. The human connectome: a structural description of the human brain. *PLoS computational biology*, 1(4):e42, 2005. 104

Heidi Johansen-Berg and Timothy EJ Behrens. *Diffusion MRI: from quantitative measurement to in vivo neuroanatomy*. Academic Press, 2013. 108, 114

Gabriel Girard. *Tractographie de la matière blanche orientée par a priori anatomiques et microstructurels*. PhD thesis, Universités Nice Sophia Antipolis et Sherbrooke, 2016. URL `http://www.theses.fr/2016NICE4014`. Thèse de doctorat dirigée par Deriche, Rachid Descoteaux, Maxime et Whittingstall, Kevin Automatique, traitement du signal et des images. 108

J Tournier, Fernando Calamante, Alan Connelly, et al. Mrtrix: diffusion tractography in crossing fiber regions. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 22(1):53–66, 2012. 109

P Guevara, D Duclap, L Marrakchi-Kacem, D Rivière, Y Cointepas, C Poupon, and JF Mangin. Accurate tractography propagation mask using t1-weighted data rather than fa. In *Proceedings of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine*, page 2018, 2011. 109

Susumu Mori, Barbara J Crain, Vadappuram P Chacko, and Peter Van Zijl. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annals of neurology*, 45(2):265–269, 1999. 111

Thomas E Conturo, Nicolas F Lori, Thomas S Cull, Erbil Akbudak, Abraham Z Snyder, Joshua S Shimony, Robert C McKinstry, Harold Burton, and Marcus E Raichle. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(18):10422–10427, 1999. 111

Derek K Jones. Determining and visualizing uncertainty in estimates of fiber orientation from diffusion tensor mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 49(1):7–12, 2003. 113

Derek K Jones and Carlo Pierpaoli. Confidence mapping in diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography using a bootstrap approach. *Magnetic resonance in medicine*, 53(5):1143–1149, 2005. 113

Derek K Jones. Tractography gone wild: probabilistic fibre tracking using the wild bootstrap with diffusion tensor mri. *IEEE transactions on medical imaging*, 27(9): 1268–1274, 2008. 113

Brandon Whitcher, David S Tuch, Jonathan J Wisco, A Gregory Sorensen, and Liqun Wang. Using the wild bootstrap to quantify uncertainty in diffusion tensor imaging. *Human brain mapping*, 29(3):346–362, 2008. 113

Enrico Kaden, Thomas R Knösche, and Alfred Anwander. Parametric spherical deconvolution: Inferring anatomical connectivity using diffusion mr imaging. *NeuroImage*, 37(2):474–488, 2007. 113

Martin A Koch, David G Norris, and Margret Hund-Georgiadis. An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 16(1):241–250, 2002. 113

Geoff JM Parker and Daniel C Alexander. Probabilistic monte carlo based mapping of cerebral connections utilising whole-brain crossing fibre information. In *Information Processing in Medical Imaging*, pages 684–695. Springer, 2003. 114

Geoffrey JM Parker and Daniel C Alexander. Probabilistic anatomical connectivity derived from the microscopic persistent angular structure of cerebral tissue. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 360(1457): 893–902, 2005. 114

Saâd Jbabdi, Pierre Bellec, Roberto Toro, Jean Daunizeau, Mélanie Pélégrini-Issac, and Habib Benali. Accurate anisotropic fast marching for diffusion-based geodesic tractography. *Journal of Biomedical Imaging*, 2008:2, 2008. 114, 117

Marc-Alexandre Côté, Gabriel Girard, Arnaud Boré, Eleftherios Garyfallidis, Jean-Christophe Houde, and Maxime Descoteaux. Tractometer: towards validation of tractography pipelines. *Medical image analysis*, 17(7):844–857, 2013. 114, 121, 125, 132

Pierre Fillard, Maxime Descoteaux, Alvina Goh, Sylvain Gouttard, Ben Jeurissen, James Malcolm, Alonso Ramirez-Manzanares, Marco Reisert, Ken Sakaie, Fatima Tensaouti, et al. Quantitative evaluation of 10 tractography algorithms on a realistic diffusion mr phantom. *Neuroimage*, 56(1):220–234, 2011. 114, 121, 124

Saad Jbabdi, MW Woolrich, JLR Andersson, and TEJ Behrens. A bayesian framework for global tractography. *Neuroimage*, 37(1):116–129, 2007. 116

