



HAL
open science

Développement et validation d'outils pour l'analyse morphologique du cerveau de Macaque

Yaël Balbastre

► **To cite this version:**

Yaël Balbastre. Développement et validation d'outils pour l'analyse morphologique du cerveau de Macaque. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université Paris Saclay (COMUE), 2016. Français. NNT : 2016SACLS333 . tel-01636797

HAL Id: tel-01636797

<https://theses.hal.science/tel-01636797>

Submitted on 17 Nov 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 : 2016SACLS333

THÈSE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY
PRÉPARÉE À
L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE N° 575
Electrical, Optical, Biophysics and Engineering

Spécialité : Imagerie et Physique médicale

par

M. Yaël Balbastre

**Développement et validation d'outils
pour l'analyse morphologique du cerveau de Macaque**

Thèse présentée et soutenue à Fontenay-aux-Roses, le 17 octobre 2016 :

Composition du Jury :

M. Léon Tremblay	Directeur de Recherche au CNRS	Président
M. Olivier Coulon	Directeur de Recherche au CNRS	Rapporteur
M. François Rousseau	Professeur à Télécom Bretagne	Rapporteur
M. Jean-François Mangin	Ingénieur-Chercheur au CEA	Directeur de thèse
M. Thierry Delzescaux	Ingénieur-Chercheur au CEA	Co-directeur de thèse

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier l'ensemble des membres de mon jury. Merci à M. Léon Tremblay d'y avoir apporté son expertise de neurobiologiste et d'en avoir assuré la présidence avec bienveillance. Merci à MM. Olivier Coulon et François Rousseau d'avoir accepté d'être les rapporteurs de mon manuscrit, d'en avoir assuré une lecture attentive et de l'avoir commenté avec pertinence. Vos remarques m'ont grandement aidé à prendre du recul sur mon travail et à l'analyser avec un regard critique et serein. Merci également à M. Jean-François Mangin d'avoir assuré la direction de ma thèse. Nos discussions m'ont toujours apporté clarté, optimisme et ambition, trois éléments rares et appréciables dans le brouillard de la thèse. Enfin et surtout, merci infiniment à M. Thierry Delzescaux, tout d'abord pour m'avoir permis d'intégrer le monde de la recherche, pour m'avoir convaincu et permis de poursuivre en thèse, à une période où j'hésitais grandement sur la suite à donner à ma « destinée » professionnelle, pour m'avoir surtout accompagné et conseillé avec patience et enthousiasme pendant ces trois années. J'ai énormément appris durant cette thèse à tes côtés concernant les multiples aspects du métier de chercheur. Excuse-moi encore pour les montées de stress que ma gestion toute particulière des deadlines t'a fait subir.

Je tiens également à vivement remercier M. Philippe Hantraye, sans qui cette thèse n'aurait jamais existé, pour avoir instigué ce projet et m'avoir fait confiance pour le mener. Je le remercie également pour son intérêt enthousiaste, son attention et son soutien tout au long de cette thèse (même lorsqu'on lui fait la demande incongrue de participer à un congrès de neurobiologie).

Cette thèse n'aurait pas été ce qu'elle est sans le soutien d'une équipe formidable :

Mille mercis à Nicolas Souedet dont l'encadrement parfait au cours de mon stage a grandement pesé dans mon choix de poursuivre en thèse. C'est « à cause » de toi que je me suis retrouvé dans cette galère ! Merci pour ta générosité sans fond, ta disponibilité et ta bonne humeur. Merci également de m'avoir accompagné de longues heures dans la traque des bugs que je semais sur mon passage. J'espère que tu trouveras un nouveau padawan pour enrichir BrainVISA et continuer les jeudis piscine.

Mille mercis (pas de jaloux !) à Anne-Sophie Hérard, Docteur ès coups de pieds aux

fesses et Professeur ès soutien moral des étudiants depuis 2005. Merci pour ton soutien indéfectible, ta présence lors des coups durs et les segmentations expresses les jours de deadline. Merci pour ton professionnalisme, ton recul, ta curiosité et l'étendue de tes connaissances. C'est un bonheur de travailler et protoliner avec toi. Je sais que tu as conscience du rôle fondamental que tu joues dans cette équipe et j'espère que tu continueras longtemps d'aiguiller les traiteurs d'images et les étudiants vers des projets utiles et intéressants.

Ces quelques lignes me semblent bien pauvres comparées à tout ce que je vous doit, vous remercier complètement mériterait une thèse en soi. Sachez que ma reconnaissance est éternelle et que vous êtes des personnes extraordinaires.

Merci également à Michel Vandenberghe qui a accompagné mes deux premières années de thèse, et que j'ai embêté pendant ses deux dernières. Tu as été un collègue et ami formidable, et nos discussions ont toujours été incroyablement enrichissantes. Cette thèse, et la direction qu'elle a pris, leurs doivent beaucoup. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ton mariage et beaucoup de succès dans ta recherche. J'espère bien sûr que notre équipe de choc pourra être reconstituée!

Merci aux autres étudiants et collègues qui ont posé leurs valises plus ou moins temporairement dans le bureau 114 pour en avoir fait un environnement de travail particulièrement agréable grâce à leur bonne humeur : merci à Elmahdi, Sang, Alexandra et Mathieu qui ne sont plus là ; merci à Zhenzhen et Clément à qui je souhaite une bonne et fructueuse fin de thèse ; félicitations tout d'abord à Zhenzhen pour tout ce que tu as développé pendant ta thèse, ta créativité est très appréciable et je te souhaite beaucoup de courage pour cette dernière année ; merci ensuite à Clément pour ta gentillesse, ta culture et ~~tes goûts musicaux~~, nos pauses Coca vont me manquer ; un grand merci à Cédric, qui a amené sa bonne humeur et son expérience, pour ses conseils, encouragements, coups de pieds aux fesses (mes lunettes t'en remercie) et bien sûr pour ses bières maison. Je serai toujours disponible pour une fine mousse avec vous!

Un grand merci à l'équipe 3! Merci Marc pour ton enthousiasme, ton intérêt, ton esprit critique et l'énergie avec laquelle tu tires l'équipe. Merci aux post-docs Nad et Matthias. Merci en particulier Nad pour ta gentillesse, ton calme et ta rigueur ; merci pour le temps que tu m'as accordé pour réaliser des stats propres, tu es d'un apport inestimable pour MIRCen. Merci à Charlotte qui va bientôt tout déchirer à l'Olympia la soutenance (tu auras évidemment droit à ton paragraphe plus bas). Merci aux Clem's pour votre bonne humeur et bon courage pour la suite! Merci également aux nombreuses stagiaires qui nous ont accompagné : Kelly, Zoé, Mireilla, Lisa et Emmalaurie.

Merci aux Neurospiniens pour leur encadrement durant mon stage et leur aide durant ma thèse. Un immense merci à Denis pour sa maîtrise des méandres de BrainVISA, ses commits à toute heure et ses corrections de mes bêtises. Excuse-moi d'avoir modifié l'équilibre de l'Univers. Merci à Yann C pour son intérêt bienveillant et félicitation pour

ses choix avisés de prénoms. Merci à Clara pour son aide et les heures qu'elle m'a accordé pour me guider dans les arcanes de Morphologist. Merci à Yann LP pour son intérêt pour mon travail et son accueil à Jülich.

Merci à la plate-forme histo de choc composée de Caroline, Fanny et Pauline. Merci de m'avoir supporté de longues heures au microtome et d'avoir accepté de rallonger vos journées pour produire de (magnifiques) blocs photo. C'était un plaisir de partager ces moments avec vous et j'espère que la réciprocité est un peu vraie.

Je remercie grandement Romina, Susannah, Julien, Anselme, Aude et Martine pour avoir généré les données qui sont au cœur de cette thèse et sans qui elle n'aurait pas pu être réalisée. Merci en particulier à Julien pour le temps qu'il a bien voulu passer à me designer des séquences aux petits oignons, et à Romina et Susannah pour les longues heures passées pour moi à l'IRM. Merci également à Gilles, Aurélie, Nadja et Sonia pour s'être intéressés à mon travail et m'avoir permis de collaborer avec eux. J'ai énormément appris sur la TEP et les *astrocytes* à vos côtés.

Merci à Didier pour son énergie, sa disponibilité et son aide informatique. Merci à Laurent, Aude, Maryse, Marie-Laure, Marie-Christine et Cécile pour avoir facilité mon séjour et celui des nombreux thésards à MIRCen.

Merci à tous les chercheurs du LMN que je n'ai pas encore cités et qui ont pu accompagner mes repas et mes lab meetings : à Emmanuel pour son accueil au laboratoire, à Carole, Julien, Frédérique, Karine, Alexis, Marie-Claude, Maria et Géraldine.

Merci à Noëlle, Charlène, Aurélie, Gwen, Léopold et Christophe qui se sont longtemps demandé qui étaient cet être perdu, étant dans les couloirs du R+2, pour la bonne humeur qu'ils et elles apportent au labo.

Merci à tous les thésards de MIRCen pour avoir su créer une ambiance inégalée ! Merci à Laetitia, Lucile, Charlotte M, Chloé, Marie-Anne, Mika, Juliette, les anciens qui ont lancé le mouvement. Merci à mes co-thésards Nam, Ioanna, Brice, Charlotte, Marie et Noémie pour les moments joyeux à Porquerolles, en Bretagne, dans la Loire ou ailleurs. Merci aux coureurs Romain, Benoit, Juliette, Clémence, Brice, Dimitri, Séverine, Marianne, Ulysse, Camille, Audrey et Laurene. On va tout déchirer à l'Ekiden ! (cette thèse sera amendée si on se plante lamentablement). Merci à Tata Kelly, Mamie Lucie et Maman Laurene pour les fêtes de la musique endiablées et Emilie Jolie. Merci à Marianne pour sa gentillesse et ses conseils en crème solaire. Merci à Audrey pour ses cannelés au chèvre. Un très grand merci à Clémence la licorne solide pour sa bienveillance et l'énergie qu'elle met à souder MIRCen, ce sera rendu au centuple. Merci à Camille d'être si drôle, prend bien soin de Nono ces 6 prochains mois. Merci également aux Servier-boys-and-girls : merci à Dimitri pour ses conseils et encouragements en course à pied et ses pas de danse endiablés, merci à Mylène pour sa gentillesse et pour nous avoir guidés à l'Adada et au Mammouth, et bienvenue au R+1 ! Merci aux anciens stagiaires, Laura, Thomas, qui

ont su egayer la cafet' le temps de leur passage et bonne chance aux nouveaux arrivants, Anastasie et Alix.

Merci au MIRCen Climbing Club : à Susannah (co-founder) pour son énergie (très) débordante, son optimisme à toute épreuve et pour avoir aidé mon anglais ces quelques années ; à Marco pour sa gentillesse extrême, son humour et ses cours d'Italien, j'espère qu'on se reverra très prochainement ! ; à Ioanna pour sa gentillesse également (il n'y a que des gens gentils à MIRCen !) et son amitié, bon courage pour ton post-doc et à bientôt devant une bière ; à Xiang pour la bonne humeur et l'amitié qu'il a su apporter durant son court séjour, je ne fais que régresser depuis ton départ ; à Nam pour sa gentillesse (encore), sa bienveillance et son organisation efficace de week-ends ; à Michel (co-founder), mais je t'ai déjà remercié longuement ; à Aui pour son enthousiasme ; aux intermittents de l'escalade Séverine, Nad, Clémence et Jérémy.

Merci également à l'International Post-Doc Organization & Affiliates : Susannah, Marco, Nad, Edwin, Hermes, Pierrick, Anna, Ioanna, Aui, Xiang, Catriona, Lindsey, Adèle et Sonia. J'ai pu goûter aux délices culinaires de la planète, et il va bien falloir que je passe également à la casserole un de ces jours.

Merci à Séverine Córdula pour son aide vestimentaire. Ton énergie et ton optimisme vont me manquer. Tu sais que je pense que nos thèses se ressemblent beaucoup, courage et tu en ressortiras grandie et sans doute plus prête à être chercheuse que beaucoup : *success is not final, failure is not fatal : it is the courage to continue that counts*. Merci à Ulysse et Jérémy, les membres du troupe : ils sont cools (ft. Orelsan et Gringe). Merci Ulysse pour le basket, les films contemplatifs, les concours et les poupées. Avec Sandy, c'est comme si je gardais un morceau de toi près de mon cœur. Merci Jérémy pour ta gentillesse et ton calme à toute épreuve. Je garde en mémoire les retours de soirée plus ou moins alcoolisés, les lendemains plus ou moins difficiles et les sorties en boîte qui n'ont jamais eu lieu. Tu es un amour ! Je ne doute pas que l'on va continuer à passer d'agréables soirées dans le futur plus ou moins proche. Je vous souhaite beaucoup de bonheur à tous les deux !

Merci surtout à mes DDD, soutiens indéfectibles et co-autrices morales de cette thèse. De Porquerolles à New York, de St Jean d'Aulps à Wimereux, de Dammartin à Issy, on aura passé de très chouettes moments ensemble.

Merci à Charlotte, la plus attentionnée ; tu as un cœur gros comme la Trump tower, sans avoir besoin de compenser quoi que ce soit. Merci pour ta gentillesse et ton empathie, le tout doublé d'une tête très bien faite. Bravo pour ton travail, ton abnégation et ta rigueur scientifique. Tu as rendu très fiers tous tes encadrant(e)s plus ou moins officiels, et tu vas les époustouffer le jour de ta soutenance. Je suis jaloux de tous ceux qui pourront travailler avec toi.

Merci à Marie, la plus courageuse ; on t'abandonnerais au milieu de la forêt amazonienne (tu sais ce truc vert où tout se ressemble) avec un cure-dent que tu trouverais le moyen d'en sortir, égratignée mais entière. Le titre de plus grande mère-poule est encore en jeu

avec Charlotte. Je suis sur que tu trouveras un environnement où on saura reconnaître tes multiples talents. Il est maintenant temps de siroter quelques caïpirinhas bien méritées sur les plages de Copacabana.

Merci à Noémie, la plus incroyable ; tu es pour moi l'exemple parfait de ce que doit être un chercheur, chaque revers n'est pas une défaite mais l'occasion de poser de nouvelles questions : *les échecs tu les essuie, la légende est amorcée*. Tu possède la mémoire d'un éléphant, l'abnégation d'une tortue de mer, l'intelligence d'un dauphin et le charisme d'un lion, une ménagerie qui te ressemble bien. Continuons d'évangéliser par le rap les labos du monde entier.

Je pensais commencer une simple thèse, et j'en repars avec des amies extraordinaires, je me suis fait eu ! Excusez-moi encore pour mes multiples boulettes et mes oublis de bouffe. Merci encore à Charles et Joy de m'avoir (et les avoir) supporté(es). J'espère que dans quelques années on pourra (mal) chanter que *le temps passe, passe, passe mais finalement rien n'a changé ; on est toujours bien entourés, le temps m'en semble presque arrêté...*

Merci aux très vieux amis, Guillaume, Aurélien et Alex, pour leur amitié toujours intacte bien que géographiquement plus lointaine. Merci à Bordeaux, la ville qui m'a vu naître et grandir et qui éclaire de sa lumière la destinée du monde (non, non, j'en fais pas trop :p).

Merci enfin à ma famille pour leur soutien de toujours et pour surtout avoir su placer les valeurs humaines au dessus d'un quelconque diplôme. Merci à mes parents pour leur amour et à ma sœur pour sa présence, sa créativité et son humour.

Glossaire

- 2D** bidimensionnelle. 22, 25, 40, 147, 149, 151, 155, 162, 166, 179
- 3D** tridimensionnelle. 1, 2, 25, 40, 49, 58, 73, 79, 91, 96, 147, 149, 150, 151, 155, 157, 159, 162, 166, 180
- A β** β -amyloïde. 36, 149
- AChE** acétylcholinestérase. 86
- ADN** acide désoxyribonucléique. 69, 148
- ADNI** *Alzheimer's Diseases Neuroimaging Initiative*. 32, 75
- ANOVA** analyse de la variance. 118, 121
- ANTs** *Advanced Normalization Tools*. 129
- API** interface de programmation applicative (*Application Programming Interface*). 133
- APP** *Amyloid Precursor Protein*. 36, 71
- ARN** acide ribonucléique. 148
- AVC** accident vasculaire cérébral. 71, 162
- BF** *block-face*. 154, 155, 158, 162, 164, 165, 166, 167, 166, 167, 170, 171, 180
- BFGS** Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno. 63
- BM** *block-matching*. 153
- CA** commissure antérieure. 23, 110, 111, 133, 166, 179
- CC** coefficient de corrélation. 56, 58, 153
- CCE** coefficient de corrélation entropique. 58
- CEA** Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives. 2
- CIVM** *Center for In Vivo Microscopy*. 90, 91, 110, 111, 112, 177
- CP** commissure postérieure. 23, 110, 111, 133, 166, 179
- CS** cellules souches. 162, 163, 180
- CSPi** cellules souches pluripotentes induites. 163, 164

- DAB** 3,3'-Diaminobenzidine. 148, 158
- DARPP-32** *Dopamine- and cAMP-Regulated neuronal PhosphoProtein*. 164, 165, 167, 170, 171
- DBM** *deformation-based morphometry*. 29, 33
- DP** densité de probabilité. 106
- EC** entropie conjointe. 57
- EM** espérance-maximisation. 41, 42, 43, 45, 46, 49, 50, 52, 73, 84, 86, 94, 105, 107, 117, 121, 123, 125, 128, 134, 177
- FFD** *free-form deformations*. 102, 103, 158, 159, 165
- FMG** filtre par moyenne glissante. 101
- FN** faux négatif. 112
- FP** faux positif. 112, 114
- FRIF** filtre à réponse impulsionnelle finie. 101
- FRII** filtre à réponse impulsionnelle infinie. 99, 101
- GFAP** *Glial Fibrillary Acidic Protein*. 158, 159, 164, 165, 167, 170, 171, 180
- GFP** *Green Fluorescent Protein*. 164, 165, 167, 170, 171
- Go** Giga-octets. 149
- H&E** hématoxyline et éosine. 149, 161, 164, 167, 171, 180
- HC** histogramme conjoint. 97, 98
- HCN** histogramme conjoint normalisé. 57
- HD-SCT** évaluation préclinique d'une thérapie cellulaire de la maladie de Huntington fondée sur l'utilisation de cellules souches pluripotentes. 163, 171
- I-STEM** Institut des cellules Souches pour le Traitement et l'Étude des maladies Monogéniques. 163
- I2BM** Institut d'Imagerie Bio-Médicale. 2, 79, 81
- ICM** *Iterated Conditional Modes*. 48, 49, 50, 52, 84
- IF** immunofluorescence. 148, 149
- IHC** immunohistochimie. 148, 149, 151, 161, 164, 165, 166, 167, 180
- IM** information mutuelle. 57, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 153, 159
- IMN** information mutuelle normalisée. 57, 102
- IRM** imagerie par résonance magnétique. 1, 2, 15, 17, 23, 29, 31, 36, 39, 40, 42, 43, 45, 46, 49, 50, 51, 52, 53, 57, 66, 72, 73, 75, 76, 77, 80, 81, 83, 84, 85, 86, 88, 90, 91, 94, 95, 96, 97, 103, 105, 106, 107, 109, 110, 112, 116, 123, 125, 127, 128, 130, 131, 143, 151, 154, 155, 157, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 170, 171, 172, 175, 176, 177, 178, 179, 180

- IRMd** IRM de diffusion. 131
- L-BFGS-B** L-BFGS *bounded*. 102, 103, 159
- L-BFGS** *limited memory* BFGS. 63
- LCR** liquide céphalo-rachidien. 9, 24, 31, 36, 40, 43, 45, 46, 49, 53, 73, 88, 90, 91, 96, 105, 106, 118, 119, 121, 123, 125, 128, 129, 151, 176
- LM** Levenberg-Marquardt. 100
- LTMH** largeur totale à mi-hauteur. 83, 103
- MA** maladie d'Alzheimer. 27, 29, 32, 36, 37, 69, 70, 71, 72, 76, 90, 148
- MAP** maximum *a posteriori*. 42, 43, 46, 48, 49, 50, 84
- MB** matière blanche. 9, 24, 28, 30, 31, 32, 43, 45, 46, 49, 53, 73, 88, 90, 93, 105, 106, 107, 118, 119, 121, 123, 128, 129, 130, 135, 139, 176
- MCD** moyenne des carrés des différences. 56
- MG** matière grise. 9, 24, 28, 29, 31, 43, 45, 46, 49, 53, 73, 88, 90, 105, 106, 107, 128, 129, 130, 176
- MH** maladie de Huntington. 29, 34, 76, 90, 158, 162, 163, 180
- MHC** moment de l'histogramme conjoint. 57
- MIRCen** *Molecular Imaging Research Center*. 2, 75, 76, 91, 107, 110, 125, 143, 159, 163, 171, 179, 180
- MMG** modèle de mélanges gaussiens. 29, 40, 42, 43, 45, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 73, 81, 85, 105, 176, 178
- MNI** *Montreal Neurological Institute*. 23, 24, 30, 45, 46, 88
- MP** maladie de Parkinson. 29, 34, 69, 76, 90, 162
- MP-RAGE** *Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo*. 75, 110
- MRF** *Markov Random Field*. 29, 47, 48, 49, 52, 81, 84, 107, 116, 121, 177, 179
- MV** maximum de vraisemblance. 41, 42, 44, 134
- NAO** Neuroimagerie Assistée par Ordinateur. 2
- NIH** *National Institute of Health*. 127
- NMDA** *N*-méthyl-D-aspartate. 158
- PFA** paraformaldéhyde. 150, 158, 164
- PiB** *Pittsburg compound B*. 90
- PIH** plan inter-hémisphérique. 12, 110, 111, 112, 133, 155
- PNH** primate non-humain. 1, 2, 69, 71, 73, 75, 77, 86, 94, 95, 127, 128, 147, 150, 162, 176, 180
- QUIN** acide quinolinique. 158, 163, 164, 179

- RC** rapport de corrélation. 58, 153
- RMN** résonance magnétique nucléaire. 15, 16, 17, 18, 19, 28, 107, 176, 180
- ROI** région d'intérêt. 79, 121, 125, 129, 166, 167, 180
- SAD** somme absolue des différences. 56
- SCD** somme des carrés des différences. 56
- SNC** système nerveux central. 7, 8, 127, 164
- SPGR** *Spoiled Gradient Echo*. 75
- SPM** *Statistical Parametric Mapping*. 29, 175
- TBM** *tensor-based morphometry*. 29
- TE** temps d'écho. 19
- TEP** tomographie par émission de positons. 2, 15, 29, 32, 36, 57, 76, 88, 90, 157, 161, 162, 176, 180
- TR** temps de répétition. 19
- TRV** test sur le rapport de vraisemblance. 134
- UNC** University of North Carolina. 130, 133
- VBM** *voxel-based morphometry*. 29, 32, 33, 34, 37, 39, 73, 76
- VN** vrai négatif. 112
- VP** vrai positif. 112, 114
- WSI** *whole-slide imaging*. 149, 151, 158, 164

Table des matières

Remerciements	i
Glossaire	vii
Introduction	1
I Contexte et état de l'art	5
1 Le système nerveux central	7
1.1 Types cellulaires du système nerveux central	7
1.2 Développement du système nerveux central	8
1.3 Les origines de la neuroanatomie	10
1.4 La matière grise	11
1.5 Les noyaux gris centraux	12
1.6 Structure et fonction	13
1.7 Variabilité cérébrale	14
1.8 Observation du cerveau par IRM	15
1.9 Normalisation et paramétrisation du cerveau	23
2 Morphométrie du cerveau humain	27
2.1 Paramètres morphométriques	27
2.2 Morphométrie computationnelle	28
2.2.1 Volumétrie	28
2.2.2 Morphométrie voxel-à-voxel	29
2.2.3 Morphométrie des sillons	30
2.2.4 Cartographie de l'épaisseur corticale	31
2.3 Applications cliniques	32
2.3.1 Sexe et latéralisation	32
2.3.2 Développement et vieillesse non-pathologiques	33
2.3.3 Maladies psychiatriques	33
2.3.4 Maladies neurodégénératives	34

3	Segmentation des tissus cérébraux	39
3.1	Notations mathématiques	39
3.2	Classifications supervisée et non-supervisée	40
3.3	Modèle de mélanges gaussiens et maximum de vraisemblance	40
3.4	Espérance-maximisation	41
3.5	Modèle de mélanges gaussiens et espérance-maximisation	42
3.6	Correction de biais	43
3.7	<i>A priori</i> non stationnaire et atlas probabilistes	45
3.8	Champ aléatoire de Markov	46
3.9	Atlas probabiliste markovien	50
3.10	Méthodes intégrées	50
3.11	Autres approches	52
4	Recalage d'images	55
4.1	Formulation du problème	55
4.2	Critères de similarité	56
4.3	Classes de transformation	58
4.4	Consistance inverse et symétrie	60
4.5	Optimisation	61
II	Analyse morphologique du cerveau de primate par IRM	67
5	Problématique de la morphométrie chez le Primate non-humain	69
5.1	Les Primates non-humains dans la recherche	69
5.2	Recherche translationnelle et maladies neurodégénératives	71
5.3	Morphométrie automatique chez le Primate non-humain	73
5.4	IRM cérébrale du Macaque à MIRCen	76
6	Segmentation des tissus cérébraux chez le Macaque	79
6.1	Développement dans BrainVISA	79
6.2	Modèle et optimisation	81
6.3	Atlas du cerveau de macaque	86
6.4	Première estimation du biais	93
6.5	Extraction du cerveau	94
6.6	Recalage d'atlas	96
6.6.1	Transformation affine	96
6.6.2	Transformation non-linéaire	102
6.6.3	Application de la transformation et probabilisation de l'atlas	103
6.7	Initialisation des paramètres du mélange	105
6.8	Extraction des sillons avec <i>Morphologist</i>	107

7	Validation sur IRMs pondérées en T_2 acquises à MIRCen	109
7.1	Sujets et acquisitions	109
7.2	Segmentation manuelle	110
7.3	Scores de similarité	112
7.4	Paramètres évalués	116
7.5	Sélection des paramètres optimaux	118
8	Application au développement du cerveau de Macaque	127
8.1	Intérêt du primate non-humain dans les études développementales	127
8.2	Études chez le macaque	128
8.3	Base de données UNC-Wisconsin	130
8.4	Traitement des données	133
8.5	Résultats de volumétrie obtenus	135
III	Mise en correspondance <i>in vivo</i> et <i>post mortem</i>	145
9	Reconstruction et analyse de volumes histologiques	147
9.1	Principes de l’histologie	147
9.2	Production de coupes histologiques entrelacées à MIRCen	150
9.3	Stratégies de reconstruction : état de l’art	151
9.4	Reconstruction haut-débit	155
9.5	Mise en registre multi-modale	157
10	Application à l’étude HD-SCT	161
10.1	Caractérisation d’un signal <i>in vivo</i>	161
10.2	Approche thérapeutique par cellules souches	163
10.3	Acquisition des données	164
10.4	Recalage et segmentation	165
10.5	Analyse du signal par permutations	167
10.6	Résultats et discussion	170
IV	Discussion et perspectives	173
V	Annexes	183
A	Segmentation automatique du noyau caudé dans un modèle de la maladie de Huntington	185
B	Publications	187
	Bibliographie	203

Introduction

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) s'est imposée comme la modalité de référence pour l'exploration *in vivo* des tissus humains. Dans le domaine des neurosciences, sa place est d'autant plus importante que le cerveau est un organe vital, non régénératif et difficile d'accès. Les séquences d'IRM à visée anatomique permettent en particulier de distinguer la substance blanche, composée principalement de fibres axonales myelinisées, de la substance grise, composée principalement des corps cellulaires des neurones. La structure tridimensionnelle (3D) des images acquises en fait un outil indispensable pour l'étude de la morphologie du cerveau humain. De nombreux algorithmes de traitement ont été développés depuis la fin des années 1980 afin d'en extraire des paramètres morphométriques quantitatifs. Citons, entre autres, le volume des substances grise et blanche – voire de régions anatomiques plus précises telles que l'hippocampe ou le striatum –, l'épaisseur du ruban cortical ou encore l'ouverture des plissements corticaux. Ces méthodes ont rapidement trouvé un champ d'application d'une part dans l'étude des maladies psychiatriques, suivant l'idée ancienne d'un lien entre comportement et organisation corticale, et d'autre part dans l'étude des maladies neurodégénératives, qui sont notamment caractérisées par une atrophie cérébrale plus ou moins locale.

Dans le domaine biomédical, la recherche dite préclinique regroupe l'ensemble de la recherche s'appliquant en amont des patients, que ce soit sur des modèles *in vitro* ou animaux. Elle peut-être à visée mécanistique ou prédictive (de toxicité ou d'efficacité). Les modèles animaux, outre qu'ils présentent souvent, par sélection, un fond génétique moins variable que les humains, permettent l'étude *ex vivo* des tissus et de leur composition moléculaire, grâce à l'histologie et la biochimie. L'imagerie *in vivo* présente toutefois un intérêt pour les études précliniques puisqu'elle autorise un suivi longitudinal que ne permettent pas les analyses histologiques réalisées *post mortem*. Elle est cependant moins précise que chez l'Homme du fait de la petite taille des organes des rongeurs et primates non-humains (PNHs) habituellement étudiés. Dans le cas de l'IRM, seul un allongement de la durée d'acquisition ou une montée en intensité des champs magnétiques (au-delà de 7 Tesla (T)) permet d'atteindre en un temps raisonnable une résolution comparable à celle des images acquises chez l'Homme, ce qui rend ces équipements coûteux et donc peu accessibles. De plus, ces hauts champs provoquent des artefacts absents des images acquises à plus basse intensité (1,5 et 3 T). De ce fait, le domaine de l'analyse d'IRMs

précliniques est bien moins développé que son équivalent clinique et les logiciels efficaces sont rares.

Pourtant, dans le contexte d'une recherche translationnelle visant à accélérer le passage en clinique des thérapies développées chez l'animal, il est nécessaire de travailler avec des méthodes d'analyse et des biomarqueurs également translationnels. Le développement de tels biomarqueurs fait l'objet d'une validation exhaustive grâce à l'utilisation de techniques de mesures invasives difficilement disponibles chez l'Homme, et améliore la prédictibilité des résultats obtenus chez l'animal.

Ce travail de thèse résulte d'une collaboration entre deux centres d'imagerie de l'Institut d'Imagerie Bio-Médicale (I2BM) du Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives (CEA).

NeuroSpin est un centre de neuroimagerie par résonance magnétique qui abrite plusieurs imageurs à très hauts champs, atteignant 11,7 T en clinique et 17 T en préclinique. En son sein, l'équipe Neuroimagerie Assistée par Ordinateur (NAO) dirigée par Jean-François Mangin est spécialisée dans l'analyse de données d'imagerie principalement acquises chez l'Homme et est à l'origine de la plateforme de développement BrainVISA¹ qui coordonne les efforts en traitement d'images de plusieurs laboratoires français (I2BM, MeCA, Aramis, *etc.*). Elle distribue en particulier la chaîne de traitement *Morphologist* qui permet l'extraction et l'analyse des sillons corticaux, ces cavités enfouies dans les circonvolutions du cortex cérébral.

Le ***Molecular Imaging Research Center (MIRCen)*** est un centre d'imagerie moléculaire préclinique. Il possède deux aimants de 7 T et 11,7 T, respectivement dédiées à l'IRM du PNH et du rongeur, deux appareils de tomographie par émission de positons (TEP) et des laboratoires de biochimie, histologie et virologie. L'unité de recherche qu'il abrite – unité mixte de recherche n°9199 regroupant le CEA, le CNRS et les universités Paris-Sud et Paris-Saclay – est dédiée à l'étude des maladies neurodégénératives et son équipe de traitement d'images, dirigée par Thierry Delzescaux, est spécialisée dans la reconstruction 3D d'images histologiques et dans la co-analyse de données cérébrales acquises *in vivo* et *post mortem*.

Les PNHs prennent une place particulière dans un processus de recherche translationnelle, tant par la similarité génétique qu'ils présentent avec l'Homme que par la similarité morphologique de leur cerveau. Les circonvolutions corticales sont en effet totalement absentes de l'encéphale des rongeurs, interdisant de fait toute étude morphologique par analyse des sillons. Chez le macaque, PNH le plus couramment étudié en laboratoire, plusieurs sillons sont apparents. Il est de plus possible d'apparier ces sillons à des équivalents humains, ouvrant la voie à des analyses comparatives entre espèces.

L'objectif premier de cette thèse était en conséquence triple : (1) développer des outils de segmentation des tissus et d'extraction des sillons dans des images de cerveaux de macaques acquises à MIRCen ; (2) identifier de potentiels biomarqueurs pour le phénotypage

1. www.brainvisa.info

de modèles de maladies neurodégénératives ; (3) utiliser ces biomarqueurs pour l'évaluation de thérapies dans ces modèles. La mise en place et l'automatisation de chaînes de traitement pour la reconstruction de volumes histologiques chez le macaque, suivi de leur mise en correspondance avec des données d'imagerie *in vivo*, constituait un autre enjeu ouvrant la voie à une évaluation des biomarqueurs morphologiques par histologie.

Première partie

Contexte et état de l'art

Chapitre 1

Le système nerveux central

*Le système nerveux est un élément bien conservé au cours de l'évolution puisqu'on le retrouve aujourd'hui aussi bien chez le ver *C. elegans* que chez l'Homme. La forme du cerveau est par contre un marqueur très prononcé de l'espèce, et même de l'individu. Trois cents ans de recherches dans le domaine des neurosciences ont permis de mettre à jour le lien étroit qui existe entre la structure et la fonction du cerveau, en particulier au sein du cortex cérébral. Ce chapitre pose quelques bases de neuroanatomie et retrace l'histoire de l'étude morphologique et fonctionnelle du cerveau humain et de sa variabilité.*

1.1 Types cellulaires du système nerveux central

Le cerveau est l'organe principal du système nerveux central (SNC). Il est composé de quatre types cellulaires :

Les **neurones** assurent la transmission de l'influx nerveux. Ils sont composés d'un corps cellulaire, le *soma*, et d'une structure arborescente servant aux connexions nerveuses dont les prolongements sont appelés *neurites* et se décomposent en deux catégories : (1) l'*axone*, qui peut atteindre un mètre de longueur, est entouré d'une gaine de myéline qui accélère la transmission de l'influx nerveux et permet les connexions longues ; (2) l'arbre *dendritique*, recouvert de *synapses*, permet les connexions avec de nombreux axones issus d'autres neurones. Les neurones forment ainsi un réseau nerveux permettant la transmission et le traitement de l'information. La découverte de ce type cellulaire est principalement due à Santiago Ramon y Cajal (1852-1934). Cet histologiste espagnol étudia de nombreuses coupes de tissu cérébral humain et animal colorées par une méthode à base de nitrate d'argent développée par Camillo Golgi (1843-1926). Alors que ce dernier pensait que le système nerveux était un réseau continu, semblable au réseau veineux, Ramon y Cajal démontra qu'il est en fait formé de cellules individualisées contiguës,

les neurones. Golgi et Ramon y Cajal reçurent tous deux le prix Nobel de Médecine et Physiologie en 1906 pour les travaux ayant mené à cette découverte.

Ces cellules nerveuses ne sont cependant pas le seul composant du tissu cérébral : au moins trois autres types cellulaires, regroupés sous la dénomination de cellules gliales, représentent plus de la moitié des cellules du cerveau humain (Azevedo et al., 2009).

Les **astrocytes** sont des cellules étoilées qui, étroitement collées aux neurones, forment l'essentiel du tissu extra-neuronal. Entre autres fonctions de support, elles participent au maintien de la barrière hémato-encéphalique, régulent l'apport en nutriments aux neurones et maintiennent l'homéostasie de l'encéphale. Elles jouent également un rôle immunitaire et réparateur en cas d'atteinte des neurones, participant à la création des cicatrices gliales.

Les **cellules microgliales** ont une fonction similaire à celle des macrophages dans le reste du corps. Elles forment la principale défense immunitaire du système nerveux et ont pour rôle de détecter et phagocyter les débris neuronaux et les agents infectieux présents dans le cerveau.

Les **olygodendrocytes** forment les gaines de myéline qui entourent les axones dans le SNC (ce rôle est joué par les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique). Ces gaines accélèrent la vitesse de transmission de l'influx nerveux dans les axones.

La plupart des neurones ont perdu toute capacité de prolifération à l'âge adulte – outre des phénomènes localisés de neurogenèse adulte – rendant la neurodégénérescence globalement irréversible.

1.2 Développement du système nerveux central

Très tôt au cours du développement de l'embryon – pendant la quatrième semaine de gestation – un tube neural se forme à partir de cellules de l'ectoderme (l'un des trois types cellulaires primitifs de l'embryon). C'est l'étape de neurulation, qui est à l'origine de l'ensemble du SNC. La moelle épinière et l'encéphale (la partie du SNC contenue à l'intérieur de la boîte crânienne) font donc partir des organes dont la formation est la plus précoce. Au 25^{ème} jour de gestation, le tube neural, alors qu'il est encore ouvert, se renfle en trois vésicules primaires : **prosencephale**, **mésencephale** et **rhombencéphale** (Figure 1.1). Le tube neural est à ce moment tapissé d'une couche de cellules souches qui, dès la fermeture du tube neurale au 30^{ème} jour de gestation, se mettent à proliférer à très grande vitesse jusqu'à la 12^{ème} semaine de gestation, causant un épaississement du tube.

Les vésicules primaires se divisent encore au cours de la cinquième semaine pour former cinq vésicules secondaires : le prosencephale donne naissance au **télencéphale** qui formera les hémisphères cérébraux et au **diencéphale** qui comprendra les structures

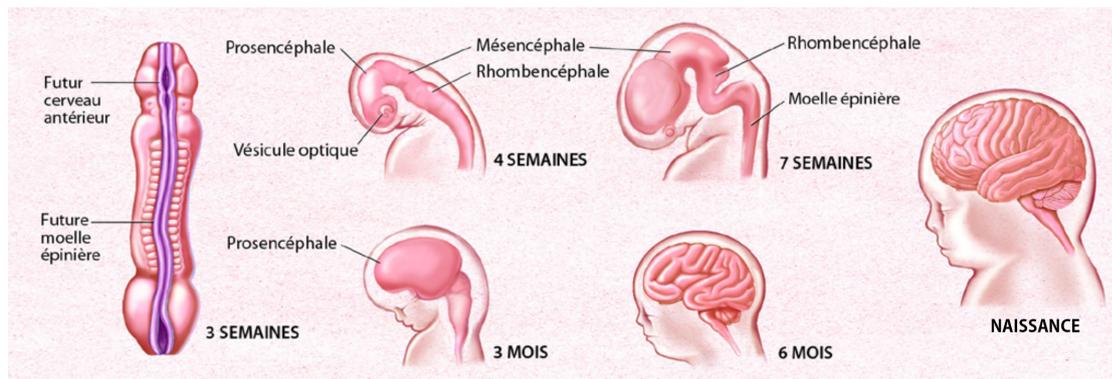


FIGURE 1.1 – Étapes du développement du SNC (d’après la *Society for Neuroscience* et la *Société des Neurosciences*).

thalamiques et sous-thalamiques ; le rhombencéphale se sépare en **métencéphale** (pont et cervelet) et en **myélocéphale** (bulbe rachidien) tandis que le mésencéphale reste inchangé (Figure 1.2). S’ensuit de façon quasi simultanée une différenciation de ces cellules souches neurales en neurones ou en cellules gliales ainsi qu’une migration vers les couches périphériques de l’encéphale. Le pic de migration a lieu entre les 12^{ème} et 20^{ème} semaines de gestation et se termine entre les semaines 26 et 29 (Tau et Peterson, 2010). Bien que tous les événements décrits s’effectuent de façon séquentielle au sein de chaque région, ils ont cours simultanément lorsqu’on s’intéresse à l’ensemble de l’encéphale. Suivent la création des synapses et la mise en place des premiers circuits cérébraux mais également un phénomène d’apoptose, *i.e.* de mort neuronale. En effet, environ la moitié des neurones générés au cours du développement meurent avant la fin de l’adolescence, avec deux vagues d’apoptose survenant pendant la gestation au cours des semaines 7-12 et 19-23 (Tau et Peterson, 2010). Enfin, les axones sont myélinisés par les oligodendrocytes. Les premières traces de myéline sont détectables entre les semaines 20 et 28, mais même à la naissance, la plupart des axones apparaissent non-myélinisés. La myélinisation se poursuit durant les deux premières années de l’enfance (Dubois et al., 2014).

L’encéphale est enveloppé par un système de membranes protectrices. La surface de l’encéphale est tout d’abord étroitement tapissée d’un tissu conjonctif appelé **pie-mère**. Elle est liée à une seconde couche, l’**arachnoïde**, dont les liens avec la pie-mère forment une structure alvéolée au sein de laquelle circule le **liquide céphalo-rachidien (LCR)**. L’arachnoïde est enfin recouverte par la **dure-mère**, une membrane plus rigide qui s’interface avec l’os crânien.

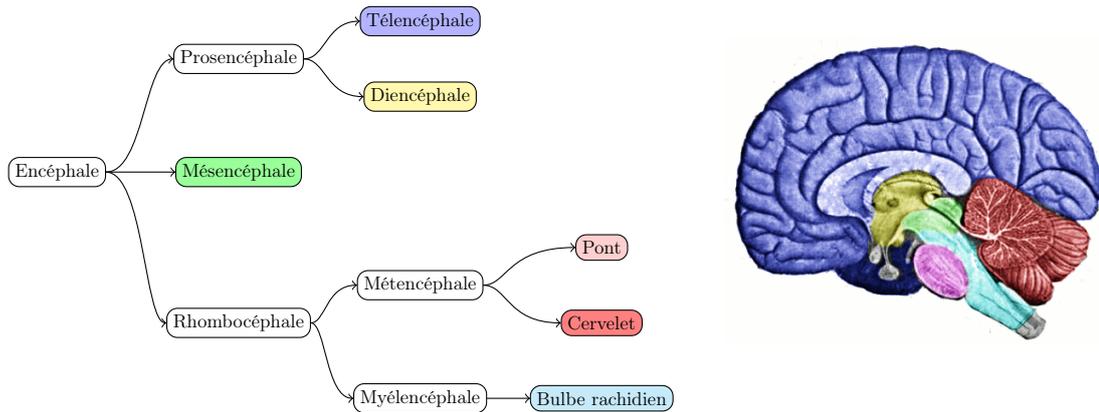


FIGURE 1.2 – Division développementale de l'encéphale.

1.3 Les origines de la neuroanatomie

Les neuroanatomistes séparent habituellement le tissu cérébral en deux types principaux : la **matière grise (MG)**, composée principalement des corps cellulaires neuronaux, et la **matière blanche (MB)**, composée essentiellement des fibres axonales myélinisées. Cette classification est basée sur la teinte naturelle du tissu cérébral, observable *post mortem* lors d'une autopsie et qui est due à la couleur blanche de la myéline.

Les observations anatomiques par dissection remontent au moins à la Grèce antique, bien que les fonctions des différents organes ne soient pas toutes connues à l'époque. On doit ainsi à Hérophile de Chalcédoine (IV^{ème} siècle av. J.-C.), surnommé *le père de l'anatomie*, de nombreuses dissections et observations du corps humain. Il décrivait déjà les régions correspondant au cervelet et aux deux hémisphères cérébraux et distinguait les nerfs sensitifs des nerfs moteurs. Un second précurseur antique fut Galien de Pergame (II^{ème} siècle ap. J.-C.), médecin et chirurgien extrêmement habile. En raison de l'interdiction des dissections humaines dans l'empire romain, il étudia intensément les singes macaques ainsi que d'autres animaux. Bien qu'inspirées par la théorie des humeurs, ses connaissances anatomiques restèrent longtemps en Europe des travaux de référence. Il fallut attendre André Vésale (1514-1564) au XIV^{ème} siècle pour assister à une évolution drastique des connaissances anatomiques. Ce médecin flamand a publié le premier atlas complet du corps humain en 1543, *De humani corporis fabrica libri septem* (Vesalii, 1543), accompagné de nombreuses gravures anatomiques. On y trouve des dessins du cerveau humain de très grande précision (Figure 1.3a) sur lesquels on distingue les ventricules latéraux ainsi que des structures grises telles que le cortex ou les noyaux caudés. Vésale a en outre démontré de nombreuses erreurs dans les descriptions de Galien et, sans s'y opposer personnellement, a participé à l'effondrement des théories galéniques. Le fondateur de la neuroanatomie moderne est sans doute Thomas Willis (1621-1675) qui publia le premier ouvrage de neuroanatomie, *Cerebri anatome* (Willis, 1664), dans lequel

sont décrits les fibres du corps calleux, le thalamus ou encore le striatum (Figure 1.3b). Enfin, Félix Vicq d’Azyr (1748-1794) a été le premier à procéder à des coupes coronales, axiales et sagittales du cerveau pour mieux étudier les structures internes (Vicq d’Azyr, 1786) (Figure 1.3c). Il a notamment décrit la substance noire, le cervelet, les noyaux gris centraux et donné le nom de *gyri* aux circonvolutions cérébrales.

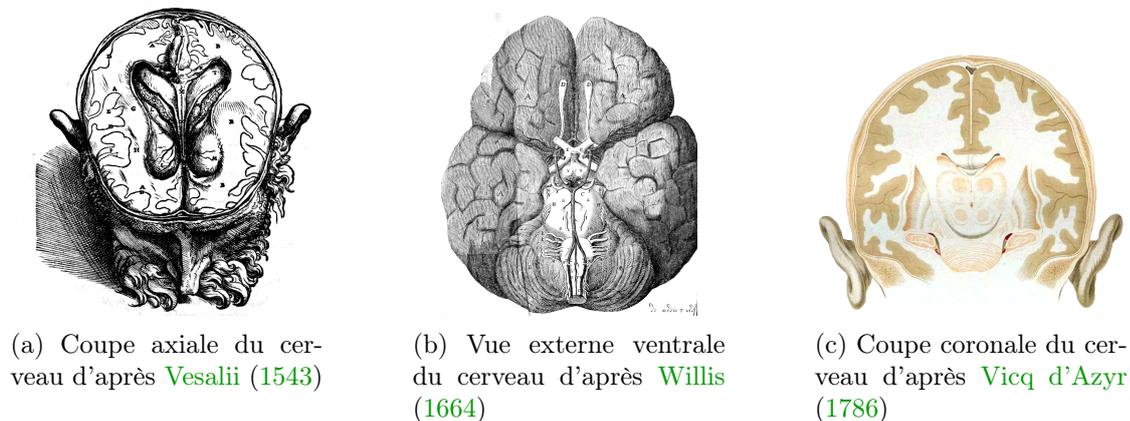


FIGURE 1.3 – Planches issues des ouvrages précurseurs de la neuroanatomie.