Fan Zhang, Edwin R Hancock, Casey Goodlett, and Guido Gerig. Probabilistic white matter fiber tracking using particle filtering and von mises–fisher sampling. *Medical image analysis*, 13(1):5–18, 2009. 116

Julien Pontabry and François Rousseau. Probabilistic tractography using q-ball modeling and particle filtering. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 209–216. Springer, 2011. 116

Jan Schreiber, Till Riffert, Alfred Anwander, and Thomas R Knösche. Plausibility tracking: A method to evaluate anatomical connectivity and microstructural properties along fiber pathways. *Neuroimage*, 90:163–178, 2014. 116

David S Tuch, John W Belliveau, and Van J Wedeen. A path integral approach to white matter tractography. In *Proceedings of the 8th Annual Meeting of ISMRM, Denver*, page 791, 2000. 116

GJM Parker. Tracing fiber tracts using fast marching. In *Proceedings of the 8th Annual Meeting of ISMRM, Denver*, page 85, 2000. 116

Geoffrey JM Parker, Klaas E Stephan, Gareth J Barker, James B Rowe, David G MacManus, Claudia AM Wheeler-Kingshott, Olga Ciccarelli, Richard E Passingham, Rachel L Spinks, Roger N Lemon, et al. Initial demonstration of in vivo tracing of axonal projections in the macaque brain and comparison with the human brain using diffusion tensor imaging and fast marching tractography. *Neuroimage*, 15(4):797–809, 2002a. 117

Geoffrey JM Parker, Claudia AM Wheeler-Kingshott, and Gareth J Barker. Estimating distributed anatomical connectivity using fast marching methods and diffusion tensor imaging. *IEEE transactions on medical imaging*, 21(5):505–512, 2002b. 117

Christophe Lenglet, Rachid Deriche, and Olivier Faugeras. *Inferring White Matter Geometry from Diffusion Tensor MRI: Application to Connectivity Mapping*, pages 127–140. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2004. ISBN 978-3-540-24673-2. doi: 10.1007/978-3-540-24673-2_11. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-24673-2_11. 117

Saâd Jbabdi, Pierre Bellec, Guillaume Marrelec, V Perlbarg, and H Benali. A level set method for building anatomical connectivity paths between brain areas using dti. In *Biomedical Imaging: Nano to Macro, 2004. IEEE International Symposium on*, pages 1024–1027. IEEE, 2004. 117

Stamatios N Sotiropoulos, Li Bai, Paul S Morgan, Cris S Constantinescu, and Christopher R Tench. Brain tractography using q-ball imaging and graph theory: Improved connectivities through fibre crossings via a model-based approach. *NeuroImage*, 49 (3):2444–2456, 2010. 117

Andrew Zalesky. Dt-mri fiber tracking: a shortest paths approach. *IEEE transactions on medical imaging*, 27(10):1458–1471, 2008. 117

Ipek Oguz, Alexis Boucharin, Wenyu Lu, Clement Vachet, Francois Budin, Yundi Shi, and Martin Styner. A minimum cost approach to connectivity from orientation distribution functions via efficient multi-directional graph propagation. In *Proceedings of CDMRI Workshop, MICCAI 2012*, pages 210–221, 2012. 117

Cyril Poupon, Chris A Clark, Vincent Frouin, Jean Régis, I Bloch, Denis Le Bihan, and J-F Mangin. Regularization of diffusion-based direction maps for the tracking of brain white matter fascicles. *Neuroimage*, 12(2):184–195, 2000. 117

J-F Mangin, C Poupon, Y Cointepas, D Riviere, D Papadopoulos-Orfanos, CA Clark, J Régis, and D Le Bihan. A framework based on spin glass models for the inference of anatomical connectivity from diffusion-weighted mr data–a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7-8):481–492, 2002. 118

Y Cointepas, C Poupon, and JF Mangin. A spin glass based framework to reconstruct brain fiber bundles from images of the water diffusion process. *Information Processes*, 2(1):30–36, 2002. 118

Pierre Fillard, Cyril Poupon, and Jean-François Mangin. A novel global tractography algorithm based on an adaptive spin glass model. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2009*, pages 927–934. Springer, 2009. 118, 134

BW Kreher, I Mader, and VG Kiselev. Gibbs tracking: a novel approach for the reconstruction of neuronal pathways. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(4):953–963, 2008. 118