1.4 La matière grise

Le **cortex** est constitué des corps neuronaux qui tapissent les couches externes du télencéphale, formant ainsi l’écorce du cerveau. Ce cortex périphérique est en fait divisible en deux catégories : les **palléocortex** sont constitués des régions évolutivement anciennes telles que l’hippocampe ou le système olfactif ; le **néocortex** ou **isocortex** est composé du reste de l’écorce cérébrale et présente une même organisation architecturale en six couches neuronales. C’est à cette région que l’on fera référence par l’utilisation du simple mot cortex dans la suite de ce manuscrit.

D’un point de vue macroscopique, on peut diviser l’isocortex en quatre lobes externes (Figure 1.4a) et un lobe interne, caché sous les plissements du cerveau (Figure 1.4b) :

- le **lobe frontal** abrite les fonctions motrices et prémotrices (*i.e.*, de planification motrices) ainsi que la plupart des fonctions cognitives dites supérieures telles que le langage et le raisonnement ;
- le **lobe pariétal** situé en arrière du lobe frontal abrite les fonctions associatives, c’est à dire qui intègrent les informations sensorielles ;
- le **lobe occipital**, tout à l’arrière du cerveau, est formé des aires visuelles primaires ;
- le **lobe temporal** traite les informations auditives mais également des processus émotionnels plus complexes, telle que la mémoire ; il est ainsi anatomiquement lié au complexe hippocampique et au système limbique ;

- le lobe insulaire ou **insula**, recouvert par les lobes temporal, frontal et pariétal, est le siège de plusieurs fonctions limbiques.

Au sein de l'**archicortex** (un des palléocortex), l'**hippocampe** est une structure du système limbique connectée à l'isocortex *via* le cortex parahippocampique au niveau de la face interne du lobe temporal. Cette structure est impliquée dans la plupart des tâches mnésiques. Au sein du même lobe, en avant de l'hippocampe, se trouve l'**amygdale**, une autre région du système limbique qui joue également un rôle dans l'apprentissage des émotions (Figure 1.4c).

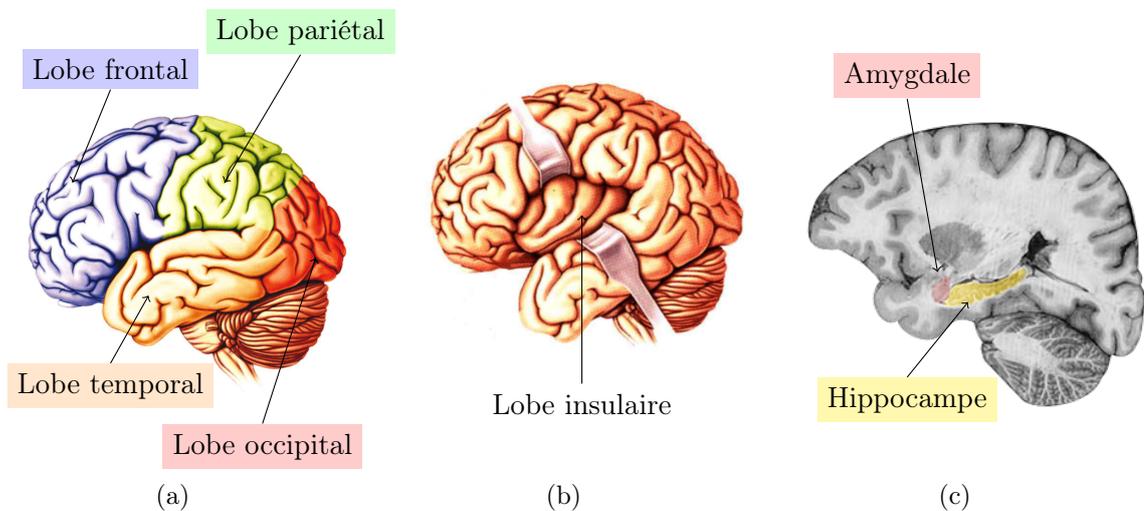


FIGURE 1.4 – Les cinq lobes corticaux (a) externes et (b) interne du cerveau humain (d'après Bear et *al.*, *Neuroscience - Exploring the Brain*). (c) Hippocampe et amygdale en vue sagittale (d'après Mai, Paxinos et Voss, *Atlas of the Human Brain (thehuman-brain.info)*).

1.5 Les noyaux gris centraux

Les premières régions grises du cerveau à avoir été décrites sont les **noyaux gris centraux** (ou **ganglions de la base**) en raison de leurs frontières nettement discernables à l'échelle macroscopique d'une dissection. Ce sont majoritairement des structures bilatérales situées à proximité du plan inter-hémisphérique (PIH). Elles sont formées du **striatum** (noyau caudé et putamen), du **pallidum**, du **noyau sous-thalamique** et de la **substance noire** (Figure 1.5). Ces noyaux sont impliqués dans les systèmes moteurs et limbiques. On notera la présence d'une autre structure bilatérale, le **thalamus**, qui possède principalement des fonctions relais et régulatrices des voies sensorielles périphériques. Il est notamment impliqué dans la transition entre états de veille et de sommeil.

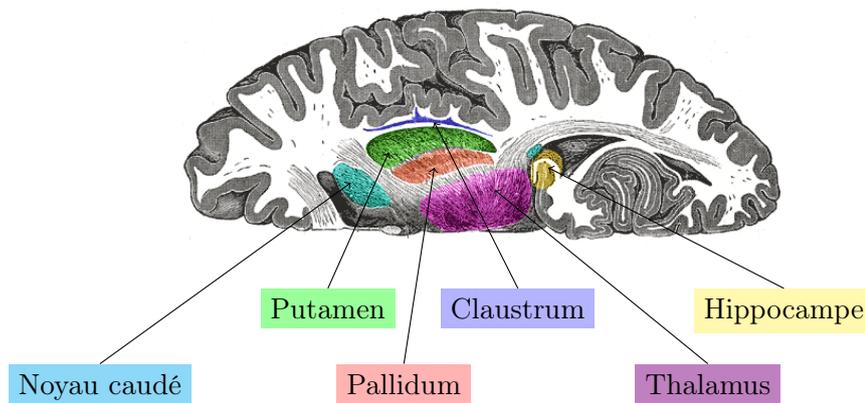


FIGURE 1.5 – Noyaux gris centraux d'un hémisphère en vue axiale. D'après Henry Gray, *Anatomy of the Human Body*. (Domaine public)

1.6 Structure et fonction

L'hypothèse de la localisation des fonctions cérébrales remonte à Franz Joseph Gall (1758-1828) qui fonda le domaine de la phrénologie. Cette pseudoscience présente la particularité d'avoir été inspirée par des observations fausses, d'avoir eu des conséquences désastreuses mais également d'avoir inspiré l'une des plus grandes révolutions du domaine des neurosciences. Gall pensait observer une corrélation entre la forme du crâne et certains traits de caractère. Considérant que la morphologie crânienne était influencée par la pression exercée par le cerveau au cours du développement et donc par la forme de celui-ci, il en conclut que les différentes fonctions cérébrales telles que le langage, la mémoire ou le calcul étaient localisées à des endroits précis du cerveau : c'est l'origine de la fameuse *bosse des maths*. Deux visions s'opposèrent alors au sein du monde scientifique, convaincues ou non par la localisation fonctionnelle cérébrale. Jean-Pierre Flourens (1794-1867), chargé par Napoléon Bonaparte d'évaluer la théorie de Gall, procéda à l'ablation de certaines parties du cerveau chez des lapins et des pigeons. Il montra ainsi le rôle des hémisphères cérébraux dans la perception, la motricité et le jugement, celui du cervelet dans l'équilibre et la coordination motrice et que le bulbe rachidien contrôlait les fonctions vitales telles que la respiration. Il échoua cependant à détecter des régions associées à des fonctions plus précises comme la mémoire ou la cognition et pensa donc avoir démontré l'inexactitude de la localisation des fonctions. À la même période, Jean-Baptiste Bouillaud (1796-1881) en était au contraire un ardent défenseur et il postula la localisation dans le lobe frontal du centre du langage. Pour vérifier sa théorie, il proposa de s'intéresser *post mortem* aux lésions cérébrales des patients : seule une atteinte frontale devait causer une aphasie. Inspiré par Gall et Bouillaud, et alors que la polémique avait encore cours, Paul Broca (1824-1880) étudia intensément les patients aphasiques. Il présenta à partir de 1861 les cas de 12 patients supportant la théorie de Bouillaud et localisa avec précision les

fonctions du langage au sein de la troisième convolution du lobe frontal (Broca, 1865). Paul Wernicke (1848-1905) montra peu après qu'un deuxième type d'aphasie était dû à des lésions localisées au sein du gyrus temporal supérieur. La distinction entre les aphasies de Broca (incapacité à produire les mots) et de Wernicke (incapacité à les comprendre et les mémoriser) avait déjà été réalisée d'un point de vue clinique par Bouillaud.

Une fois la localisation des fonctions acquise, une seconde révolution dans l'étude du cortex cérébral fut de s'attacher à la cytoarchitectonique, c'est-à-dire son organisation cellulaire. Le pionnier de cette discipline est l'un des maîtres de Wernicke, Theodor Meynert (1833-1892). Il forma entre autres Paul Flechsig (1847-1929) qui proposa une division du cortex cérébral en 36 aires basées sur leur degré de myélinisation (Flechsig, 1901) (Figure 1.6a).

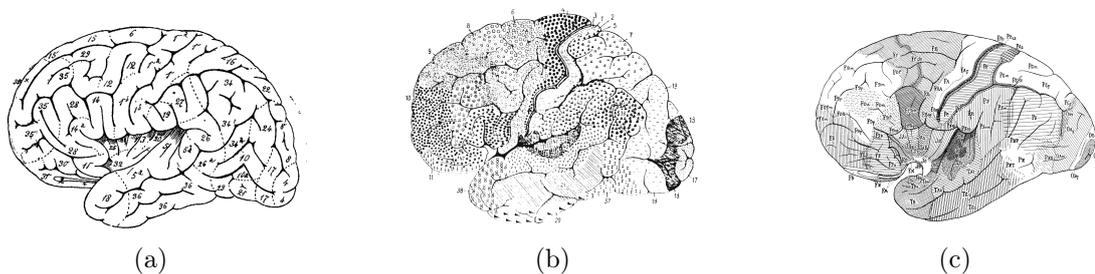


FIGURE 1.6 – Parcellation du cortex externe selon Flechsig (1901) (a), Brodmann (1909) (b) et von Economo et Koskinas (1925) (c)

Élèves de Flechsig, Oskar Vogt (1870-1959) et sa femme Cécile (1875-1962) ont poursuivi ce travail. On leur doit la distinction entre iso- et allocortex sur des bases cytoarchitectoniques ainsi que la description histologique du thalamus et du striatum et de leurs subdivisions. Surtout, ils furent les mentors de Korbinian Brodmann (1868-1918) qui, suivant le modèle de Flechsig, a établi le partitionnement du cortex cérébral en 52 aires cytoarchitectoniques (Brodmann, 1909) (Figure 1.6b). Ces aires se sont révélées être extrêmement colocalisées avec des découpages uniquement fonctionnels. Ainsi, l'aire de Broca est entièrement située au sein des aires 44 et 45 de Brodmann tandis que le cortex visuel primaire est formé de l'aire 17. Ce travail fut poursuivi par Constantin Von Economo (1876-1931) et Georg Koskinas (1885-1975) qui publièrent en 1925 un atlas monumental du cerveau humain résultant en un découpage du cortex en 107 aires cytoarchitectoniques (von Economo et Koskinas, 1925) (Figure 1.6c).

1.7 Variabilité cérébrale

Il est important de différencier deux facteurs de variabilité de la morphologie du cerveau.

La première est due à la présence d'asymétries dans l'organisation corticale. L'asymétrie fonctionnelle est connue depuis Broca et sa description de la localisation, dans le cas général, de l'aire du langage dans l'hémisphère gauche (Broca, 1865). Broca était cependant persuadé que le cerveau était anatomiquement symétrique et que cette latéralisation fonctionnelle, tout comme la latéralisation motrice, étaient dues à la précocité du développement de l'hémisphère gauche comparé à l'hémisphère droit. La première description d'une asymétrie anatomique a été celle de la fissure sylvienne réalisée par Oscar Eberstaller (Eberstaller, 1884, 1890) ainsi que par D.J. Cunningham (Cunningham et Horsley, 1892). Ces asymétries ont depuis été finement étudiées et retrouvées chez d'autres primates (Hopkins et al., 2010a; Bogart et al., 2012). Chez l'Homme, l'asymétrie la plus importante est retrouvée au niveau du *planum temporale* et est corrélée à la latéralisation motrice des individus (Geschwind et Levitsky, 1968; Habib et al., 1995). Un second niveau d'asymétrie est dû à la torsion du cerveau autour d'un axe dorso-ventral, appelée *torque de Yakovlev*, qui pousse un hémisphère à être un peu plus antérieur et l'autre à être un peu plus postérieur. Le sens de cette torque est complètement indépendant de la latéralisation motrice des individus (Toga et Thompson, 2003; LeMay, 1976). Tout comme il y a des gauchers et des droitiers moteurs, il y a des gauchers et des droitiers du langage ainsi que des gauchers et des droitiers anatomiques, sans qu'aucune association parfaite ne puisse être trouvée entre ces différents types de latéralisation.

La seconde variabilité est inter-individuelle et elle est extrêmement importante lorsqu'on s'intéresse à une population d'individus, notamment dans le cas de la construction d'atlas du cerveau ou d'études de groupes. Cette variabilité dans la morphologie globale du cerveau est frappante et connue des premiers neuroanatomistes. Historiquement, la variabilité morphologique inter-individuelle était étudiée *via* celle des *sillons* cérébraux (ou *fissures*, *sulci*) : occurrence, position, longueur, interruption, *etc.* Des études de variabilités ont été réalisées par Eberstaller (1884, 1890), Cunningham et Horsley (1892) et Retzius (1896) au sein de populations locales, puis par Bailey et von Bonin (1951) de façon systématique entre différentes populations intra- et extra-européennes. Cette variabilité concerne les petits sillons et gyri dont l'existence même dépend du sujet, mais également les sillons principaux dont la forme et la position sont extrêmement variables. Ainsi, au sein d'un même repère, la position de l'axe médian du sillon central peut différer de plusieurs millimètres (Zilles et al., 1997; Mangin et al., 2003). La Figure 1.7 illustre la variabilité des principaux sillons lorsque les cerveaux sont alignés dans un référentiel commun (voir section 1.9).

1.8 Observation du cerveau par IRM

L'IRM anatomique est une technique d'imagerie non-invasive qui, étant basée sur les qualités magnétiques de l'atome d'hydrogène, est extrêmement sensible aux propriétés des tissus mous. Sa capacité à distinguer les différents tissus cérébraux en a fait un

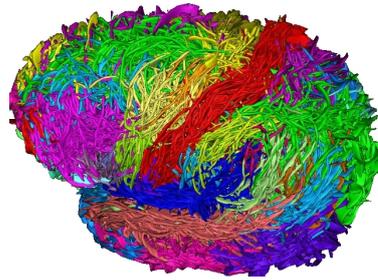


FIGURE 1.7 – Position des principaux sillons de 50 sujets dans le référentiel de Talairach (Mangin et al., 2003)

examen fondamental en neurosciences. L'IRM se base sur le moment magnétique de spin des noyaux, conséquence d'une propriété quantique propre à toute particule : le spin. Le moment magnétique de spin peut être perçu comme un aimant microscopique qui, étant un élément quantique, ne peut prendre qu'un nombre fini d'états dépendants du niveau d'énergie de l'atome. L'IRM se base plus particulièrement sur le phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN) dont les propriétés fondamentales ont été décrites en 1946 par Purcell et al. (1946) et Bloch (1946), ce qui leur valut le Prix Nobel de Physique en 1952. Contrairement à la radiographie par rayon X ou à la TEP, cet examen n'est pas source de rayonnements ionisants et peut donc être subit presque sans limite de temps ou de répétition. La capacité de l'IRM à acquérir *in vivo* des images haute résolution représentant l'anatomie du cerveau a permis le suivi longitudinal de celle-ci et révolutionné l'étude morphologique du cerveau.

Les séquences anatomiques classiquement utilisées consistant en l'excitation du proton de l'atome d'hydrogène 1H , on se limitera à ce cas dans la description théorique ci-après.

Bases quantiques de la résonance magnétique nucléaire

Notre présentation du fonctionnement de la RMN est inspirée par celle réalisée par Hanson (2008) ainsi que par le site REVISEMRI¹. En conséquence, nous nous appuyerons principalement sur une représentation classique du moment magnétique de spin.

Rappelons tout de même que $\hat{\mathbf{S}}$, le moment cinétique de spin, est une grandeur quantique qui respecte donc le principe d'indétermination énoncé par Heisenberg (1927). Selon cette loi, seule la distribution statistique d'une grandeur quantique peut être parfaitement déterminée, puisque toute observation d'une telle grandeur interagit avec elle et la modifie. $\hat{\mathbf{S}}$ prend donc la forme d'un opérateur hermitien dont les composantes \hat{S}_x , \hat{S}_y et \hat{S}_z sont des observables dont les valeurs possibles sont limitées aux valeurs propres de l'opérateur associé. La RMN n'implique cependant aucune mesure de spins individuels

1. www.revisemri.com

mais seulement du vecteur de magnétisation généré par la somme d'un grand nombre de particules. Une description classique permet de décrire parfaitement ce phénomène. On notera $\vec{\mathbf{S}}$ la valeur du moment magnétique de spin au sens classique. Dans le cas général, l'orientation des spins des noyaux est uniformément distribuée.

Au moment cinétique de spin est associé un moment magnétique qui lui est colinéaire :

$$\vec{\boldsymbol{\mu}} = \gamma \vec{\mathbf{S}}, \quad (1.1)$$

où γ est le rapport gyromagnétique du noyau, qui vaut $42,576 \text{ MHz.T}^{-1}$ dans le cas de l'atome d'hydrogène ^1H . Lorsque l'atome est placé dans un champ magnétique $\vec{\mathbf{B}}$, il y a une interaction magnétique et le moment magnétique $\vec{\boldsymbol{\mu}}$ subit un couple $\vec{\mathbf{C}}$:

$$\vec{\mathbf{C}} = \vec{\boldsymbol{\mu}} \wedge \vec{\mathbf{B}}. \quad (1.2)$$

Le mouvement introduit par ce couple est décrit par :

$$\frac{d\vec{\mathbf{S}}}{dt} = \vec{\mathbf{C}}, \quad (1.3)$$

ce qui implique :

$$\frac{d\vec{\boldsymbol{\mu}}}{dt} = \gamma \vec{\boldsymbol{\mu}} \wedge \vec{\mathbf{B}}. \quad (1.4)$$

Dans le cas de l'IRM, le champ statique $\vec{\mathbf{B}}_0$ dans lequel les particules sont plongées est unidirectionnel. Nous l'orienterons dans la direction $\vec{\mathbf{u}}_z$ comme c'est la convention : $\vec{\mathbf{B}}_0 = B_0 \vec{\mathbf{u}}_z$. On note alors $\theta = \widehat{\vec{\boldsymbol{\mu}}, \vec{\mathbf{u}}_z}$, $\phi = \widehat{\vec{\boldsymbol{\mu}}, \vec{\mathbf{u}}_x}$ et l'on réécrit $\vec{\boldsymbol{\mu}} = \mu_z \vec{\mathbf{u}}_z + \mu_{xy} \vec{\mathbf{u}}_\phi$. Dans ce contexte, l'équation 1.2 s'écrit :

$$\vec{\mathbf{C}} = B_0 \mu_{xy} \vec{\mathbf{u}}_\phi \wedge \vec{\mathbf{u}}_z \quad (1.5)$$

et la dérivée de $\vec{\boldsymbol{\mu}}$ peut être exprimée par :

$$\frac{d\vec{\boldsymbol{\mu}}}{dt} = \frac{d\mu_z}{dt} \vec{\mathbf{u}}_z + \frac{d\mu_{xy}}{dt} \vec{\mathbf{u}}_\phi + \mu_{xy} \frac{d\vec{\mathbf{u}}_\phi}{dt}. \quad (1.6)$$

L'équation 1.4 donne alors :

$$\frac{d\vec{\mathbf{u}}_\phi}{dt} = \gamma B_0 \vec{\mathbf{u}}_\phi \wedge \vec{\mathbf{u}}_z. \quad (1.7)$$

Les spins présentent donc un mouvement de précession autour de l'axe $\vec{\mathbf{u}}_z$ à la fréquence de rotation de Larmor $\omega_0 = \gamma B_0$, qui s'exprime en radians par seconde. On utilise plus souvent la fréquence scalaire de Larmor, exprimée en Hertz et définie par :

$$\nu_0 = \frac{\gamma B_0}{2\pi}. \quad (1.8)$$

Intéressons nous maintenant à un petit volume (à l'échelle macroscopique) contenant une population de particules. Si l'orientation des spins était absolument uniforme, la

magnétisation de ce volume, caractérisée par le vecteur \vec{M} , serait nulle. Or, elle ne l'est pas, et c'est grâce à cela que le phénomène de RMN est possible. Cela est dû à la répartition non égale, bien qu'extrêmement proche, des spins entre deux états d'énergie faible $E_{-1/2}$ et fort $E_{1/2}$: c'est l'effet Zeeman (que l'on ne décrira pas en détail dans ce manuscrit). Au sein du champ \vec{B}_0 , les composantes transversales des spins se compensent et le vecteur \vec{M} est donc aligné avec \vec{B}_0 : $\vec{M} = M_0 \vec{u}_z$ (Figure 1.8). Il est possible de déterminer la valeur de M_0 , que ce soit par une approche quantique ou classique (Hanson, 2008) :

$$M_0 = (\gamma \hbar)^2 \left(\frac{NB_0}{4k_B T} \right), \quad (1.9)$$

où N est le nombre de particules considérées, k_b est la constante de Boltzmann, T est la température du milieu (en Kelvin) et \hbar est la constante de Planck réduite.

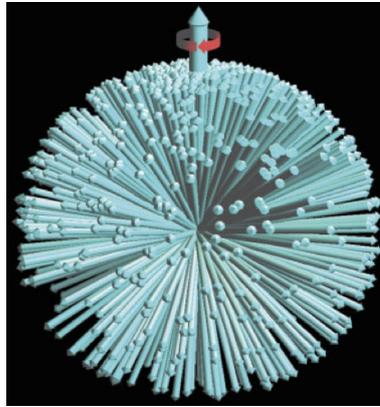


FIGURE 1.8 – Population de spins et vecteur de magnétisation \vec{M} . Les spins précessent comme indiqué par la flèche rouge (Hanson, 2008)

Principe de la résonance magnétique nucléaire

La RMN consiste à fournir aux spins une énergie excitatrice qui modifie leur distribution puis à observer l'effet de leur retour à l'équilibre. L'impulsion utilisée est un champ oscillant dans le plan (\vec{u}_x, \vec{u}_y) à la fréquence de Larmor. En coordonnées polaires dans le plan transverse, l'intensité de ce champ s'écrit :

$$\vec{B}_1(t) = B_1 \vec{u}_{\nu_0 t}. \quad (1.10)$$

L'application de ce champ magnétique écarte la direction du vecteur magnétique de celle du champ \vec{B}_0 et le fait précesser autour de \vec{u}_z à la fréquence de Larmor. Cela est causé par plusieurs effets différents : un équilibrage de l'effet Zeeman entre les deux états $E_{1/2}$ et $E_{-1/2}$ et une mise en cohérence des spins (Figure 1.9). Il en résulte une diminution de l'amplitude de la composante longitudinale M_z et une augmentation de celle de la composante transverse $M_{xy} = M_{\nu_0 t}$.

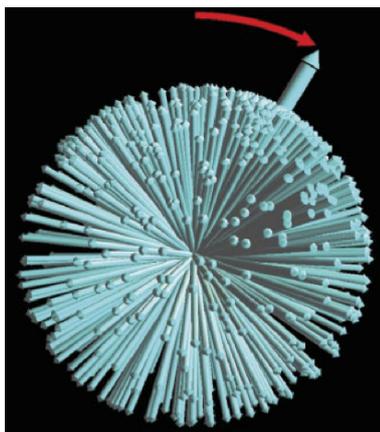


FIGURE 1.9 – Rotation de la population de spins et du vecteur de magnétisation \vec{M} . Notons qu'il ne s'agit pas d'une synchronisation de la rotation des spins, comme parfois décrit (Hanson, 2008).

L'intensité et le temps d'application de \vec{B}_1 impacte directement l'angle $\widehat{\vec{M}, \vec{u}_z}$. Deux impulsions particulières sont à la base des constructions de séquence : l'impulsion d'excitation qui correspond à une rotation de \vec{M} de 90° et l'impulsion d'inversion qui provoque une rotation de 180° et donc une inversion du vecteur magnétique.

Le signal RMN correspond au champ magnétique (ou onde radiofréquence) généré par l'échantillon lui-même. Il est capté par une antenne, souvent la même que celle servant à l'émission de \vec{B}_1 . L'intensité et la phase de la composante transverse \vec{M}_{xy} sont enregistrées, bien que la phase soit en théorie proportionnelle à la fréquence de précession ν_0 .

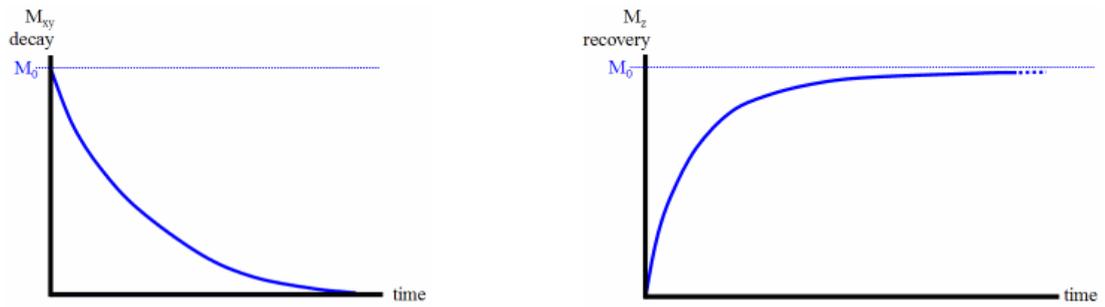
Lorsque le champ \vec{B}_1 est coupé, on observe un retour de l'aimantation transverse à 0 et un retour de l'intensité M_z à la valeur d'équilibre M_0 . L'évolution temporelle des aimantations longitudinale et transverse après la fin d'une excitation de 90° suivent une exponentielle de temps caractéristiques respectifs T_1 et T_2 (Figure 1.10) :

$$M_z(t) = M_0 + (M_{z,t=0} - M_0) e^{-t/T_1} , \quad (1.11)$$

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-t/T_2} . \quad (1.12)$$

Mesure du signal et pondération

L'amplitude et la phase du signal de relaxation sont mesurées dans le plan transverse (\vec{u}_x, \vec{u}_y) . La séquence d'imagerie la plus simple consiste en un enchaînement d'excitations à 90° et de relaxations. Le temps après excitation auquel le signal est mesuré est appelé



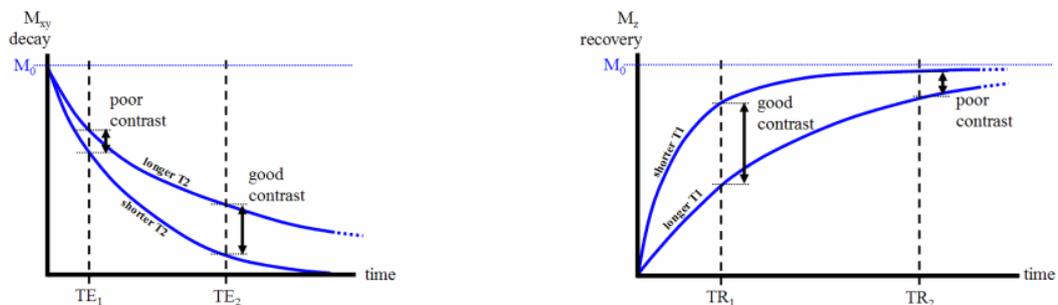
(a) Evolution (de temps caractéristique) T_2 , de la magnétisation transverse après excitation. (*www.revisemri.com*)

(b) Evolution (de temps caractéristique) T_1 , de la magnétisation longitudinale après excitation. (*www.revisemri.com*)

FIGURE 1.10 – Évolution des composantes du vecteur de magnétisation après excitation.

temps d'écho (TE) et le temps entre deux séquences excitatrices est appelé **temps de répétition (TR)**. La relaxation transversale étant dirigée par le T_2 des tissus, une image en **pondération T_2** s'acquiert en choisissant un temps de mesure TE qui maximise la différence entre le signal transverse émis par les différents types de tissus (Figure 1.11a).

Une image en pondération T_1 est plus complexe à obtenir. En effet, la composante longitudinale du vecteur de magnétisation est extrêmement faible par rapport à l'intensité du champ \vec{B}_0 et ne peut donc être mesurée avec précision. Il faut donc faire en sorte que le signal transversal soit rendu dépendant du T_1 des tissus. La façon classique de réaliser une telle manipulation est de répéter l'excitation *avant* que les vecteurs de magnétisation aient retrouvé leur état d'équilibre. Ainsi, les \vec{M} des différents tissus ne sont pas alignés dans le même plan lors de la seconde excitation, ce qui pondère le signal transversal par le T_1 des tissus (Figure 1.11b).



(a) Temps d'écho optimal pour une pondération T_2 . (*www.revisemri.com*)

(b) Temps de répétition optimal pour une pondération T_1 . (*www.revisemri.com*)

FIGURE 1.11 – Paramètres d'acquisition optimaux pour une pondération T_1 ou T_2 .

Notons qu'en raison du déphasage progressif des spins et des inhomogénéités de champ, l'évolution réelle du signal transverse est paramétrée par une constante $T_2^* \neq T_2$.

Ces deux valeurs sont liées par l'équation :

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{2}\gamma\Delta B, \quad (1.13)$$

où ΔB représente la variation entre la valeur moyenne du champ magnétique et sa valeur locale.

Reconstruction d'une image

Nous n'avons pas encore parlé de la localisation du signal. En effet, jusqu'à présent, l'excitation et la mesure du signal étaient globales, ce qui ne permet pas de reconstruire des images. Il est donc nécessaire que le signal encode l'espace afin d'extraire du signal mesuré la contribution des différents points de l'espace.

Une première façon de réaliser un tel encodage est par l'intermédiaire de la sélection de coupe : un **gradient de sélection** est appliqué au moment de l'excitation afin de moduler l'intensité du champ \vec{B}_0 le long de l'axe \vec{u}_z . Ainsi, la fréquence de Larmor des spins dépend également de leur localisation le long de l'axe \vec{u}_z , et le choix de la fréquence du champ \vec{B}_1 permet de n'exciter qu'une bande particulière au sein du volume imagé. L'épaisseur de coupe dépend alors de la force du gradient appliqué et de la bande passante du signal exciteur (Figure 1.12.A).

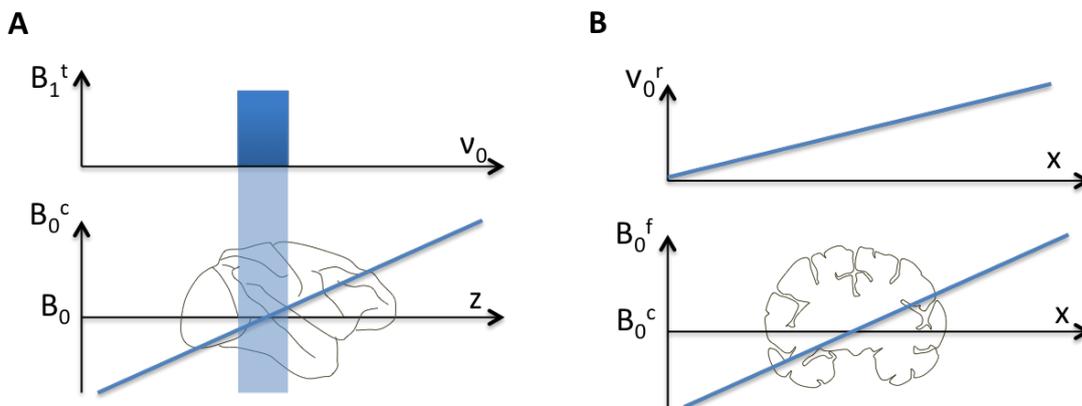


FIGURE 1.12 – Localisation du signal. (A) Gradient de sélection de coupe : l'intensité effective du champ B_0^c varie autour de l'intensité nominale B_0 . La fréquence de Larmor varie donc le long de l'axe z , et la bande passante de l'onde excitatrice B_1^t commande la sélection de la coupe et son épaisseur. (B) Gradient d'encodage de fréquence : Au moment de l'acquisition, le gradient modifie la fréquence de Larmor des spins émetteurs le long de l'axe x .

L'encodage de l'espace dans une des deux directions restantes, disons l'axe \vec{u}_x , est réalisé par un **encodage de fréquence** à l'aide d'un autre gradient appliqué le long de

l'axe \vec{u}_x pendant l'acquisition du signal du tissu. De cette manière, la fréquence du signal émis dépend de sa localisation le long de cet axe (Figure 1.12.B). La contribution des différentes fréquences au signal peut ensuite être mesurée à l'aide d'une transformée de Fourier.

La sélection dans la dernière direction de l'espace est réalisée par **encodage de phase**. Il s'agit d'utiliser un troisième gradient dans la direction \vec{u}_y , après la sélection de coupe mais avant l'acquisition du signal. La fréquence de Larmor varie alors également le long de cette direction, ce qui accélère les spins situés à une extrémité de l'axe et ralentit ceux situés à l'autre extrémité. Une fois ce gradient coupé, les spins retrouvent la même fréquence de Larmor d'un bout à l'autre de l'axe, mais ne sont plus synchronisés : leur phase est différente. Pour acquérir une image, il est nécessaire d'acquérir le signal un grand nombre de fois, en faisant varier l'intensité du gradient de phase.

Pour chaque valeur de déphasage, le signal est acquis et stocké dans une matrice afin d'associer à chaque voxel le signal associé à une combinaison phase \times fréquence (Figure 1.13.A). Cette matrice, appelée espace réciproque ou *K-space*, contient les données dans le domaine fréquentiel. L'image bidimensionnelle (2D) peut ensuite être reconstituée par transformation de Fourier (Figure 1.13.B).

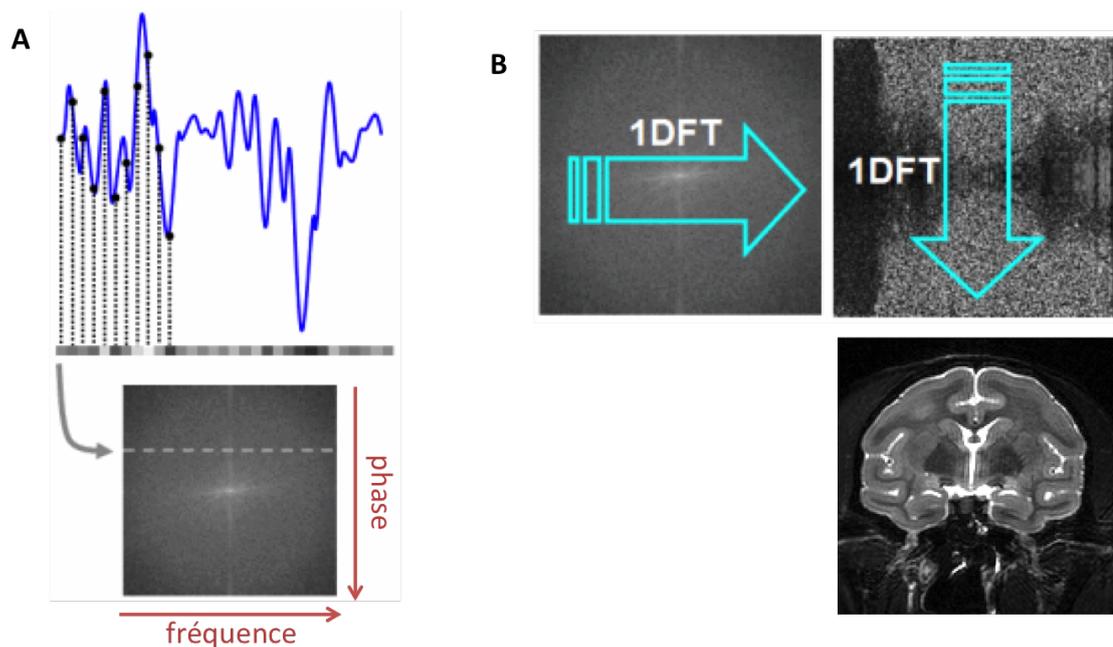


FIGURE 1.13 – (A) Remplissage de l'espace réciproque par numérisation du signal. Une acquisition par phase est réalisée. (B) Reconstruction de l'image par transformée de Fourier. (Librement adapté de www.revisemri.com)

1.9 Normalisation et paramétrisation du cerveau

Coordonnées volumiques

La variabilité cérébrale a rendu nécessaire la mise en place d'un système de coordonnées cérébrales indépendant du sujet. Ce besoin était au départ guidé par la planification des chirurgies, dans le but d'assurer la répétabilité des interventions. Ce concept est nommé *stéréotaxie*. Le premier système stéréotaxique a été mis au point par [Horsley et Clarke \(1908\)](#) pour faciliter la neurochirurgie du petit animal (chat et singe rhésus). Un atlas du cerveau, mis au point à partir de photographies des coupes sériées d'un spécimen cryogénisé, était muni d'un système de coordonnées cartésiennes ajustables à la taille du sujet. Un cadre stéréotaxique muni du même système de coordonnées permettait ainsi de localiser avec précision un point donné du cerveau ([Schurr et Merrington, 1978](#)). En raison de la plus grande variabilité inter-individuelle du cerveau humain, il a été nécessaire d'attendre les années 1950 pour réaliser des interventions stéréotaxiques chez l'Homme, avec des applications au traitement de tumeurs et à la maladie de Parkinson, pour lesquelles les structures visées étaient sous-corticales et donc peu variables.

Jean Talairach (1911-2007) était un neurochirurgien spécialiste du traitement de l'épilepsie qui, associé à Pierre Tournoux, a commencé à s'intéresser aux méthodes stéréotaxiques. Il proposa en 1957 un système de coordonnées permettant de compenser une partie des différences inter-individuelles à l'aide d'une transformation affine par morceaux dont les paramètres étaient déterminés à l'aide de deux repères anatomiques (la commissure antérieure (CA) et la commissure postérieure (CP)) et de la boîte englobante du cerveau ([Talairach et al., 1957](#)) ([Figure 1.14a](#)). Ce système a ensuite été affiné deux fois, en 1967 avec Szikla dans le cadre de la chirurgie de l'épilepsie ([Talairach et Szikla, 1967, 1980](#)) puis en 1988 avec ce qui restera comme le *référentiel de Talairach* ([Talairach et Tournoux, 1988](#)).

Le référentiel de Talairach n'est cependant pas libre de critiques. Tout d'abord, l'atlas ([Figure 1.14b](#)) vers lequel devaient être transformés les sujets étudiés était loin de représenter un cerveau moyen. Il a en effet été établi à partir d'un unique individu, une femme française âgée de 60 ans à sa mort ([Brett et al., 2002](#)). Afin d'obtenir un espace standard plus représentatif de la population, [Evans et al. \(1992, 1993, 1994\)](#), du *Montreal Neurological Institute* (MNI), ont proposé de construire un cerveau moyen, ou *template*, en recalant et en moyennant itérativement un grand nombre d'images acquises grâce à l'IRM. Bien que muni d'un système de coordonnées volumiques, la mise en registre d'un nouveau sujet ne se fait ensuite (la plupart du temps) plus par sélection de repères anatomiques mais à l'aide de méthodes automatiques qui maximisent un critère de similarité entre le *template* et le cerveau cible. Plusieurs versions de cet espace ont été proposées au cours des années ([Evans et al., 1992, 1993](#); [Mazziotta et al., 2001](#); [Fonov et al., 2011](#)). La première version a été construite en deux étapes à partir d'images acquises chez 305 sujets sains. Un premier *template* a été constitué en recalant chaque IRM

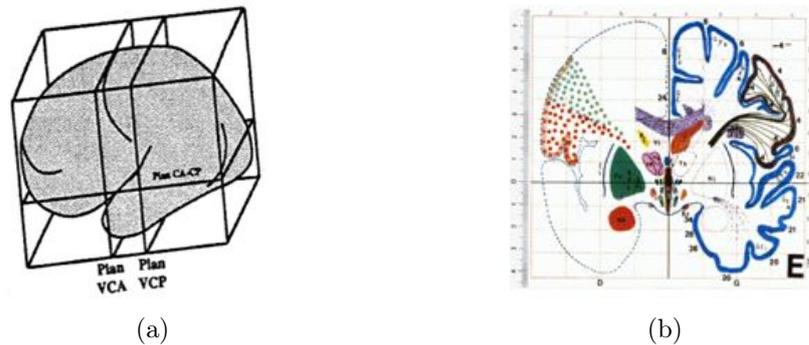


FIGURE 1.14 – (a) Représentation schématique du référentiel de Talairach en vue sagittale oblique. On peut distinguer les deux plans verticaux passant par les commissures antérieure (Plan VCA) et postérieure (Plan VCP), ainsi que le plan horizontal, orthogonal au plan inter-hémisphérique, qui contient ces deux commissures (Plan CA-CP). (b) Coupe coronale issue de l'atlas de Talairach.

dans un pseudo référentiel de Talairach à l'aide d'une simple similitude (9 paramètres) et non d'une transformation affine par morceaux. Dans un second temps, chaque IRM était automatiquement recalée vers ce premier *template* à l'aide d'une méthode automatique déterminant la similitude qui optimise la corrélation croisée entre l'image et le *template*. Les images étaient enfin à nouveau moyennées pour générer l'image finale (Evans et al., 1993) (Figure 1.15).

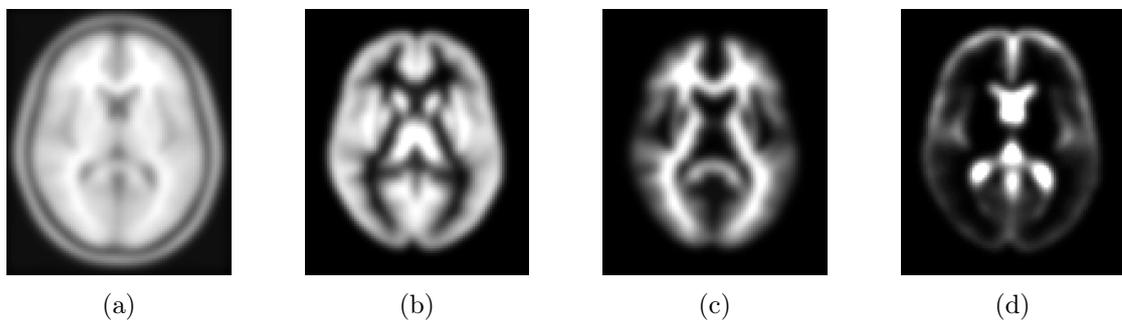


FIGURE 1.15 – Cerveau moyen du MNI (a) et cartes de probabilités des régions MG (b), MB (c) et LCR (d) fournies avec SPM8 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm).

Coordonnées surfaciques

Les systèmes de coordonnées volumiques souffrent cependant de plusieurs défauts. Premièrement, la très grande variabilité inter-individuelle de la morphologie du cortex ne permet pas, malgré les évolutions récentes des techniques de recalage d'images, d'aligner parfaitement deux cerveaux différents. La conséquence est d'autant plus grande que dans

un tel cas, en raison du fort plissement cortical, une petite erreur en terme de distance cartésienne peut résulter en une très grande erreur en terme de distance corticale, comme illustré [Figure 1.16a](#). Or, comme rappelé [section 1.6](#), la spécificité fonctionnelle varie principalement le long de la surface corticale. Il est donc important de posséder un système de coordonnées propre au cortex pour établir une correspondance entre deux cerveaux différents.

La première proposition d'un tel système de coordonnées est attribuable à [Drury et al. \(1996\)](#). La méthode proposée reposait sur la **mise à plat** de la surface corticale à l'aide d'incisions localisées dans la surface corticale et d'une transformation de cette surface 3D en une surface 2D en minimisant la distorsion des distances entre ces deux espaces. Les surfaces obtenues chez différents individus pouvaient ensuite être alignées à l'aide de techniques de recalage guidées par des repères ([Van Essen et al., 1998](#)) ou des caractéristiques anatomiques ([Fischl et al., 1999b](#)). Il est alors possible d'associer un système de coordonnées cartésiennes 2D au cortex aplati d'un individu de référence et de propager ce système à n'importe quel individu : c'est ce qu'ont fait Drury et Van Essen ([Drury et Van Essen, 1997](#); [Van Essen et al., 1998](#)) avec un atlas du cortex visuel ([Figure 1.16c](#)).