Marco Reisert, Irina Mader, Constantin Anastasopoulos, Matthias Weigel, Susanne Schnell, and Valerij Kiselev. Global fiber reconstruction becomes practical. *Neuroimage*, 54(2):955–962, 2011. 118, 130, 132, 135, 143, 144, 152

J-F Mangin, Pierre Fillard, Yann Cointepas, Denis Le Bihan, Vincent Frouin, and Cyril Poupon. Toward global tractography. *NeuroImage*, 80:290–296, 2013. 119

Marco Catani, Robert J Howard, Sinisa Pajevic, and Derek K Jones. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage*, 17 (1):77–94, 2002. 119

Sonia Pujol, William Wells, Carlo Pierpaoli, Caroline Brun, James Gee, Guang Cheng, Baba Vemuri, Olivier Commowick, Sylvain Prima, Aymeric Stamm, et al. The dti challenge: toward standardized evaluation of diffusion tensor imaging tractography for neurosurgery. *Journal of Neuroimaging*, 25(6):875–882, 2015. 119

Tim B Dyrby, Lise V Søgaard, Geoffrey J Parker, Daniel C Alexander, Nanna M Lind, William FC Baaré, Anders Hay-Schmidt, Nina Eriksen, Bente Pakkenberg, Olaf B Paulson, et al. Validation of in vitro probabilistic tractography. *Neuroimage*, 37(4): 1267–1277, 2007. 121

Thomas R Knösche, Alfred Anwander, Matthew Liptrot, and Tim B Dyrby. Validation of tractography: Comparison with manganese tracing. *Human brain mapping*, 36(10): 4116–4134, 2015. 121

Flavio Dell'Acqua, Istvan Bodi, David Slater, Marco Catani, and Michel Modo. Mr diffusion histology and micro-tractography reveal mesoscale features of the human cerebellum. *The Cerebellum*, 12(6):923–931, 2013. 121

Arne Seehaus, Alard Roebroeck, Matteo Bastiani, Lúcia Fonseca, Hansjürgen Bratzke, Nicolás Lori, Anna Vilanova, Rainer Goebel, and Ralf Galuske. Histological validation of high-resolution dti in human post mortem tissue. *Frontiers in neuroanatomy*, 9:98, 2015. 121

Hubertus Axer, Sindy Beck, Markus Axer, Friederike Schuchardt, Jörn Heepe, Anja Flücken, Martina Axer, Andreas Prescher, and Otto W Witte. Microstructural analysis of human white matter architecture using polarized light imaging: views from neuroanatomy. *Frontiers in neuroinformatics*, 5, 2011. 121, 123

Svenja Caspers, Markus Axer, Julian Caspers, Christiane Jockwitz, Kerstin Jütten, Julia Reckfort, David Grässel, Katrin Amunts, and Karl Zilles. Target sites for transcallosal fibers in human visual cortex–a combined diffusion and polarized light imaging study. *Cortex*, 72:40–53, 2015. 121

Markus Axer, Sven Strohmer, David Gräßel, Oliver Bücker, Melanie Dohmen, Julia Reckfort, Karl Zilles, and Katrin Amunts. Estimating fiber orientation distribution functions in 3d-polarized light imaging. *Frontiers in neuroanatomy*, 10, 2016. 121

Jeroen Mollink, Michiel Kleinnijenhuis, Anne-Marie van Cappellen van Walsum, Stamatios N Sotiropoulos, Michiel Cottaar, Christopher Mirfin, Mattias P Heinrich, Mark Jenkinson, Menuka Pallebage-Gamarallage, Olaf Ansorge, et al. Evaluating fibre orientation dispersion in white matter: Comparison of diffusion mri, histology and polarized light imaging. *NeuroImage*, 2017. 121

Cyril Poupon, Bernard Rieul, Irina Kezele, Muriel Perrin, Fabrice Poupon, and Jean-François Mangin. New diffusion phantoms dedicated to the study and validation of high-angular-resolution diffusion imaging (hardi) models. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(6):1276–1283, 2008. 121, 124

Peter F Neher, Maxime Descoteaux, Jean-Christophe Houde, Bram Stieltjes, and Klaus H Maier-Hein. Strengths and weaknesses of state of the art fiber tractography pipelines–a comprehensive in-vivo and phantom evaluation study using tractometer. *Medical image analysis*, 26(1):287–305, 2015. 121