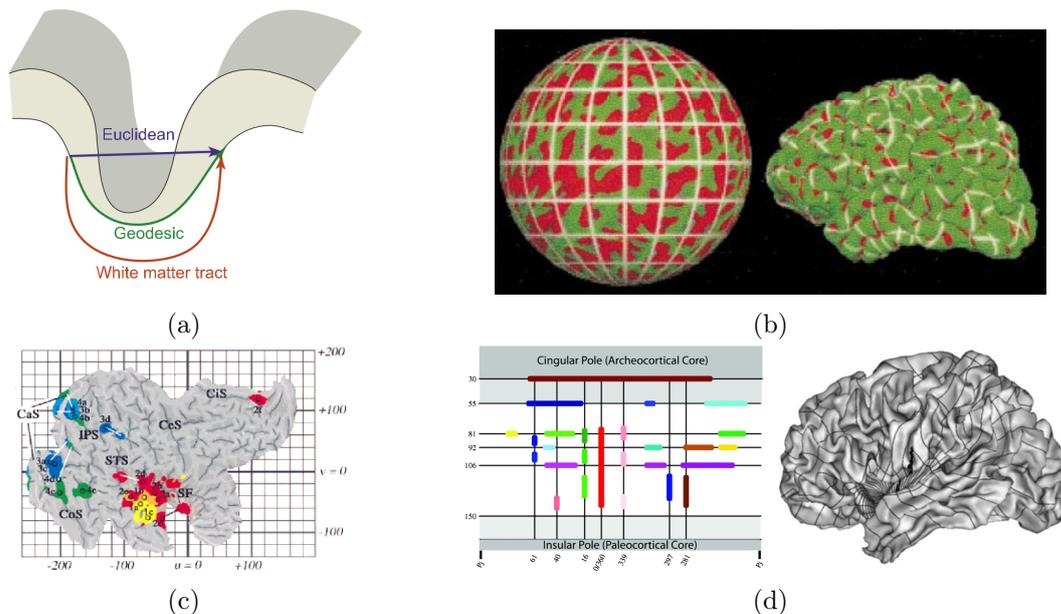


FIGURE 1.16 – (a) Distances euclidienne (bleu), géodésique le long de la surface corticale interne (vert) et géodésique le long des fibres de matière blanche (rouge) entre deux points situés sur les bords opposés d'un sillon ([Wagstyl et al., 2015](#)). Systèmes de coordonnées (b) sphérique ([Fischl et al., 1999a](#)) (c) à plat ([Drury et Van Essen, 1997](#)) et (d) géographique ([Clouchoux et al., 2010](#)).

L'inconvénient majeur de cette méthode est la nécessité d'inciser le cortex afin de

passer d'une topologie de sphère à une topologie de feuille. La localisation de ces incisions doit être faite manuellement et dépend de l'aire corticale étudiée afin de ne pas inciser au milieu de celle-ci. Fischl et al. (1999a) proposa pour contourner ce problème de transformer la surface corticale en une **sphère unitaire** tout en minimisant les distorsions induites. Le recalage entre individus est cette fois-ci guidé par la courbure locale de la surface corticale qui est caractéristique de ses plissements (Fischl et al., 1999b). Un système de coordonnées associé à la sphère unitaire moyenne peut ensuite être partagé par les individus (Figure 1.16b).

Une troisième façon de paramétriser la surface corticale repose sur la théorie des **racines sulcales** postulée par Régis et al. (1995, 2005), selon laquelle les motifs du plissement cortical sont conduits par les premières incisives anténatales qui sont, elles, stables entre individus. A partir de cette théorie, les auteurs ont mis au point un système de coordonnées géographiques dans lequel les racines des principaux sillons sont positionnées de façon quasi orthogonale et définissent ainsi les axes géodésiques d'une sphère dont les pôles sont définis par les cortex insulaires et cingulaires. Plusieurs méthodes permettant de paramétriser le cerveau suivant ce modèle ont été proposées, le difféomorphisme entre le modèle géométrique et le cerveau cible pouvant être estimé par recalage surfacique (Toro et Burnod, 2003), par équation de la chaleur (Clouchoux et al., 2010) ou par estimation d'une application harmonique (Auzias et al., 2013) (Figure 1.16d).

Conclusion

*Le cerveau est un organe complexe au sein duquel les neurones forment un immense réseau fonctionnel. Il est intéressant de souligner que les neurones qui participent aux mêmes fonctions sont de plus localisés dans les mêmes régions anatomiques : c'est la **localisation fonctionnelle**. Il en résulte un lien très étroit entre la structure du cerveau et sa fonction. Ainsi, lorsque l'on cherche à comparer les cerveaux de deux individus, il est nécessaire de s'assurer que l'association de deux points proches dans l'espace correspondent également sur le plan anatomo-fonctionnel. Dans ce contexte, l'étude de la morphologie du cerveau permet d'accéder directement à de précieuses informations concernant les fonctions cérébrales que ce soit chez le sujet sain ou dans un cadre pathologique. Il faut pour cela être capable de synthétiser l'information morphologique sous la forme de mesures quantitatives exploitables : c'est le domaine de la **morphométrie cérébrale**.*

Chapitre 2

Morphométrie du cerveau humain

La morphologie du cerveau humain étant un marqueur de l'individu presque aussi fort que son génome, sa caractérisation a constitué un domaine de recherche très précoce au sein des neurosciences. L'étude de la longueur et de la position des sillons corticaux remonte au XIX^{ème} siècle, et la gamme des mesures morphométriques disponibles n'a cessé d'augmenter depuis. L'importance des études de groupes, tant en recherche fondamentale que pour le développement de thérapies, a conduit au développement de méthodes automatiques applicables à grande échelle. Ce chapitre en présente les plus courantes, et les illustre à travers quelques applications cliniques.

2.1 Paramètres morphométriques

Outre des mesures globales comme le poids ou le volume du cerveau, les premiers paramètres morphologiques finement analysés ont été les sillons corticaux – en tout cas ceux visibles extérieurement, les sillons enfouis étant plus difficiles à atteindre. Ils permettent en effet, en creux, de caractériser les gyri qu'ils entourent, gyri dont les frontières sont fortement liées à celles des régions cytoarchitectoniques sous-jacentes. Des études de la variabilité des sillons corticaux – de leur existence même à leur longueur et position – ont été conduites par [Eberstaller \(1884, 1890\)](#), [Cunningham et Horsley \(1892\)](#), [Retzius \(1896\)](#), [Smith \(1907\)](#) et [Bailey et von Bonin \(1951\)](#). L'étude du cortex cérébral dans son épaisseur a, elle, été réalisée au niveau cellulaire. [Flechsig \(1901\)](#), [Brodmann \(1909\)](#) et [von Economo et Koskinas \(1925\)](#), entre autres, ont décrit l'organisation neuronale par couches, ainsi que la spécificité de cette organisation selon les régions du cerveau, que ce soit le nombre (différent entre iso- et allocortex) ou l'épaisseur des couches. Dans leur atlas de l'isocortex humain, [Bailey et von Bonin \(1951\)](#) ont réalisé des mesures systématiques de l'épaisseur des différentes couches corticales à partir de coupes histologiques.

L'étude des maladies psychiatriques, et surtout des maladies neurodégénératives a conduit à s'écarter de ces mesures purement descriptives du cerveau normal pour s'intéresser à la mesure du cerveau anormal. Dans la maladie d'Alzheimer (MA), qui est caractérisée par une perte progressive des neurones corticaux selon un circuit qui évolue du cortex enthorinal et de l'archicortex vers les cortex frontal et pariétal, la mesure et la localisation des atrophies cérébrales est importante pour la caractérisation de la pathologie. Cette maladie ne pouvant être diagnostiquée avec certitude que *post mortem*, il ne pouvait au début y avoir de mesures longitudinales. Or, nous l'avons vu, il existe une très forte variabilité inter-individuelle de la taille, du poids et de la forme du cerveau. La caractérisation de la pathologie doit donc être réalisée sur un nombre suffisamment grand d'individus pour obtenir une puissance statistique suffisante. Réaliser des mesures aussi précises que celles de [Bailey et von Bonin](#) sur un très grand nombre de cerveaux n'étant pas envisageable, les premières mesures d'atrophie cérébrale ont été réalisées de façon macroscopique. [Hubbard et Anderson \(1981\)](#) ont pour cela mesuré le ratio entre le volume intra-cranien et le volume cérébral de sujets atteints de démences de type Alzheimer et de sujets contrôles du même âge. [Duyckaerts et al. \(1985\)](#) ont utilisé, pour leur part, des mesures de l'aire et du périmètre du cortex à partir de photographies de coupes épaisses du cerveau.

2.2 Morphométrie computationnelle

L'avènement des techniques d'imagerie permettant d'observer le cerveau *in vivo* a constitué une avancée majeure autorisant un suivi cérébral longitudinal. Ces évolutions ont conduit au développement de méthodes informatiques de morphométrie. En rendant possible les études à grande échelle, ces nouvelles technologies ont révolutionné l'exploration de la morphologie du cerveau, notamment pathologique. Auparavant, celle-ci ne pouvait être réalisée que sur un petit nombre de sujets étudiés *post mortem*.

2.2.1 Volumétrie

La première application a été la segmentation des tissus cérébraux et leur classification en MG et MB. En effet, s'il est aisé d'étudier l'ensemble du cerveau *post mortem*, la délimitation manuelle du cortex est fastidieuse. Or, sur des photographies de coupes du cerveau, le contraste entre ces deux types tissulaires est très élevé. [Miller et al. \(1980\)](#) ont donc utilisé un seuillage informatique des photographies pour les segmenter. Le volume total de chaque classe a ensuite été calculé en multipliant l'aire estimée sur chaque photographie par l'épaisseur de coupe. Des méthodes similaires ont été développées pour les images acquises par RMN, avec la difficulté supplémentaire que celles-ci sont moins résolues, plus bruitées et moins contrastées. De plus, les images étant acquises *in vivo*, le cerveau est entouré du signal issu des tissus périphériques (peau, graisse, *etc.*). De nom-

breuses méthodes de plus en plus évoluées permettant la segmentation des tissus seront présentées dans le [chapitre 3](#).

Aujourd’hui, les mesures purement volumétriques sont en général restreintes aux structures sous-corticales. En particulier, le volume hippocampique est un biomarqueur reconnu de la MA ([Hill et al., 2014](#)) et son suivi longitudinal a permis de caractériser l’évolution de la maladie. De même, le volume striatal est une donnée importante dans le cadre de la maladie de Huntington (MH) et de la maladie de Parkinson (MP). Une première famille de méthodes repose sur le recalage non-linéaire d’un ou plusieurs atlas ([Crum et al., 2001](#); [Heckemann et al., 2006](#); [Yushkevich et al., 2010](#)), pouvant être suivi par la déformation contrainte d’un maillage ([Chupin et al., 2009b](#); [Patenaude et al., 2011](#); [Van Leemput et al., 2009](#)). D’autres méthodes reposent sur une segmentation par modèle de mélanges gaussiens (MMG) et *Markov Random Fields* (MRFs) ([Fischl et al., 2002](#); [Visser et al., 2015](#)).

2.2.2 Morphométrie voxel-à-voxel

Les **analyses statistiques voxel-à-voxel** ont été introduites pour l’analyse de données d’imagerie TEP fonctionnelles par [Fox et Mintun \(1989\)](#) et popularisées par [Friston et al. \(1990, 1991\)](#) dans le cadre du logiciel *Statistical Parametric Mapping* (SPM). Le prérequis pour ce type d’examen est la mise en registre de toutes les données d’imagerie de l’étude dans un référentiel commun afin de faire correspondre en chaque voxel des points identiques du cerveau. La qualité de la mise en registre a suivi celle des méthodes de référence (voir [section 1.9](#) et [chapitre 4](#)). Aujourd’hui, un *template* propre à chaque étude est constitué et toutes les images sont recalées vers ce référentiel par transformation non-linéaire difféomorphique. Les signaux d’imagerie fonctionnelle étant intrinsèquement quantitatifs, les tests statistiques peuvent être réalisés directement. La morphologie n’étant pas une donnée quantitative – elle est caractérisée par les contrastes de l’IRM – une étape supplémentaire est nécessaire. La première méthode de **morphométrie voxel-à-voxel** (*voxel-based morphometry* (VBM)) transformait l’IRM en une image quantitative en lissant la segmentation de la MG avec un noyau gaussien ([Wright et al., 1995](#)). Cette méthode a ensuite été très fortement raffinée ([Ashburner et Friston, 2000](#)) : la quantification de la MG a été réalisée à partir de cartes de probabilités *a posteriori* obtenues par segmentation automatique ([Ashburner et Friston, 1997, 2005](#)), recalées non-linéairement ([Friston et al., 1995](#); [Ashburner, 2007](#)). Afin de prendre en compte les changements locaux de volume induits par la transformation non-linéaire, les cartes de probabilité ont également été modulées par le Jacobien du champ de transformation.

Dans sa thèse, [Ashburner \(2000\)](#) présente deux autres méthodes de morphométrie voxel-à-voxel. La **morphométrie de déformation** (*deformation-based morphometry* (DBM)) se base sur la déformation locale du champ de transformation, après que ce dernier ait été délesté de l’effet de la transformation affine de façon à ce que seule la

forme, et non la taille ou la position, soit évaluée. Les tests sont réalisés directement sur les coefficients des fonctions de base qui encodent la transformation non-linéaire, il ne s'agit donc pas *per se* d'une analyse voxel-à-voxel. La **morphométrie tensorielle** (*tensor-based morphometry* (TBM)) s'appuie soit sur le Jacobien, en chaque voxel, du champ de transformation, soit sur le tenseur de déformation. Les tests statistiques sont cette fois réalisés, comme pour la VBM, en chaque voxel.

2.2.3 Morphométrie des sillons

Comme nous l'avons vu précédemment, l'étude de la forme des sillons cérébraux est une pratique très ancienne de la neuroanatomie. Au sein d'un cortex humain extrêmement variable, ils servent de repères qui sont pour certains quasi immuables. Les zones de rupture de la courbure corticale sont d'ailleurs très souvent co-localisées avec les frontières des zones cytoarchitectoniques telles que celles décrites par Brodmann. Pourtant, si de nombreux atlas ont été développés, il faut attendre [Ono et al. \(1990\)](#) pour obtenir un atlas entièrement dédié aux sillons. En se basant sur l'étude de 25 cerveaux, les auteurs ont annoté les différents sillons qui courent sur la surface cérébrale et noté la variabilité de leur forme, leur position et même leur présence. Ce travail a servi de base pour le développement d'un grand nombre de méthodes permettant l'extraction automatique des sillons ainsi que leur analyse. Plusieurs équipes ont travaillé simultanément sur ce type d'algorithmes. Citons pour la segmentation des sillons, qui constitue la première étape incontournable pour leur analyse, [Mangin et al. \(1995a,b\)](#) (dont les travaux sont à la base de l'outil d'analyse des sillons *Morphologist* intégré à BrainVISA), [Desvignes et al. \(1994\)](#) et [Le Goualher et al. \(1996\)](#). La deuxième étape permettant l'automatisation de l'analyse consiste à reconnaître et annoter les sillons segmentés. *Morphologist* s'appuie sur les méthodes de [Rivière et al. \(2002\)](#), qui reposent sur un apprentissage par réseaux de neurones à partir de leurs caractéristiques morphométriques (localisation, forme...) et relationnelles (connectivité) et de [Perrot et al. \(2011\)](#), qui s'appuie sur un atlas probabiliste construit par normalisation et recalé vers l'image cible ([Figure 2.1a](#)). Une méthode basée sur l'annotation d'un graphe relationnel des sillons avait déjà été présentée par [Royackkers et al. \(1999\)](#) tandis que l'approche probabiliste avait été proposée par [Le Goualher et Collins \(1998\)](#). La troisième étape de l'analyse consiste à extraire de chaque sillon un ensemble de paramètres descriptifs : longueur, volume, valeur minimale, maximale ou moyenne de la profondeur et de la largeur, *etc.* ([Royackkers et al., 1999](#); [Zhou et al., 1999](#); [Mangin et al., 2004b](#)). L'extraction de paramètres plus fins nécessite cependant une paramétrisation des sillons de la même façon qu'il est possible de paramétrer la surface corticale. Un tel référentiel a été développé pour le sillon central par [Coulon et al. \(2006\)](#) à partir des lignes de crêtes supérieures et inférieures et les deux points antérieur et postérieur extrêmes ([Figure 2.1b](#)). Il a été mis en pratique pour l'étude de l'asymétrie du sillon central par [Cykowski et al. \(2008b\)](#), montrant qu'il était alors possible de mesurer des paramètres tels que la profondeur ou la courbure du sillon en chaque point de son axe longitudinal et ainsi de détecter la position d'un éventuel pli de passage

(i.e le passage de fibres de MB transversalement au sillon central).

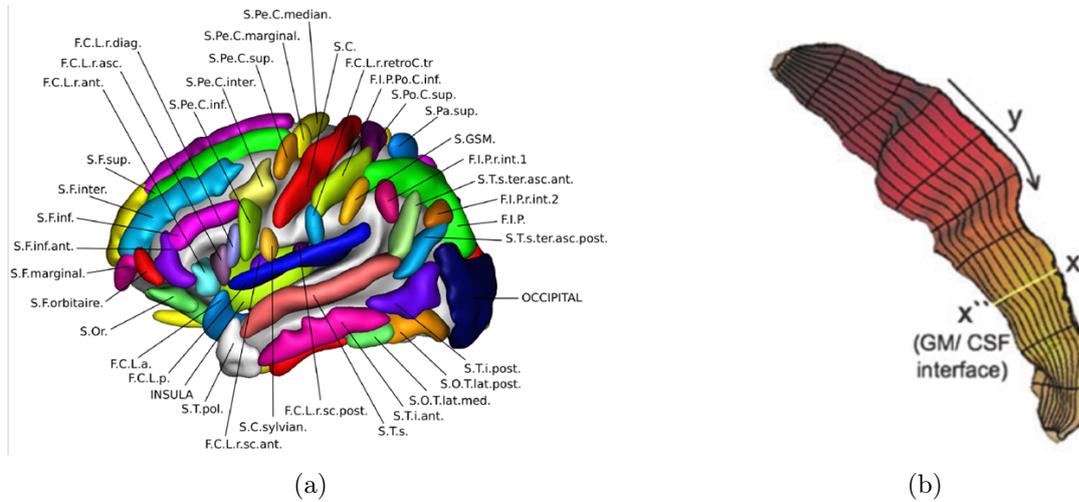


FIGURE 2.1 – (a) Atlas probabiliste de la position des sillons corticaux dans le référentiel du MNI (Perrot et al., 2011) et (b) paramétrisation du sillon central (Cykowski et al., 2008b).

2.2.4 Cartographie de l'épaisseur corticale

Les mesures de l'épaisseur corticale reposent sur plusieurs observations : (1) d'un point de vue fonctionnel, le déplacement le long de la surface corticale est plus informatif que le déplacement dans la profondeur du cortex ; (2) les frontières des régions cytoarchitecturales et les plissements corticaux sont très fortement corrélés, or la plupart des algorithmes de recalage sont trop contraints pour aligner avec précision ces derniers ; il est donc plus aisé d'estimer une transformation dans le référentiel des surfaces corticales que dans un référentiel volumique ; (3) du point de vue des comparaisons de groupes, effectuer des tests statistiques en chaque nœud du maillage cortical évite un grand nombre de tests inutiles et augmente donc la puissance statistique, après correction pour comparaisons multiples, en comparaison des tests voxel-à-voxel.

Ces méthodes reposent en premier lieu sur l'extraction des surfaces LCR/MG (surface piale ou externe) et MG/MB (surface interne). Elles s'appuient souvent sur une première segmentation des tissus cérébraux suivie du calcul des surfaces. Cette étape est hélas gênée par les erreurs locales de segmentation et est contrainte par la résolution de l'IRM. Des méthodes à base de surfaces actives ont donc été développées, intégrant éventuellement des contraintes de régularité et de topologie afin d'éviter le croisement des deux surfaces (Dale et Sereno, 1993; MacDonald et al., 1994; Zeng et al., 1999; MacDonald et al., 2000; Fischl et Dale, 2000). L'inconvénient principal de ces méthodes est la possibilité d'être bloquées par un minimum local de la fonction d'énergie. Il est donc

nécessaire d'initialiser les surfaces au plus proche de leur position finale.

Il faut ensuite estimer l'épaisseur du cortex en chaque nœud du maillage. MacDonald et al. (2000) ont présenté trois méthodes permettant de définir cette épaisseur pour chaque nœud de la surface piale : (1) la distance au point de la surface interne le plus proche ; (2) la distance à la surface interne dans la direction du vecteur normal à la surface piale ; (3) la distance au nœud correspondant de la surface interne. Cette dernière méthode n'est possible que si les deux surfaces sont obtenues à partir de la déformation d'un même maillage, afin que l'appariement des nœuds soit connu. Cette façon de faire est extrêmement peu coûteuse du point de vue calculatoire et s'avère plus robuste que la distance normale pour laquelle un faible changement dans la direction de recherche peut résulter en une grande différence d'épaisseur. Elle est par contre très dépendante de l'algorithme de déformation. Une façon courante d'utiliser un même maillage pour obtenir les surfaces interne et externe est de commencer par l'extraction de la surface de la MB puis de la déformer vers la surface piale. Une amélioration possible des trois épaisseurs proposées est l'utilisation d'une distance laplacienne plutôt qu'une distance euclidienne (Jones et al., 2000). Cette distance se mesure suivant un chemin courbé dans le référentiel euclidien et prend en compte la courbure de la surface initiale. Elle a été intégrée à la plupart des algorithmes de mesure de l'épaisseur corticale (Kim et al., 2005; Hutton et al., 2008).

2.3 Applications cliniques

Une grande partie des méthodes que nous venons de présenter sont désormais matures et ont été appliquées à l'étude de la morphologie cérébrale chez l'Homme sain et à la caractérisation phénotypique de différentes maladies. Un des enjeux majeurs de la décennie passée et de celle future est de permettre leur utilisation dans le cadre d'essais cliniques. C'est l'un des objectifs assumés de l'*Alzheimer's Diseases Neuroimaging Initiative* (ADNI) qui a participé à la mise en place de standards d'imagerie et à l'évaluation de la qualité et de la robustesse des analyses morphologiques automatiques dans le cadre de la MA (Mueller et al., 2005).

2.3.1 Sexe et latéralisation

En raison de la grande variabilité de la morphologie cérébrale dans la population humaine, des mesures morphométriques ont très rapidement été effectuées dans le but de comprendre les effets du sexe ou de la latéralisation motrice sur l'organisation anatomique du cerveau. Good et al. (2001) ont étudié par VBM les différences locales de matières grise et blanche entre droitiers et gauchers et entre hommes et femmes. Les différences de morphologie de différents sillons entre droitiers et gauchers et entre hommes

et femmes ont également été décrites par [Mangin et al. \(2004b\)](#). Auparavant, l'extraction du sillon central associée à une analyse fonctionnelle TEP avait permis de localiser précisément la zone motrice associée à la main chez un individu donné ([Sastre-Janer et al., 1998](#)). Une étude plus précise du sillon central s'intéressant à ses repères morphologiques (pics de courbure et de profondeur, pli de passage) avait également permis de caractériser finement les différences de morphologie dues au sexe et à l'âge ([Cykowski et al., 2008a](#)). Récemment, [Maingault et al. \(2016\)](#) ont réalisé une étude de plusieurs paramètres morphométriques surfaciques (épaisseur, surface et volume corticaux) chez 250 sujets sains dont la moitié étaient des gauchers afin d'étudier finement les différences liées à la latéralisation motrice.

2.3.2 Développement et vieillesse non-pathologiques

La caractérisation de la population saine est extrêmement importante dans le but d'extraire des données normatives permettant, par comparaison, de détecter les profils anormaux et pathologiques. Deux périodes de la vie présentent en particulier une forte évolution de la morphologie cérébrale : (1) le développement qui couvre les périodes de gestation, de l'enfance et de l'adolescence, au cours desquelles la neurogénèse est forte et résulte en une augmentation du volume cérébral et (2) le vieillissement qui débute presque immédiatement après et est caractérisé par le fait que le rapport entre mort et naissance des neurones s'inverse. De très nombreuses études se sont intéressées à ces sujets, et nous n'en citerons donc qu'une sélection non-exhaustive à titre d'exemple. La morphologie cérébrale au cours du développement a ainsi été étudiée par VBM ([Sowell et al., 1999](#)), volumétrie ([Makropoulos et al., 2015](#)), sillons ([Glaser et al., 2011](#)) et épaisseur corticale ([Vandekar et al., 2015](#)). L'étude du vieillissement normal est un domaine de recherche extrêmement actif, entraîné par l'étude des maladies neurodégénératives : des mesures de volume et d'épaisseur corticale ont ainsi été réalisées à des âges recouvrant toute une vie par [Sowell et al. \(2003\)](#), des données normatives du volume de différentes structures sous-corticales ont été données par [Potvin et al. \(2016\)](#) et des mesures morphologiques liées aux sillons corticaux ont été évaluées par [Kochunov et al. \(2005, 2008\)](#) et [Liu et al. \(2010\)](#).

2.3.3 Maladies psychiatriques

La VBM étant par essence destinée aux études de groupes, elle a été très tôt appliquée à l'étude des différences structurelles entre individus, notamment dans le cadre de maladies psychiatriques. La toute première étude de VBM a ainsi été réalisée pour détecter des régions dont les volumes de matières grise ou blanche corrélaient avec les scores cliniques de patients schizophrènes ([Wright et al., 1995](#)). La morphologie cérébrale de patients schizophrènes a également été étudiée via l'épaisseur corticale ([White et al., 2003](#); [Kuperberg et al., 2003](#); [Narr et al., 2005](#)), les sillons corticaux ([Rametti et al.,](#)

2010) et la DBM (Gaser et al., 1999). On peut également citer des applications de la VBM à l'épilepsie (Richardson et al., 1997; Woermann et al., 1999) et des applications de l'analyse des sillons corticaux aux troubles bipolaires (Coyle et al., 2006; Penttilä et al., 2009).

2.3.4 Maladies neurodégénératives

Ces méthodes automatiques d'analyse morphométrique ont évidemment trouvé un champ d'application dans le domaine des maladies neurodégénératives, le principal symptôme de ces maladies étant une atrophie cérébrale plus ou moins localisée. Leur étude par des méthodes automatiques a cependant longtemps posé problème en raison de la morphologie très anormale du cerveau des patients qui rendait difficile l'utilisation d'atlas anatomiques et probabilistes.

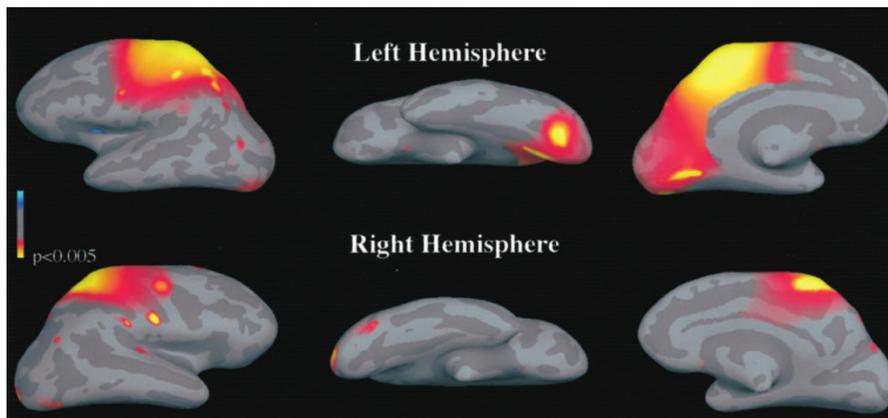
Maladie de Huntington

Rosas et al. (2002, 2005, 2008) ont collaboré relativement tôt avec l'équipe de Bruce Fischl pour appliquer les traitements de FreeSurfer¹ à une cohorte de patients souffrants de la MH. Cette maladie héréditaire est caractérisée par une répétition anormalement élevée du triplet *CAG* (codant l'acide aminé glutamine) sur le gène *HTT* codant pour la protéine Huntingtine (Bates et al., 2015). Celle-ci est exprimée de façon ubiquitaire dans les neurones, mais en raison d'une vulnérabilité particulière, les neurones GABAergiques du striatum sont principalement touchés par la toxicité de sa forme mutée, ce qui cause leur mort. Cela provoque, d'un point de vue macroscopique, une atrophie des ganglions de la base. Cette atrophie sous-corticale entraîne également, en raison de la dégradation du réseau neuronal, une atrophie corticale. C'est ce que Rosas et al. ont montré en cartographiant l'épaisseur du ruban cortical sous la surface piaie de 11 patients souffrant de la MH et 13 sujets contrôles d'âges identiques. Les surfaces de tous les patients ont été mises en registre par alignement des plissements corticaux (Fischl et al., 1999a) et une comparaison groupe à groupe par un test de Student a été réalisée en chaque nœud du maillage. Il est apparu Figure 2.2a que les zones les plus touchées impliquent les régions motrices et somatosensorielles qui sont connues pour projeter sur le putamen (Figure 2.2b).

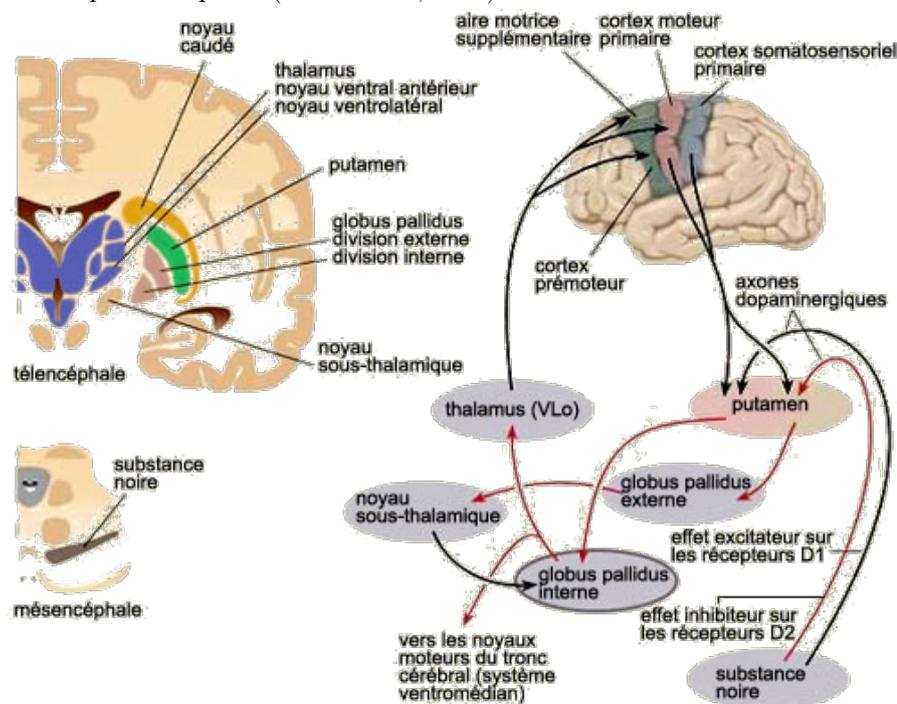
Maladie de Parkinson

Comme la MH, la MP est caractérisée par une dégénérescence des neurones des ganglions de la base, ici les neurones dopaminergiques situés dans la substance noire

1. www.freesurfer.net



(a) Différence locale d'épaisseur corticale entre le groupe MH et le groupe contrôle. Cartographie des p -values obtenues par t -test sur la surface moyenne de chaque hémisphère (Rosas et al., 2002).



(b) Boucle cortico-striatale impliquant les régions corticales motrices et somatosensorielles ainsi que le putamen. (D'après Jacob L. Driesen, *lecerveau.mcgill.ca*)

FIGURE 2.2 – L'atrophie corticale dans la maladie de Huntington est co-localisée avec les régions impliquées dans la boucle cortico-striatale.

(Lotharius et Brundin, 2002). Dans le cas général, elle n'est pas d'origine génétique, contrairement à la MH. Elle présente une évolution lente caractérisée par une propagation d'agrégats de corps de Lewy, composés principalement de la protéine α -synucléine, du tronc cérébral vers les hémisphères cérébraux et l'isocortex. Elle cause donc en dernier lieu une mort de neurones corticaux. Des mesures d'épaisseur corticale ont donc été réalisées chez des patients atteints de la MP (Lyo et al., 2010; Jubault et al., 2011; Ibarretxe-Bilbao et al., 2012). La morphologie cérébrale au cours de la MP a également été caractérisée par morphométrie des sillons (Pereira et al., 2012) et par VBM (Pereira et al., 2012; Cerasa et al., 2013). Outre la simple caractérisation longitudinale de la dégénérescence corticale au cours de la maladie, il est également possible de détecter les régions pour lesquelles le niveau d'atrophie corrèle avec certains scores cliniques. Lyo et al. (2011) ont étudié 142 patients parkinsoniens non atteints de démence et, après avoir reconstruit les surfaces des matières grise et blanche avec FreeSurfer, ont localisé les zones du cortex dont l'épaisseur corrélait avec la durée de la maladie et 3 scores cliniques (parmi 5 scores étudiés) décrivant la sévérité de l'atteinte motrice des patients (Figure 2.3).

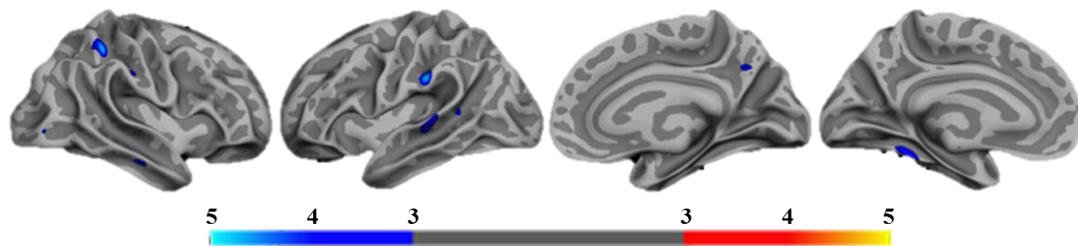


FIGURE 2.3 – Zones du cortex dont l'épaisseur corrèle avec la durée de la maladie. L'échelle de couleur représente le logarithme de la p -value (Lyo et al., 2011).

Maladie d'Alzheimer

La MA est une maladie neurodégénérative qui touche plus de 35 millions de personnes dans le monde (Querfurth et LaFerla, 2010). D'un point de vue clinique, elle se caractérise par un déclin des capacités cognitives, notamment mnésiques. Elle est caractérisée par deux lésions moléculaires : des agrégats constitués du peptide β -amyloïde ($A\beta$), issu du clivage de l'*Amyloid Precursor Protein* (APP), et des enchevêtrements neurofibrillaires composés de la protéine Tau sous une forme hyperphosphorylée. La présence de ces deux lésions est nécessaire pour diagnostiquer avec certitude la MA, diagnostic qui ne peut donc être posé que *post mortem*. D'un point de vue macroscopique, la maladie se caractérise par une très forte atrophie cérébrale, en particulier de l'hippocampe. La localisation des lésions évolue progressivement selon un modèle décrit par Braak et Braak (1995) : les plaques amyloïdes apparaissent dans le cortex enthorinal et diffusent vers l'hippocampe et les aires corticales occipitales, pariétales et frontales ; les dépôts neurofibrillaires ap-

paraissent dans l'hippocampe et évoluent vers les différents lobes corticaux. Dans les deux cas, le cortex moteur est l'aire touchée la plus tardivement. En raison de sa forte prévalence, de son caractère sporadique (seuls 5% des cas sont d'origine génétique) et du caractère peu spécifique de ses symptômes cliniques, la MA est un sujet d'application tout à fait adapté pour les méthodes automatiques de morphométrie. Dans le cadre du développement de thérapies et de leur évaluation au sein d'essais cliniques, un diagnostic robuste et fiable est nécessaire. Or, comme précisé précédemment, aucun diagnostic exact ne peut être posé *in vivo*. Outre un score clinique, les symptômes permettant l'inclusion d'un patient dans un essai clinique sont : (1) un taux anormal des différentes formes d'A β et de Tau dans le LCR, (2) une imagerie TEP positive pour les dépôts cérébraux amyloïdes et Tau, (3) une atrophie de l'hippocampe visible par IRM. Ces mêmes biomarqueurs sont également utilisés pour étudier l'effet d'un traitement, bien qu'une amélioration des scores cliniques soit la seule mesure permettant la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. L'échec récent de deux essais d'immunothérapie anti-amyloïde pour absence d'amélioration cognitive malgré une réduction claire des niveaux d'amyloïde et de Tau (Doody et al., 2014; Salloway et al., 2014) montre que ces biomarqueurs ne peuvent être utilisés comme preuve d'efficacité. Alors que la MA possède un des taux d'attrition les plus forts (sur la période 2002-2012 : 92% en phase II et 98,2% en phase III d'après Cummings et al. (2014)), le développement de biomarqueurs robustes pour le diagnostic et pour l'évaluation de l'efficacité des traitements est primordial. Dans ce contexte, les mesures morphologiques par IRM possèdent un potentiel certain.

Les premières applications de ces méthodes dans le contexte de la MA ont été réalisées au début des années 2000 : Baron et al. (2001) en VBM, Thompson et al. (2001) pour l'épaisseur corticale et Crum et al. (2001) pour le volume de l'hippocampe. Le défi suivant a été l'utilisation des mesures de volumétrie pour le diagnostic. Il s'agissait alors d'être capable de séparer les patients diagnostiqués comme souffrant de la MA de sujets contrôle du même âge et de sujets dits en déficit cognitif léger (Lerch et al., 2008; Desikan et al., 2009; Chupin et al., 2009a; Khan et al., 2015; Hamelin et al., 2015; Long et al., 2013). En comparant le pouvoir discriminant de plusieurs biomarqueurs (sillons et volume hippocampique) chez différents types de patients (phase prodromale ou phase démente, diagnostic précoce ou tardif), Hamelin et al. (2015) ont montré que, si dans le cas général, le volume de l'hippocampe est un excellent prédicteur de la MA, l'ouverture des sillons inférieur temporal, supérieur temporal et rhinal est bien plus discriminante lorsqu'il s'agit de diagnostiquer des sujets en phase prodromale de la maladie. Or, c'est à ce stade que les patients ont les meilleures chances de répondre aux traitements, mais également que le diagnostic est le plus difficile à poser. Cela montre l'intérêt de disposer de différentes classes de mesures morphométriques pour le diagnostic. La validation de la robustesse des méthodes automatiques de mesure et des prédicteurs proposés constitue l'étape suivante vers leur reconnaissance comme biomarqueurs de diagnostic et d'efficacité thérapeutique par les autorités du médicament, ce qui ouvrirait la voie à leur utilisation au cours d'essais cliniques.

Conclusion

*Un grand nombre de méthodes mathématiques permettant de quantifier et de comparer des paramètres morphométriques du cerveau humain de façon automatique ont été développées au cours de ces vingt dernières années. Il est cependant important de souligner que le passage d'une telle application du domaine de la recherche clinique à une application en routine (pour le diagnostic ou l'évaluation thérapeutique) reste extrêmement compliqué à mettre en œuvre et nécessite une validation préalable très rigoureuse. Ces méthodes reposent pour la plupart sur l'une de ces deux thématiques : la **segmentation des tissus cérébraux** et le **recalage d'images**. Ces deux domaines de recherche majeurs, qui sont au cœur de ce travail de thèse, seront approfondis dans les chapitres 3 et 4 de ce manuscrit.*

Chapitre 3

Segmentation des tissus cérébraux

La segmentation des différentes classes de tissus cérébraux dans des IRMs est un problème courant en traitement d'images biomédicales. Cette étape est à la base de la plupart des méthodes de morphométrie computationnelle (volumétrie, VBM, épaisseur corticale). Au cours des années, les méthodes de segmentation automatique ont été affinées, tout comme le cadre mathématique dont elles sont issues. Une très grande majorité des algorithmes utilisés aujourd'hui repose sur un modèle statistique par mélange gaussien. Ce chapitre reprend les bases de ce modèle et expose ses différentes variations.

3.1 Notations mathématiques

Dans la suite de ce manuscrit, on suivra en général les règles de notations suivantes :

- Les ensembles sont notés sous forme calligraphique (\mathcal{I}) ;
- Les données scalaires sont notées en fonte simple (x), les vecteurs en fonte grasse ($\mathbf{x} = (x_i ; i \in \mathcal{I})$) et les matrices en majuscule ($X = (x_{i,j} ; i \in \mathcal{I}, j \in \mathcal{J})$) ;
- Les variables aléatoires sont notées en majuscule ($\Theta = (\Theta_i ; i \in \mathcal{I})$) et leurs réalisations en minuscule ($\theta = (\theta_i ; i \in \mathcal{I})$) ;
- Selon les situations, les images et volumes peuvent être notés sous forme de vecteurs (avec connectivité bi- ou tridimensionnelle implicite : $\mathbf{y} = (y_i ; i \in \mathcal{I})$) ou de tableaux ($\mathbf{y} = (y_{i,j,k} ; i \in \mathcal{I}, j \in \mathcal{J}, k \in \mathcal{K})$) ;
- On dénomme généralement les intensités par la lettre y , les classes par la lettre x et les paramètres par la lettre θ ;
- Sauf précision, les intensités log-transformées sont toujours utilisées ;
- Les images sont composées de n (dans la notation *vecteur*) ou $n_x \times n_y \times n_z$ voxels (dans la notation *tableau*) ;

- On note \mathcal{I} l'ensemble des indices de l'image ;
- Les intensités se réalisent dans $\mathcal{I} = \mathbb{R}$ (\mathbb{R}_+^* si non log-transformées), les classes se réalisent dans $\mathcal{X} = [0, L]$.

De plus, on parlera de **pixels** en 2D ou de **voxels** en 3D pour désigner les éléments discrets constitutifs d'une image ou d'un volume.

3.2 Classifications supervisée et non-supervisée

On peut dater au début des années 1990 les premières contributions à la segmentation automatique des tissus à partir d'une IRM cérébrale. En raison de la faiblesse des champs de l'époque (0,5 T) et donc de la faible résolution des images, et s'inspirant des travaux menés en analyse d'images satellitaires, les premières applications se sont appuyées sur des images multi-contrastes. Une procédure classique était, en effet, d'acquérir lors d'un même examen plusieurs pondérations d'image (densité de proton, T_1 , T_2), ou une même séquence multi-paramétrée, par exemple une séquence spin-écho avec plusieurs temps d'écho différents. Vannier et al. ont ainsi adapté un logiciel de classification développé par la NASA à une image multispectrale acquise chez un patient atteint d'une tumeur cérébrale (Stoner et al., 1981; Vannier et al., 1988, 1991). L'image a été segmentée en plusieurs classes (d'un modèle simple cerveau/LCR à un plus complexe incluant la tumeur et du volume partiel) à l'aide de plusieurs classifieurs supervisés (*machine learning*) ou non (*clustering*). Le classifieur non-supervisé utilisé était une variante des k -moyennes (*k-means*). Les classifieurs supervisés utilisés étaient une variante supervisée des k -moyennes, une classification par maximum de vraisemblance dans un MMG et un classifieur parallélépipédique, *i.e.* un seuillage multispectral. Les paramètres de ces classifieurs (centroïdes, moyenne/covariance, seuils) ont été estimés sur un ensemble d'apprentissage, c'est-à-dire un ensemble de voxels segmentés manuellement. De façon intéressante, les meilleurs résultats ont été obtenus avec le MMG, ce qui valide l'idée d'une répartition normale du signal au sein des différentes classes de tissu.

3.3 Modèle de mélanges gaussiens et maximum de vraisemblance

Bien qu'il soit aisément extensible à des données multidimensionnelles, nous présenterons la formulation mathématique unidimensionnelle du problème par soucis de clarté. Ce problème de classification se formule de façon probabiliste, avec $\boldsymbol{\mu}$ et $\boldsymbol{\sigma}^2$ les moyenne et variance d'un MMG dont les valeurs sont obtenues sur un ensemble d'apprentissage. La fonction de probabilité de l'intensité, lorsqu'elle est issue de la classe j , s'écrit ainsi :

$$p(y_i | X_i = j) = g(y_i | \mu_j, \sigma_j) \quad (3.1)$$

avec :

$$g(y | \mu, \sigma) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(y - \mu)^2}{2\sigma^2}\right). \quad (3.2)$$

La segmentation est obtenue par maximum de vraisemblance (MV) :

$$\hat{x}_i = \operatorname{argmax}_{j \in \mathcal{X}} p(y_i | X_i = j) \quad (3.3)$$

D'autres approches de classification ont été proposées à la même période. Citons notamment, en opposition aux modèles par maximum de vraisemblance, le partitionnement flou (*fuzzy C-means*) (Bensaid et al., 1991; Hall et al., 1992), qui est une version aléatoire des k -moyennes, ainsi que les premières approches par réseau de neurones (Bensaid et al., 1991; Hall et al., 1992; Amartur et al., 1992). Pour toutes ces techniques, cependant, il est nécessaire de réaliser auparavant une correction manuelle du biais dû aux inhomogénéités de champ. De plus, les images étant non-quantitatives, les paramètres appris chez un patient ne peuvent être appliqués à d'autres images, à moins de réaliser au préalable une normalisation de l'intensité.