Saad Jbabdi and Heidi Johansen-Berg. Tractography: where do we go from here? *Brain connectivity*, 1(3):169–183, 2011. 121

Anthony Sherbondy, Matthew Rowe, and Daniel Alexander. Microtrack: an algorithm for concurrent projectome and microstructure estimation. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2010*, pages 183–190, 2010. 122, 126, 127

Anthony Sherbondy, Robert Dougherty, Rajagopal Ananthanarayanan, Dharmendra Modha, and Brian Wandell. Think global, act local; projectome estimation with bluematter. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2009*, pages 861–868, 2009. 122

Robert E Smith, Jacques-Donald Tournier, Fernando Calamante, and Alan Connelly. Sift: spherical-deconvolution informed filtering of tractograms. *Neuroimage*, 67:298–312, 2013. 122

Robert E Smith, Jacques-Donald Tournier, Fernando Calamante, and Alan Connelly. Sift2: Enabling dense quantitative assessment of brain white matter connectivity using streamlines tractography. *Neuroimage*, 119:338–351, 2015. 122

Fernando Calamante, Jacques-Donald Tournier, Graeme D Jackson, and Alan Connelly. Track-density imaging (tdi): super-resolution white matter imaging using whole-brain track-density mapping. *Neuroimage*, 53(4):1233–1243, 2010. 122

Thijs Dhollander, Louise Emsell, Wim Van Hecke, Frederik Maes, Stefan Sunaert, and Paul Suetens. Track orientation density imaging (todi) and track orientation distribution (tod) based tractography. *NeuroImage*, 94:312–336, 2014. 122

Hiromasa Takemura, Cesar F Caiafa, Brian A Wandell, and Franco Pestilli. Ensemble tractography. *PLoS Comput Biol*, 12(2):e1004692, 2016. 122

Caroline Magnain, Jean C Augustinack, Martin Reuter, Christian Wachin ger, Matthew P Frosch, Timothy Ragan, Taner Akkin, Van J Wedeen, David A Boas, and Bruce Fischl. Blockface histology with optical coherence tomography: a comparison with nissl staining. *NeuroImage*, 84:524–533, 2014. 123

Ilyess Zemmoura, Barthélémy Serres, Frédéric Andersson, Laurent Barantin, Clovis Tauber, Isabelle Filipiak, Jean-Philippe Cottier, Gilles Venturini, and Christophe Destrieux. Fibrascan: a novel method for 3d white matter tract reconstruction in mr space from cadaveric dissection. *NeuroImage*, 103:106–118, 2014. 124

Ching-Po Lin, Van Jay Wedeen, Jyh-Horng Chen, Ching Yao, and Wen-Yih Isaac Tseng. Validation of diffusion spectrum magnetic resonance imaging with manganese-enhanced rat optic tracts and ex vivo phantoms. *Neuroimage*, 19(3):482–495, 2003. 124

Els Fieremans, Yves De Deene, Steven Delputte, Mahir S Özdemir, Yves D'Asseler, Jelle Vlassenbroeck, Karel Deblaere, Eric Achten, and Ignace Lemahieu. Simulation and experimental verification of the diffusion in an anisotropic fiber phantom. *Journal of Magnetic Resonance*, 190(2):189–199, 2008. 124

Fang-Cheng Yeh, Timothy D Verstynen, Yibao Wang, Juan C Fernández-Miranda, and Wen-Yih Isaac Tseng. Deterministic diffusion fiber tracking improved by quantitative anisotropy. *PloS one*, 8(11):e80713, 2013. 124

Peter F Neher, Frederik B Laun, Bram Stieltjes, and Klaus H Maier-Hein. Fiberfox: facilitating the creation of realistic white matter software phantoms. *Magnetic resonance in medicine*, 72(5):1460–1470, 2014. 124

Robin M Heidemann, Alfred Anwander, Thorsten Feiweier, Thomas R Knösche, and Robert Turner. k-space and q-space: combining ultra-high spatial and angular resolution in diffusion imaging using zooppa at 7t. *Neuroimage*, 60(2):967–978, 2012. 125

Alessandro Daducci, Alessandro Dal Palú, Maxime Descoteaux, and Jean-Philippe Thiran. Microstructure informed tractography: pitfalls and open challenges. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 2016. 126