3.4 Espérance-maximisation

L'algorithme d'espérance-maximisation (EM) est une méthode mathématique itérative permettant d'obtenir l'estimation MV des paramètres d'un modèle statistique bayésien avec données manquantes. Il s'agit d'une méthode convergente assurant qu'à chaque itération la vraisemblance du modèle augmente. Elle fut décrite dans sa forme générale par Dempster et al. (1977) mais était déjà appliquée au problème des mélanges gaussiens finis dès 1966 par Hasselblad. L'algorithme consiste à calculer à chaque itération l'estimation MV des paramètres du modèle conditionné à l'estimation précédente. Mathématiquement, soit Θ le vecteur de paramètres du modèle, \mathbf{Y} un ensemble de variables aléatoires, \mathbf{y} sa réalisation connue et \mathbf{X} un ensemble de variables aléatoires cachées dont la réalisation impacte celle de \mathbf{Y} . La méthode cherche à déterminer le vecteur $\hat{\theta}$ qui maximise la vraisemblance du modèle :

$$L(\theta; \mathbf{y}) = p(\mathbf{y} | \theta) = \sum_{\mathbf{x}} p(\mathbf{x}, \mathbf{y} | \theta). \quad (3.4)$$

La méthode est initialisée avec un vecteur de paramètres donnés (sélection aléatoire, fixé par l'utilisateur, *etc.*) puis deux étapes sont itérées :

Espérance

La fonction de l'espérance de la log-vraisemblance sous l'hypothèse $\Theta = \theta^{(t)}$ est calculée selon :

$$Q(\theta | \theta^{(t)}) = \mathbb{E} \left[\log p(\mathbf{x}, \mathbf{y} | \theta) | \mathbf{y}, \theta^{(t)} \right]. \quad (3.5)$$

Maximisation

L'estimée du vecteur de paramètre est mise à jour en maximisant la fonction précédente selon :

$$\boldsymbol{\theta}^{(t+1)} = \underset{\boldsymbol{\theta}}{\operatorname{argmax}} Q(\boldsymbol{\theta} \mid \boldsymbol{\theta}^{(t)}). \quad (3.6)$$

Notons que ces deux étapes ne sont pas numériques mais analytiques. Il est nécessaire de déterminer analytiquement la fonction de maximisation à partir de la formulation du problème étudié. Dans le cadre d'une implémentation informatique, l'itération numérique est ensuite réalisée autour de la fonction $\boldsymbol{\theta}^{(t+1)} = f(\boldsymbol{\theta}^{(t)}) = \operatorname{argmax}_{\boldsymbol{\theta}} Q(\boldsymbol{\theta} \mid \boldsymbol{\theta}^{(t)})$.

3.5 Modèle de mélanges gaussiens et espérance-maximisation

Bien que l'on sache depuis [Vannier et al. \(1988\)](#) que la classification par MMG est particulièrement efficace pour la segmentation d'IRMs et alors que l'algorithme EM est un outil connu de l'arsenal mathématique, il a fallu attendre [Liang et al. \(1992\)](#) pour voir son application dans ce domaine. Contrairement à [Vannier et al.](#), qui effectuaient une classification MV, le cadre bayésien de l'algorithme EM a poussé les auteurs à inclure un *a priori* global d'observer chacune des classes et à choisir en conséquence une classification par maximum *a posteriori* (MAP). Dans le cadre unidimensionnel, le vecteur de paramètres du modèle est $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \boldsymbol{\alpha})$ avec α_j la probabilité *a priori* que la classe j se réalise et μ_j et σ_j la moyenne et l'écart type de la j -ème gaussienne. D'après la formule de Bayes, la probabilité *a posteriori* d'observer une classe donnée au voxel i s'énonce alors :

$$P(X_i = j \mid y_i, \boldsymbol{\theta}) \propto \alpha_j g(y_i \mid \mu_j, \sigma_j). \quad (3.7)$$

Dans ce cadre,

$$Q(\boldsymbol{\theta} \mid \boldsymbol{\theta}^{(t)}) = \sum_{i \in \mathcal{I}} \sum_{j \in \mathcal{X}} Z_{i,j}^{(t)} \log \alpha_j + Z_{i,j}^{(t)} \log g(y_i \mid \mu_k, \sigma_k) \quad (3.8)$$

avec :

$$Z_{i,j}^{(t)} = P(X_i = j \mid y_i, \boldsymbol{\Theta} = \boldsymbol{\theta}^{(t)}) = \frac{\alpha_j^{(t)} g(y_i \mid \mu_j^{(t)}, \sigma_j^{(t)})}{\sum_{k \in \mathcal{X}} \alpha_k^{(t)} g(y_i \mid \mu_k^{(t)}, \sigma_k^{(t)})}. \quad (3.9)$$

Les valeurs qui maximisent cette fonction sont obtenues par la méthode des multiplicateurs de Lagrange :

$$\alpha_j^{(t+1)} = \frac{1}{n} \sum_{i \in \mathcal{I}} Z_{i,j}^{(t)}, \quad (3.10)$$

$$\mu_j^{(t+1)} = \frac{\sum_{i \in \mathcal{I}} Z_{i,j}^{(t)} y_i}{\sum_{i \in \mathcal{I}} Z_{i,j}^{(t)}}, \quad (3.11)$$

$$(\sigma_j^{(t+1)})^2 = \frac{\sum_{i \in \mathcal{J}} Z_{i,j}^{(t)} (y_i - \mu_j^{(t+1)})^2}{\sum_{i \in \mathcal{J}} Z_{i,j}^{(t)}}. \quad (3.12)$$

La [Figure 3.1](#) montre le résultat de la segmentation d'une IRM de cerveau humain en trois classes obtenu par cette méthode.

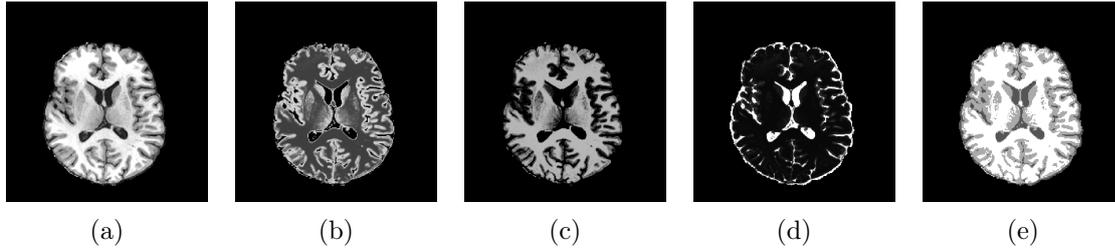


FIGURE 3.1 – Segmentation EM par MMG. IRM masquée et corrigée (a), probabilité *a posteriori* des régions MG (b), MB (c) et LCR (d) et classification MAP (e).
(Donnée de test fournie avec *Morphologist*, traitement personnel)

3.6 Correction de biais

Fonctions de base

L'article fondateur de la correction de biais a été présenté par [Dawant et al. \(1993\)](#). Les auteurs ont proposé de modéliser les inhomogénéités de champ à l'aide d'une surface continue et régulière définie par un ensemble de fonctions de base polynomiales réparties dans l'espace de l'image. Plusieurs fonctions de base ont été évaluées avec un choix final se portant sur $F_i(x, y) = d_i^2 \log(d_i)$ avec $d_i^2 = \sqrt{(x - x_i)^2 + (y - y_i)^2}$, le champ de biais valant alors $B(x, y) = \sum_i w_i F_i(x, y)$. Deux méthodes d'estimation des paramètres w_i sont possibles. Le biais est tout d'abord calculé en m points par un opérateur sélectionnant des voxels d'une même classe répartis dans l'espace de l'image. Les coefficients sont ensuite estimés soit par interpolation, lorsque le nombre de points sélectionnés est égal au nombre de fonctions de base, soit par la méthode des moindres carrés, lorsqu'ils sont plus nombreux. Cette seconde méthode présente l'avantage supplémentaire d'être robuste à de potentielles erreurs de sélection par l'opérateur.

La seconde innovation fondamentale des auteurs est l'entremêlement des étapes de classification par réseau de neurones et des étapes de corrections de biais, les segmentations intermédiaires permettant de mettre à jour l'estimation du champ de biais. Cette méthode a ouvert la voie aux approches intégrées ([section 3.10](#)).

Filtre passe-bas

Peu après, Wells et al. (1994, 1996) ont proposé d'utiliser la méthode EM pour estimer le biais sous le modèle d'intensité d'un MMG aux paramètres déjà fixés. Dans ce cadre, le vecteur de paramètres $\boldsymbol{\theta} = \boldsymbol{\beta} = (\beta_i ; i \in \mathcal{I})$ est composé de la valeur du biais en chaque voxel. Il est supposé que ce champ suit une loi de probabilité normale multidimensionnelle de moyenne nulle et de matrice de covariance Σ_β . Les paramètres du mélange ne sont pas ici des paramètres bayésiens à optimiser mais des valeurs déjà fixées. La probabilité *a posteriori* d'appartenir à une classe j est alors

$$P(X_i = j | y_i, \beta_i) \propto g(y_i - \beta_i | \mu_j, \sigma_j)P(X_i = j). \quad (3.13)$$

On note qu'ici, l'*a priori* n'est pas obligatoirement stationnaire (dans la mixture de Liang et al. (1992), $\forall i P(X_i = j) = \alpha_j$). En dérivant la fonction d'espérance $Q(\boldsymbol{\theta} | \boldsymbol{\theta}^{(t)})$, les auteurs trouvent l'estimation de MV

$$\boldsymbol{\beta}^{(t+1)} = H\bar{\mathbf{r}} \quad (3.14)$$

avec $\bar{\mathbf{r}}$ le vecteur de résidus

$$\bar{r}_i = \sum_{j \in \mathcal{X}} Z_{i,j}^{(t)} \frac{(y_i - \mu_j)}{\sigma_j^2} \quad (3.15)$$

et H le filtre optimal

$$H = (\bar{\Sigma}^{-1} + \Sigma_\beta^{-1})^{-1} \quad (3.16)$$

où $\bar{\Sigma}^{-1}$ est une matrice diagonale telle que

$$\bar{\Sigma}^{-1}_{i,i} = \sum_{j \in \mathcal{X}} Z_{i,j}^{(t)} \sigma_j^{-2}. \quad (3.17)$$

Le filtre optimal H est en pratique incalculable, Σ_β étant une matrice non connue de taille $n \times n$. Deux hypothèses peuvent simplifier ce résultat. En posant $\Sigma_\beta = LL^T$, avec L un filtre passe-bas à réponse impulsionnelle finie arbitraire, Σ_β devient une matrice bande et on obtient le système soluble

$$(I + \Sigma_\beta \bar{\Sigma}^{-1})\boldsymbol{\beta}^{(t+1)} = \Sigma_\beta \bar{\mathbf{r}}. \quad (3.18)$$

Une seconde hypothèse est de supposer égales les covariances de la mixture, ce qui entraîne

$$\bar{\Sigma}^{-1}_{i,i} = \sum_j Z_{i,j}^{(t)} \sigma^{-2} \quad (3.19)$$

et

$$(I + \sigma^2 \Sigma_\beta^{-1})\boldsymbol{\beta}^{(t+1)} = \bar{\Sigma}^{-1} \bar{\mathbf{r}}; \quad (3.20)$$

S'il est en théorie possible de déterminer un filtre linéaire optimal qui approche H au sens des moindres carrés, les auteurs proposent d'utiliser un filtre passe-bas arbitraire qui est en pratique une bonne approximation de H . Les auteurs proposent ainsi

$$\beta_i^{(t+1)} = \frac{[F\bar{\mathbf{r}}]_i}{[F\Sigma^{-1}\mathbf{1}]_i} \quad (3.21)$$

où F est un filtre passe-bas arbitraire. Bien que ce résultat soit ici montré pour des mélanges de covariances égales, notons que Zhang et al. (2001) ont étendu en pratique ce résultat à des covariances quelconques. Un exemple d'une telle correction est fourni Figure 3.2.

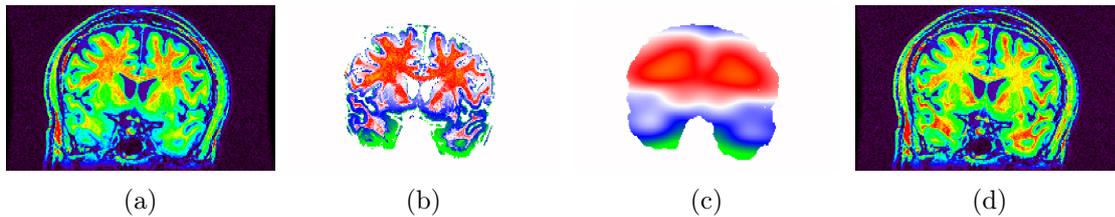


FIGURE 3.2 – Estimation EM du biais par filtrage passe-bas. IRM originale (a), résidus $\bar{\mathbf{r}}$ (b), champ de biais estimé (c) et IRM corrigée (d).

(Donnée de test fournie avec *Morphologist*, traitement personnel)

Notons que lorsque le biais est modélisé par un champ multiplicatif lisse, le fait qu'il soit en réalité dépendant du T_1 ou du T_2 du tissu n'est pas pris en compte. Autrement dit, dans une même image, le biais n'est pas identique dans les matières grise et blanche. Pour dépasser cette limite, Marroquin et al. (2002) ont proposé d'estimer un champ de biais différent pour chaque classe.

3.7 *A priori* non stationnaire et atlas probabilistes

Comme précisé précédemment, dans le contexte d'un MMG, la probabilité *a priori* qu'un voxel soit issu d'une classe donnée, notée $P(X_i = j)$, peut être ou non stationnaire. Dans la méthode de Liang et al., présentée section 3.4, elle l'était, ce qui a permis d'en faire un paramètre pouvant être optimisé. Ce choix semble logique, les probabilités locales d'appartenance à une classe n'étant *a priori* pas disponibles. Evans et al. (1992, 1993, 1994), du MNI, ont alors proposé de construire un tel *a priori* local à partir de statistiques de population. L'idée était de recalculer dans un même espace, en l'occurrence celui de Talairach (Talairach et Tournoux, 1988), les IRMs d'un nombre suffisamment grand de sujets et de les segmenter. Ici les auteurs ont choisi les classes suivantes : MG, MB, LCR ventriculaire, LCR externe et fond. L'utilisation de cet atlas probabiliste comme *a priori* de segmentation a été présentée par le même groupe (Kamber et al., 1995). Dans cet article, la carte de probabilité est utilisée pour la sélection d'ensembles

d'apprentissages de classifieurs supervisés (distance minimale, classifieur bayésien, arbre de décision). Cependant, son intérêt dans un cadre EM paraît évident. Une version plus récente de cet atlas, utilisée dans SPM8, est présenté [Figure 3.3](#).

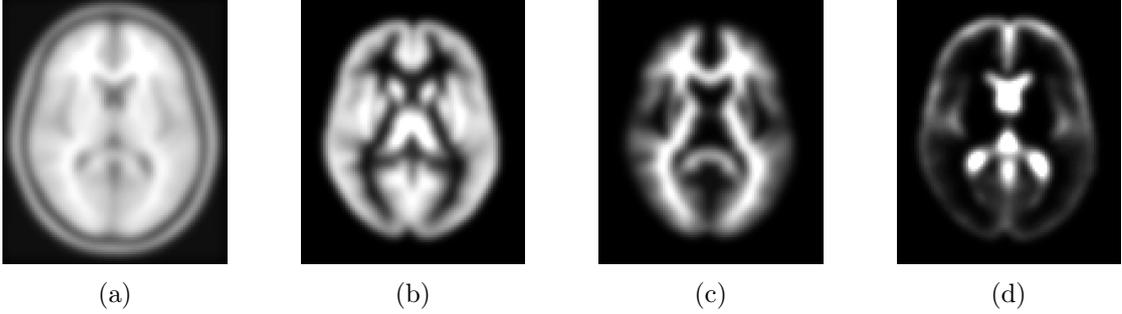


FIGURE 3.3 – Cerveau moyen (a) et cartes de probabilités des régions MG (b), MB (c) et LCR (d) fournies avec SPM8.

[Ashburner et Friston \(1997\)](#) ont été les premiers à utiliser l'atlas probabiliste du MNI dans ce contexte. L'approche utilisée était quasi identique au MMG classique. Notons $A = (A_{i,j} \mid i \in \mathcal{I}, j \in \mathcal{X})$ les valeurs de l'atlas probabiliste en chaque voxel de l'image à segmenter. La probabilité *a priori* $P(X_i = j)$ s'écrit alors

$$P(X_j = j \mid y_i, \theta) = \frac{\alpha_j A_{i,j}}{\sum_{j \in \mathcal{X}} \alpha_j A_{i,j}}, \quad (3.22)$$

avec toujours $\theta = (\mu, \sigma, \alpha)$. Cette notation, plutôt que d'utiliser directement l'atlas probabiliste comme probabilité *a priori*, permet de normaliser cette probabilité par l'estimation de la quantité globale de voxels appartenant à chaque classe, et donc de ne pas biaiser celle-ci vers celle de l'atlas.

La méthode présentée par [Ashburner et Friston](#) ne nécessite en fait pas que l'atlas probabiliste soit mis en registre avec l'image à segmenter avant l'utilisation de l'algorithme EM, cette procédure y étant intégrée. Cette méthode optimise ainsi simultanément les paramètres du mélange gaussien et ceux de la transformation affine entre l'IRM et l'atlas. Nous reviendrons sur ce type d'approche intégrative ultérieurement.

La [Figure 3.4](#) montre le résultat d'une segmentation EM intégrant un tel *a priori* non-stationnaire.

3.8 Champ aléatoire de Markov

Outre le biais d'intensité, un problème majeur pour la segmentation est posé par le bruit instrumental. En raison de celui-ci, deux voxels voisins composés du même type

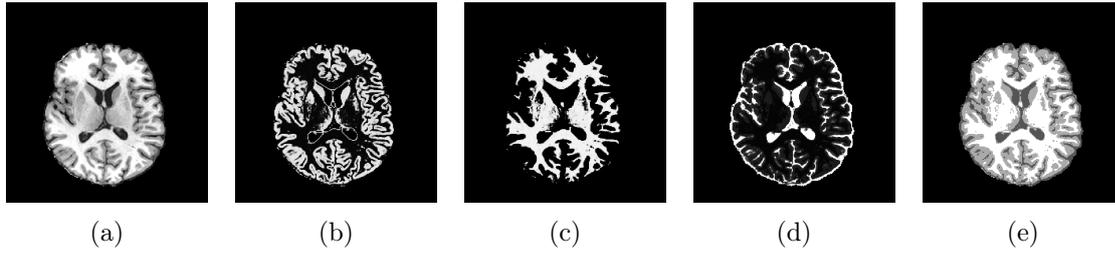


FIGURE 3.4 – Segmentation EM par MMG avec *a priori* non-stationnaire. IRM masquée et corrigée (a), probabilité *a posteriori* des régions de MG (b), MB (c) et LCR (d) et classification MAP (e). En comparant avec la Figure 3.1, on remarque que les probabilités des MB (resp. MG) sont bien plus hautes au sein des voxels réellement blancs (resp. gris) et plus basses au sein des voxels réellement gris (resp. blancs).
(Donnée de test fournie avec Morphologist, traitement personnel)

de tissu peuvent présenter une valeur d'intensité différente. Une première approche pour contourner ce phénomène est de filtrer l'IRM. Il a été montré que le bruit est issu d'une distribution ricienne, qui est quasi gaussienne lorsque le rapport signal sur bruit est supérieur à 2 (Gudbjartsson et Patz, 1995). Un filtrage passe-bas peut donc en diminuer l'effet. Un tel filtrage atténue cependant toutes les fréquences hautes, y compris celles dues à l'anatomie du cerveau et notamment aux interfaces entre classes de tissu.

Les méthodes présentées jusqu'à présent supposent une indépendance des variables aléatoires X_i . Seule l'utilisation d'un *a priori* anatomique inclut de façon implicite l'information que deux voxels voisins ont de grandes chances d'appartenir à la même classe. Il est pourtant possible d'intégrer la non-indépendance de voxels voisins tout en gardant une complexité algorithmique acceptable : en supposant que \mathbf{X} est un champ aléatoire de Markov (MRF).

Un MRF est un ensemble de variables aléatoires muni d'une structure de graphe non orienté (*i.e.* une connectivité) dont l'interdépendance est limitée aux variables voisines dans ce graphe. On dit que ce champ aléatoire vérifie une propriété de Markov (du mathématicien russe Andrey Markov). Dans notre cas, on s'intéressera à la propriété de Markov locale

$$P(X_i = j \mid \mathbf{X}_{\mathcal{J} \setminus \{i\}}) = P(X_i = j \mid \mathbf{X}_{\mathcal{N}_i}) \quad (3.23)$$

où \mathcal{N}_i est l'ensemble des indices connectés à i dans l'espace de l'image.

Une propriété importante des MRFs est la factorisation par clique. Une clique est un couple d'indices connectés (i, k) et on note \mathcal{C} l'ensemble des cliques de l'image. Tout ensemble de variables aléatoires \mathbf{X} pour lequel il existe une fonction ϕ telle que sa fonction de densité puisse s'écrire

$$P(\mathbf{x}) = \prod_{(i,k) \in \mathcal{C}} \phi(x_i, x_k) \quad (3.24)$$

est un MRF.

Comme montré par le théorème de [Hammersley et Clifford \(1971\)](#), la réciproque n'est vraie que si $P(\mathbf{x})$ est positive, en d'autres termes, si aucune configuration \mathbf{x} n'est *a priori* impossible. Ce théorème montre en outre que dans ce cas, la densité de probabilité $P(\mathbf{x})$ est une mesure de Gibbs (d'après Josiah Willard Gibbs) que l'on écrit usuellement sous la forme

$$P(\mathbf{x}) \propto \exp(-E(\mathbf{x})). \quad (3.25)$$

Une autre écriture, plus utile dans un soucis d'estimation est

$$P(x_i | \mathbf{x}_{\mathcal{N}_i}) \propto \exp(-U(\mathbf{x}_{\mathcal{N}_i + \{i\}})). \quad (3.26)$$

Le pionnier de l'application des MRFs à la segmentation d'images bruitées est [Besag \(1986\)](#). Les intensités sont supposées issues d'un MMG aux paramètres fixés dont les variables cachées (les *labels*) forment un MRF. La probabilité conditionnelle *a posteriori* s'écrit

$$P(X_i = j | y_i, \mathbf{x}_{\mathcal{N}_i}) \propto g(y_i | \mu_j, \sigma_j) P(X_i = j | \mathbf{x}_{\mathcal{N}_i}) \quad (3.27)$$

L'inconvénient des MRFs dans ce contexte est le grand nombre d'états possibles et leur dépendance, rendant, par sa complexité, le calcul exact de $P(\mathbf{x} | \mathbf{y})$ impossible en pratique. Dans l'équation 3.27, la difficulté vient de l'interdépendance de x_i et $\mathbf{x}_{\mathcal{N}_i}$. Si l'on connaît une bonne estimation $\hat{\mathbf{x}}$ de \mathbf{x} , cette fonction peut cependant être approchée par

$$P(X_i = j | y_i, \hat{\mathbf{x}}_{\mathcal{N}_i}) \propto g(y_i | \mu_j, \sigma_j) P(X_i = j | \hat{\mathbf{x}}_{\mathcal{N}_i}). \quad (3.28)$$

[Besag](#) introduit la méthode des modes conditionnels itératifs (*Iterated Conditional Modes* (ICM)) qui met itérativement à jour $\hat{\mathbf{x}}$ avec le MAP de l'équation 3.28.

Deux travaux ont initié l'application des MRFs à la segmentation d'images biomédicales. [Karssemeijer \(1990\)](#) appliqua une méthode étonnamment complète à la segmentation de scanners abdominaux. Les auteurs disposaient d'un atlas probabiliste A des organes de l'abdomen positionnés manuellement sur l'image cible. Les distributions d'intensité ont été estimées par lissage d'histogramme et les *labels* étaient issus d'un MRF sous sa forme non-dégénérée (équation 3.25, équation 3.26). L'énergie de Gibbs choisie est

$$U(\mathbf{x}_{\mathcal{N}_i + \{i\}}) = \log A_{i, x_i} + \sum_{k \in \mathcal{N}_i} B_{x_i, x_k} \quad (3.29)$$

où $B_{i,j}$ est le potentiel stationnaire de la *clique* (i, j) , c'est-à-dire inversement proportionnel à la probabilité *a priori* que les *labels* i et j se réalisent côte-à-côte. Ici, B est déterminé expérimentalement et contient des valeurs dans $[-0.5, 2] \cup \{\infty\}$. La segmentation finale est réalisée par ICM initialisé par le maximum *a posteriori* sans prendre en compte le champ aléatoire :

$$\hat{x}_i^{(0)} = \max_{j \in \mathcal{X}} p(y_i | X_i = j) A_{i,j}. \quad (3.30)$$

De plus, les distributions d'intensités $p(y | x)$ sont mises à jour après chaque itération ICM, toujours par lissage des histogrammes obtenus après classification MAP. L'optimisation par ICM est ainsi appliquée à la fois au MRF et aux paramètres d'intensité.