Alia Lemkaddem, Didrik Skiöldebrand, Alessandro Dal Palú, Jean-Philippe Thiran, and Alessandro Daducci. Global tractography with embedded anatomical priors for quantitative connectivity analysis. *Frontiers in neurology*, 5, 2014. viii, 127, 128

Eleftherios Garyfallidis, Matthew Brett, Marta Morgado Correia, Guy B Williams, and Ian Nimmo-Smith. Quickbundles, a method for tractography simplification. *Frontiers in neuroscience*, 6:175, 2012. 127

Alessandro Daducci, Alessandro Dal Palu, Alia Lemkaddem, and Jean-Philippe Thiran. A convex optimization framework for global tractography. In *Biomedical Imaging (ISBI), 2013 IEEE 10th International Symposium on*, pages 524–527. IEEE, 2013. 128

Alessandro Daducci, Alessandro Dal Palù, Alia Lemkaddem, and Jean-Philippe Thiran. Commit: convex optimization modeling for microstructure informed tractography. *IEEE transactions on medical imaging*, 34(1):246–257, 2015b. 128, 129

Gabriel Girard, Rutger Fick, Maxime Descoteaux, Rachid Deriche, and Demian Wassermann. Axtract: microstructure-driven tractography based on the ensemble average propagator. In *International Conference on Information Processing in Medical Imaging*, pages 675–686. Springer, 2015. 129

Etienne St-Onge, Gabriel Girard, Kevin Whittingstall, and Maxime Descoteaux. Surface tracking from the cortical mesh complements diffusion mri fiber tracking near the cortex. In *Proceedings of the ISMRM meeting*, 2015. viii, 129

Muriel Perrin, Cyril Poupon, Yann Cointepas, Bernard Rieul, Narly Golestani, Christophe Pallier, Denis Rivière, André Constantinesco, Denis Le Bihan, and J-F Mangin. Fiber tracking in q-ball fields using regularized particle trajectories. In *Information Processing in Medical Imaging*, pages 52–63. Springer, 2005. 164

ÉCOLE DOCTORALE

Physique et ingénierie : électrons, photons, sciences du vivant (EOBE)

Titre : Tractographie globale sous contraintes anatomiques

Mots clefs : IRM de diffusion, Microstructure, Tractographie globale, Connectome

Résumé : Ce travail vise au développement d'une méthode d'inférence des fibres de la substance blanche cérébrale fondée sur l'utilisation d'une approche globale de type "verres de spins" sous contraintes anatomiques. Contrairement aux méthodes classiques reconstituant les fibres indépendamment les unes des autres, cette approche markovienne reconstruit l'ensemble des fibres dans un unique processus de minimisation d'une énergie globale dépendant de la configuration des spins (position, orientation, longueur et connexion(s)) et de leur adéquation avec le modèle local du processus de diffusion, afin d'améliorer la robustesse et la réalité anatomique des fibres reconstruites. Le travail mené dans le cadre de cette thèse a donc consisté, en plus du développement de l'algorithme de tractographie, à étudier la possibilité de le contraindre à l'aide d'*a priori* anatomiques provenant de l'imagerie anatomique pondérée en T1 et des nouvelles approches de microscopie par IRM de diffusion fournissant des informations de nature micro-structurelle sur le tissu. En particulier, l'algorithme a été conçu pour autoriser une forte courbure des fibres à l'approche du ruban cortical et permettre leur connexion au sommet des gyri, mais également sur leurs flancs.

Le modèle NODDI (Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging) a gagné en popularité au cours des dernières années grâce à sa compatibilité avec une utilisation en routine clinique et permet de quantifier la densité neuritique et la dispersion angulaire des axones. Une forte dispersion traduit l'existence de populations de fibres d'orientations différentes ou une forte courbure d'un même faisceau de fibres au sein d'un voxel. Elle est donc exploitée pour relacher la contrainte de faible courbure à proximité du cortex cérébral dans notre approche de tractographie globale lorsque cette dispersion angulaire est forte, permettant aux fibres de s'orienter par rapport à la normale locale au cortex. Cette contrainte est en revanche supprimée si la dispersion angulaire reste faible, indiquant une trajectoire à plus faible courbure, à l'instar des fibres se projetant dans le fond du gyrus ou des fibres en U. Les performances de cette nouvelle approche de tractographie sous contraintes anatomiques ont été évaluées à partir de données simulées, et ont été testées sur des données IRM post-mortem de très haute résolution et sur des données IRM in vivo de résolution millimétrique.

En parallèle de ce développement méthodologique, une étude des corrélats locaux-régionaux de la densité neuritique et de l'activation cérébrale à la surface du cortex a été réalisée. L'étude a été menée sur la cohorte de sujets sains scannés dans le cadre du projet européen CONNECT dotée de données anatomiques, de diffusion et fonctionnelles reposant sur l'utilisation de paradigmes explorant en particulier les réseaux de la motricité, du langage et de la vision. Les données anatomiques ont permis d'extraire la surface piale et une parcellisation surfacique du cortex de chaque individu, les données de diffusion ont permis l'évaluation des cartographies individuelles de la densité neuritique au sein du ruban cortical et les données fonctionnelles du phénomène BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) ont permis le calcul des cartographies individuelles des z-scores du modèle linéaire général pour différents contrastes. Une colocalisation des maxima de la densité neuritique et des pics d'activation a été observée, pouvant être interprétée comme une augmentation de la densité neuritique au sein des réseaux fonctionnels afin d'en améliorer l'efficacité. L'étude a également corroboré la latéralisation du réseau fonctionnel du langage et de la motricité, en accord avec la latéralisation de la population scannée tandis qu'une augmentation de la densité neuritique dans le cortex visuel droit a été observée pouvant être corrélée à des résultats d'étude de l'attention visuo-spatiale reportée dans la littérature chez le primate non-humain.

ÉCOLE DOCTORALE

Physique et ingénierie : électrons, photons, sciences du vivant (EOBE)

Title : Global tractography constrained by anatomical priors

Keywords : Diffusion MRI, Microstructure, Global tractography, Connectome

Abstract : This work aims at developing a method inferring white matter fibers reconstructed using a global spin-glass approach constrained by anatomical prior knowledge. Unlike usual methods building fibers independently from one another, our markovian approach reconstructs the whole tractogram in an unique process by minimizing the global energy depending on the spin glass configuration (position, orientation, length and connection(s)) and the match with the local diffusion process in order to increase the robustness and the accuracy of the algorithm and the anatomical reliability of the reconstructed fibers. Thus, the work done during this PhD, along with the development of the global tractography algorithm, consisted in studying the feasibility of the anatomical prior knowledge integration stemming from the T1 weighted MRI and from new diffusion MRI microstructure approaches providing microstructural information of the surrounding tissue. In particular, the algorithm was built to allow a high fiber curvature when getting closer to the cortical ribbon and thus enabling the connection not only at the end of the gyri but also on theirs sides.

The NODDI (Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging) model has become more and more popular during the past years thanks to its capability to be used in clinical routine and allows to quantify neurite density and axons angular dispersion. A high dispersion means the existence of different fibers population or a high curvature of a fascicle within a voxel. Thus, the orientation dispersion has been used in our global tractography framework to release the curvature constraint near the cerebral cortex when the angular dispersion is high, allowing fibers to orientate collinear to the local normal to the cortical surface. However, this constraint is removed if the angular dispersion stays low, meaning a low curvature fiber trajectory following the example of the fibers projecting to the end of a gyrus or the U-fibers. The performances of this new tractography approach constrained by anatomical prior knowledge have been evaluated on simulated data, and tested on high resolution post-mortem MRI acquisitions and millimetric resolution in vivo MRI acquisitions.

In parallel of this methodological development, a study about local-regional correlations between neurite density and cerebral activation on the cortical surface has been made. This study has been conducted on the healthy volunteers cohort scanned in the frame of the European CONNECT project including anatomical, diffusion and functional data. The anatomical data has been used to extract the pial surface and an individual parcellation on the cortical surface for each volunteer, the diffusion data has been used to evaluate the individual maps of neurite density within the cortical ribbon and the functional data from the BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) effect has been used to calculate the individual z-scores of the general linear model for specific contrasts investigating the motor, language and visual networks. A co-localization of neurite density and activation peaks has been observed, which might indicate an increase of the neurite density within functional networks in order to increase its efficiency. This study also corroborates the lateralization of the language functional network and the motor one, in good agreement with the population lateralization, while an increase of the neurite density in the visual cortex has been observed which might be correlated to the results of visuo-spatial attention studies described in the literature on the non-human primate.

Université Paris-Saclay
Espace Technologique / Immeuble Discovery
Route de l'Orme aux Merisiers RD 128 / 91190 Saint-Aubin, France