Goldbach et al. (1991) ont ensuite appliqué cette méthode à une IRM 3D du cerveau. L'énergie de Gibbs est ici écrite sous la forme

$$U(\mathbf{x}_{\mathcal{N}_i+\{i\}}) = \beta \sum_{k \in \mathcal{N}_i} (1 - \delta_{x_i}^{x_k}) \gamma_{i,k} \quad (3.31)$$

avec δ_i^j , le symbole de Kronecker qui vaut 1 si $i = j$ et 0 dans les autres cas, et γ un filtre passe-bas définissant par son support une connectivité \mathcal{N} pondérée (les voxels éloignés du centre ont moins d'importance que les voxels proches). Dans cet article, l'IRM 3D est traitée coupe après coupe, l'état du champ de Markov étant initialisé par le résultat de la coupe précédente.

Enfin, Liang et al. (1994) ont intégré un MRF à leur MMG présenté en 1992. L'énergie de Gibbs est identique à celle de Goldbach et al. (1991)

$$U(\mathbf{x}_{\mathcal{N}_i+\{i\}}) = \beta \sum_{k \in \mathcal{N}_i} (1 - \delta_{x_i}^{x_k}) \gamma_{i,k} \quad (3.32)$$

avec \mathcal{N}_i contenant les 6 voisins de premier ordre (pour lesquels $\gamma_{i,k} = 1$) et les 12 voisins de second ordre (pour lesquels $\gamma_{i,k} = 0,5$). Les auteurs fixent $\beta = 1$. À chaque itération de l'algorithme EM visant à optimiser les paramètres du MMG, la probabilité *a priori* du MRF est déterminée par ICM.

Un exemple de segmentation EM à l'aide d'un MMG intégrant un MRF est présenté Figure 3.5.

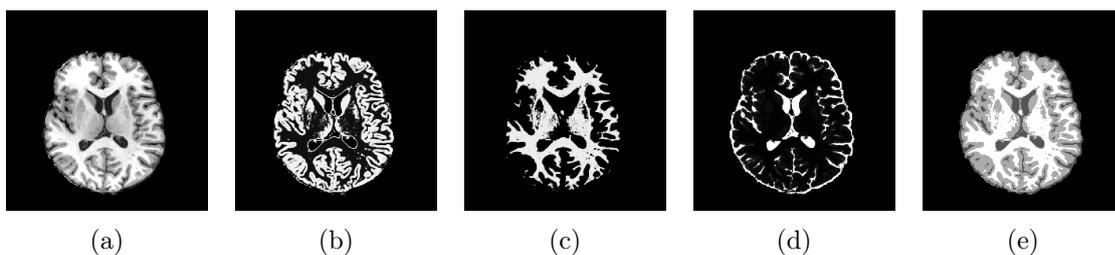


FIGURE 3.5 – Segmentation EM par MMG avec MRF. IRM masquée et corrigée (a), probabilité *a posteriori* des régions de MG (b), MB (c) et LCR (d) et classification MAP (e). On retrouve un résultat similaire à la Figure 3.4 sans avoir besoin d'atlas probabiliste.

(Donnée de test fournie avec Morphologist, traitement personnel)

3.9 Atlas probabiliste markovien

La méthode présentée par [Fischl et al. \(2002\)](#) forme le cœur du logiciel FreeSurfer. Cette méthode repose sur la construction d'un atlas probabiliste plus complet que celui présenté [section 3.7](#). Outre l'*a priori* $P(X_i = j) = A_j^{(i)}$, sont calculés en chaque point et pour chaque classe la moyenne $\mu_j^{(i)}$ et l'écart-type $\sigma_j^{(i)}$ du signal IRM, soit $2 \times n \times L$ paramètres. Sont également calculées en chaque point les probabilités de chaque *clique* $P(X_i = j \mid X_{j \in \mathcal{N}_i} = k) = B_{j,k}^{(i)}$. Ici, les classes utilisées sont anatomiques et plus uniquement MB et MG et possèdent ainsi leur propre *label* (**cortex**, **hippocampe**, **noyau caudé**, **putamen**, *etc.*) et leurs propres paramètres. La quantité d'information stockée n'est en pratique pas aussi grande qu'elle le semble. En effet, en une position donnée de l'espace moyen, peu de classes possèdent une probabilité *a priori* non nulle d'apparaître (autour de 3 ou 4).

Les *labels* sont supposés issus d'un champ de Markov possiblement dégénéré de fonction de probabilité

$$P(X_i = j \mid \mathbf{x}_{\mathcal{N}_i}) \propto \prod_{k \in \mathcal{N}_i} B_{j,k}^{(i)}. \quad (3.33)$$

Cette probabilité est estimée par ICM initialisé par la classification MAP

$$\hat{\mathbf{x}}_i^{(0)} = \operatorname{argmax}_{j \in \mathcal{X}} g(y_i \mid \mu_j^{(i)}, \sigma_j^{(i)}) A_j^{(i)}. \quad (3.34)$$

La segmentation finale est alors obtenue par le maximum *a posteriori* de

$$P(X_i = j \mid y_i, \mathbf{x}_{\mathcal{N}_i}) = g(y_i \mid \mu_j^{(i)}, \sigma_j^{(i)}) P(X_i = j \mid \mathbf{x}_{\mathcal{N}_i}). \quad (3.35)$$

Notons qu'ici, aucun paramètre n'est optimisé par EM. Pour pouvoir appliquer les paramètres du MMG à la segmentation d'une IRM cible, il est nécessaire d'adapter la dynamique de cette dernière à celle des images utilisées lors de la construction de l'atlas.

3.10 Méthodes intégrées

L'évolution des méthodes de segmentation EM a ensuite conduit à des approches intégrées, mêlant dans un même système l'optimisation de différents paramètres. Nous avons déjà mentionné [Ashburner et Friston \(1997\)](#) qui optimisent simultanément les paramètres du MMG et de la transformation de normalisation.

Modèle de mélanges gaussiens, biais et atlas probabiliste

Van Leemput et al. (1998, 1999) ont été les premiers à proposer une réelle approche intégrée comprenant MMG, atlas probabiliste et correction de biais, le tout au sein d'un même cadre EM. Le biais est une fonction continue modélisée comme chez Dawant et al. (1993) par un ensemble de fonctions de bases polynomiales indexées par \mathfrak{G} :

$$b(z) = \sum_{k \in \mathfrak{G}} c_k \phi_k(z). \quad (3.36)$$

Le vecteur de paramètres optimisés est ici $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\sigma}, \mathbf{c})$ où $\mathbf{c} = (c_k ; k \in \mathfrak{G})$ est l'ensemble des coefficients du champ de biais. On note $\mathbf{b} = (b_i ; i \in \mathfrak{I})$ les valeurs du champ de biais en chaque point discret du domaine de l'image. La probabilité *a posteriori* du voxel i s'écrit alors

$$p(X_i = j | y_i, \boldsymbol{\theta}) = g(y_i - b_i | \mu_j, \sigma_j) P(X_i = j). \quad (3.37)$$

Les probabilités $P(X_i = j)$ sont issues d'un atlas probabiliste $A = (a_{i,j} ; i \in \mathfrak{I}, j \in \mathcal{X})$ mis en registre avec l'IRM cible, et restent entièrement fixes. Contrairement à Ashburner et Friston (1997), aucun paramètre non-stationnaire $\boldsymbol{\alpha}$ n'est optimisé ici. Le calcul des paramètres maximisant l'équation 3.5 donne alors

$$\mu_j^{(t+1)} = \frac{\sum_{i \in \mathfrak{I}} Z_{i,j}^{(t)} (y_i - b_i^{(t)})}{\sum_{i \in \mathfrak{I}} Z_{i,j}^{(t)}} \quad (3.38)$$

et

$$(\sigma_j^{(t+1)})^2 = \frac{\sum_{i \in \mathfrak{I}} Z_{i,j}^{(t)} (y_i - b_i^{(t)} - \mu_j^{(t+1)})^2}{\sum_{i \in \mathfrak{I}} Z_{i,j}^{(t)}}, \quad (3.39)$$

avec

$$Z_{i,j}^{(t)} = P(X_i = j | y_i, \boldsymbol{\theta}^{(t)}) = \frac{a_{i,j}^{(t)} g(y_i - b_i^{(t)} | \mu_j^{(t)}, \sigma_j^{(t)})}{\sum_{k \in \mathcal{X}} a_{i,k}^{(t)} g(y_i - b_i^{(t)} | \mu_k^{(t)}, \sigma_k^{(t)})} \quad (3.40)$$

et

$$\mathbf{c}^{(t+1)} = \left(\Phi^\top \bar{Z}^{(t+1)} \Phi \right)^{-1} \Phi^\top \bar{Z}^{(t+1)} \mathbf{r}^{(t+1)}, \quad (3.41)$$

avec Φ l'évaluation discrète dans l'espace de l'image des fonctions polynomiales de base, \bar{Z} les poids d'appartenance à chaque classe normalisés par leur écart type et \mathbf{r} le vecteur des résidus :

$$\Phi_{i,k} = \phi_k(i), \quad (3.42)$$

$$\bar{Z}_{i,j}^{(t+1)} = \frac{Z_{i,j}^{(t)}}{(\sigma_j^{(t+1)})^2}, \quad (3.43)$$

$$r_i^{(t+1)} = \frac{\sum_{j \in \mathcal{X}} Z_{i,j}^{(t)} (y_i - \mu_j^{(t+1)})}{\sum_{j \in \mathcal{X}} Z_{i,j}^{(t)}}. \quad (3.44)$$

\mathbf{c} est calculé de telle sorte que le champ \mathbf{b} soit le plus proche possible, au sens des moindres carrés, de l'image des résidus \mathbf{r} . Notons également qu'avec cette méthode, les paramètres du MMG sont initialisés à l'aide de l'atlas probabiliste.

Modèle de mélanges gaussiens, biais et *Markov Random Field*

Suivant un principe similaire, Zhang et al. (2001) ont proposé de fusionner les approches de Liang et al. (1992), Wells et al. (1996) et Besag (1986) au sein d'un cadre EM. Les *labels* sont issus d'un MRF non dégénéré dont l'énergie de Gibbs s'écrit

$$U(\mathbf{x}_{\mathcal{N}_i+\{i\}}) = - \sum_{k \in \mathcal{N}_i} \delta_{x_i}^{x_k}. \quad (3.45)$$

A chaque itération EM, la probabilité $P(x_i | \mathbf{y}, \mathbf{x}_{\mathcal{N}_i}, \boldsymbol{\theta})$ est estimée par ICM. L'optimisation des paramètres du MMG et du biais est réalisée itérativement plutôt que de façon synchronisée :

1. Le biais est d'abord estimé selon la méthode de Wells et al. (1996). On peut voir cette étape comme une itération EM d'optimisation du biais à MMG fixé :

$$b_i^{(t+1)} = \frac{[F\bar{\mathbf{r}}^{(t)}]_i}{[F(\Sigma^{(t)})^{-1} \mathbf{1}]_i}. \quad (3.46)$$

2. Le MRF est ensuite estimé à l'aide de plusieurs itérations de ICM

$$P^{(t+1)}(x_i = j | \mathbf{x}_{\mathcal{N}_i}) = \text{ICM}(g(y_i - b_i^{(t+1)} | \boldsymbol{\mu}_j^{(t)}, \boldsymbol{\sigma}_j^{(t)})). \quad (3.47)$$

3. On se retrouve enfin dans le cadre d'un MMG plus classique

$$\begin{aligned} Z_{i,j}^{(t)} &= P(X_i = j | y_i, \boldsymbol{\mu}^{(t)}, \boldsymbol{\sigma}^{(t)}, \mathbf{b}^{(t+1)}) \\ &\propto g(y_i - b_i^{(t+1)} | \mu_j^{(t)}, \sigma_j^{(t)}) P^{(t+1)}(j | \mathbf{x}_{\mathcal{N}_i}), \end{aligned} \quad (3.48)$$

$$\mu_j^{(t+1)} = \frac{\sum_{i \in \mathcal{I}} Z_{i,j}^{(t+1)} (y_i - b_i^{(t+1)})}{\sum_{i \in \mathcal{I}} Z_{i,j}^{(t+1)}}, \quad (3.49)$$

$$(\sigma_j^{(t+1)})^2 = \frac{\sum_{i \in \mathcal{I}} Z_{i,j}^{(t+1)} (y_i - b_i^{(t+1)} - \mu_j^{(t+1)})^2}{\sum_{i \in \mathcal{I}} Z_{i,j}^{(t+1)}}. \quad (3.50)$$

3.11 Autres approches

En raison de l'activité foisonnante dans ce domaine de recherche, il est impossible de réaliser une description exhaustive de la variété de méthodes existantes pour segmenter

les tissus cérébraux. Nous n'aborderons, par exemple, pas ici les méthodes de segmentation dites « multi-atlas », basées sur le recalage d'un grand nombre de segmentations vers l'IRM cible et la fusion optimale de leurs *labels* (Rohlfing et al., 2004; Warfield et al., 2004), ni celles s'appuyant sur la déformation de maillages (Chupin et al., 2007; Patenaude et al., 2011; Van Leemput et al., 2009).

Notons tout de même que plusieurs méthodes ont été proposées pour s'attaquer au problème posé par le volume partiel. Ruan et al. (2000) ont proposé d'ajouter des classes de volume partiel à un MMG, passant d'un modèle à trois classes (MB, MG, LCR) à un modèle à cinq classes (ajout des classes MB/MG et MG/LCR). Van Leemput et al. (2003) ont proposé de détecter les régions où l'effet du volume partiel est probable avec une étape de sous-échantillonnage effectuée à la suite d'une première classification par MMG plus classique, générant ainsi une carte (moins résolue) de l'effet de volume partiel permettant d'adapter ensuite localement le processus de classification. Cardoso et al. (2011) ont proposé une méthode associant ces deux approches en générant pour chaque IRM cible une carte de probabilité de l'effet du volume partiel spécifique du patient utilisée comme *a priori* pour un MMG avec des classes de volume partiel.

L'inconvénient des méthodes de segmentation basées sur un MMG est qu'elles n'incluent pas de contraintes topologiques fortes. C'est pourquoi Mangin et al. (1995a,b) ont proposé d'utiliser plutôt des opérations morphomathématiques qui conservent la topologie pour segmenter les tissus par ce qu'on pourrait décrire comme un contour actif discret. Bazin et Pham (2007, 2008) ont proposé d'utiliser un atlas topologique pour initialiser une telle segmentation.

Conclusion

*La segmentation des tissus cérébraux est une étape incontournable de la plupart des algorithmes de morphométrie puisqu'elle permet de catégoriser les observations de l'image, ce qui représente le premier palier vers l'obtention de données quantitatives. Ce domaine de recherche foisonnant a donné naissance à un grand nombre d'approches populaires et robustes, dont beaucoup sont basées sur la modélisation de la distribution du signal IRM par un **mélange gaussien**, éventuellement associé à des modèles de régularisation spatiale et de biais d'intensité. Un des principaux défis est alors l'estimation optimale des paramètres du modèle qui peut être réalisée par **espérance-maximisation**. Toutefois, la variabilité de la distribution du signal dans les tissus peut ne pas être totalement saisie par de tels modèles et il est alors intéressant d'adjoindre un *a priori* sur la morphologie du cerveau. Cela peut être réalisé par la mise en registre des IRMs avec un atlas anatomique. Ce domaine de recherche et les méthodes qui en résultent seront présentées au **chapitre 4** de ce manuscrit.*

Chapitre 4

Recalage d'images

Le recalage d'images est un domaine important en imagerie biomédicale, que ce soit pour comparer des individus, étudier les variations longitudinales ou mettre en registre des données d'imagerie multimodales. Dans le cadre de la segmentation avec a priori non-stationnaire, le recalage du sujet vers le template (on parle de normalisation) ou du template vers le sujet est une étape inévitable. Dans de très nombreux cas, c'est une étape fondamentale qui assure l'automatisme de la méthode, et sa qualité influence très fortement le résultat de la segmentation. Les recalages manuels ou semi-automatiques – par sélection de points de repère – utilisés aux débuts de l'analyse d'images ont laissé place à des méthodes automatiques sophistiquées permettant d'estimer en un temps toujours plus court des transformations complexes.

4.1 Formulation du problème

Les problèmes de **recalage** se formulent comme des problèmes d'**optimisation numérique**. Soient \mathcal{I}_R et \mathcal{I}_M les espaces de deux images R et M (en général, des sous-ensembles de \mathbb{R}^2 ou \mathbb{R}^3), il s'agit de déterminer la transformation spatiale $\hat{T} : \mathcal{I}_M \rightarrow \mathcal{I}_R$, issue d'un espace de transformations \mathcal{T} , qui maximise un critère de similarité f entre R , qui est fixe, et M , qui est transformée :

$$\hat{T} = \max_{T \in \mathcal{T}} f(R, T(M)) \quad (4.1)$$

La transformation est donc en théorie entièrement caractérisée par le critère f et l'ensemble \mathcal{T} . En pratique, lorsqu'elle est estimée automatiquement, elle dépend également du système d'optimisation choisi. En effet, les critères classiquement utilisés sont non-linéaires et les systèmes d'**optimisation globale**, qui assurent de trouver l'optimum global de la fonction cible, ont un coût de calcul extrêmement élevé. En pratique, on

utilise le plus souvent des **optimiseurs locaux**, qui assurent de trouver un optimum local, associés à un cadre multi-résolution afin d'éviter les optimaux non-globaux.

4.2 Critères de similarité

La plupart des critères de similarité sont calculés sur un ensemble de points d'estimation, souvent le centre des voxels de l'image fixe. On note \mathcal{X} cet ensemble d'estimation et $|\mathcal{X}|$ son cardinal. Dans les faits, on restreint souvent cet ensemble aux points tels que $T^{-1}(x) \in \mathcal{I}_M$, c'est-à-dire qu'ils tombent dans le champ de vue de M . Il est donc dépendant de la transformation T courante. Dans les formulations qui vont suivre, on supposera M recalée et ré-échantillonnée dans l'espace \mathcal{I}_R .

Le critère de similarité le plus basique, mais également le moins coûteux, dépend de la différence en tout point entre les intensités des deux images. On peut le trouver sous plusieurs formes :

- la **somme absolue des différences (SAD)**

$$f(R, M) = \sum_{x \in \mathcal{X}} |R(x) - M(x)|; \quad (4.2)$$

- la **somme des carrés des différences (SCD)**

$$f(R, M) = \sum_{x \in \mathcal{X}} (R(x) - M(x))^2; \quad (4.3)$$

- la **moyenne des carrés des différences (MCD)**

$$f(R, M) = \frac{1}{|\mathcal{X}|} \sum_{x \in \mathcal{X}} (R(x) - M(x))^2. \quad (4.4)$$

Les deuxième et troisième formes possèdent l'avantage d'être deux fois différentiables, ce qui présente un intérêt, on le verra, lors du choix de la méthode d'optimisation. La troisième est de plus normalisée par le cardinal de l'ensemble d'estimation qui peut varier d'une itération à l'autre. Parmi les méthodes utilisant les différences comme critère de similarité, citons [Unser et al. \(1993c\)](#), [Thevenaz et al. \(1995\)](#), [Collins et al. \(1996\)](#) et [Vercauteren et al. \(2009\)](#).

Deux inconvénients majeurs accompagnent ces deux méthodes : elles nécessitent que les images aient des contrastes et des intensités similaires et elles sont extrêmement sensibles aux valeurs aberrantes, conduisant parfois à privilégier des transformations qualitativement sous-optimales. Un critère de similarité plus raffiné est le **coefficient de corrélation (CC)**, qui mesure la relation linéaire qui existe entre les intensités des deux images :

$$CC(R, M) = \frac{\text{cov}(R, M)^2}{\text{var}(R)\text{var}(M)} \quad (4.5)$$

où

$$\text{cov}(R, M) = \frac{1}{|\mathcal{X}|} \sum_{x \in \mathcal{X}} (R(x) - \bar{R})(M(x) - \bar{M}) \quad (4.6)$$

et

$$\text{var}(R) = \frac{1}{|\mathcal{X}|} \sum_{x \in \mathcal{X}} (R(x) - \bar{R})^2, \quad (4.7)$$

\bar{R} étant la moyenne de R calculée sur l'ensemble d'estimation \mathcal{X} . Ce critère présente l'avantage d'être indépendant des dynamiques des images et d'être également applicable à des données anticorrélées, *i.e.* dont les contrastes sont inversés. Cette métrique est très largement utilisée pour les recalages inter- ou intra-modalité (Bajcsy et Kovačič, 1989; Avants et al., 2008).

Le recalage d'images issues de modalités différentes, telles que la TEP et l'IRM, a poussé au développement de nouvelles métriques qui n'infèrent pas une relation linéaire entre les intensités. La plus populaire est l'information mutuelle (IM), issue de l'arsenal de la théorie de l'information. Elle appartient plus largement à une famille de critères basés sur l'entropie de l'histogramme conjoint normalisé (HCN)

$$p_{R,M} = \frac{h_{R,M}}{|\mathcal{X}|} \quad (4.8)$$

comprenant $|\mathcal{L}|$ et $|\mathcal{K}|$ classes de taille Δ_R et Δ_M . L'idée générale étant qu'en cas d'alignement parfait, les plages d'intensités correspondantes dans les deux images se retrouvent groupées dans l'histogramme conjoint, et que toute autre déformation ne pourrait qu'augmenter la dispersion de ce dernier. Citons entre autres critères :

- les **moments de l'histogramme conjoint (MHCs)**, introduits par Hill et al. (1994) dans le contexte du recalage d'images, se formulent pour tout ordre n

$$T_n(R, M) = \sum_{\lambda \in \mathcal{L}} \sum_{\kappa \in \mathcal{K}} p_{R,M}(\lambda, \kappa)^n ; \quad (4.9)$$

- l'**entropie conjointe (EC)**, introduite comme critère pour le recalage d'images par Collignon et al. (1995b)

$$H(R, M) = - \sum_{\lambda \in \mathcal{L}} \sum_{\kappa \in \mathcal{K}} p_{R,M}(\lambda, \kappa) \log p_{R,M}(\lambda, \kappa) ; \quad (4.10)$$

- l'**information mutuelle** (Collignon et al., 1995a; Viola et Wells, W.M., 1995) qui normalise l'EC par l'entropie de chaque histogramme marginal

$$IM(R, M) = \sum_{\lambda \in \mathcal{L}} \sum_{\kappa \in \mathcal{K}} p_{R,M}(\lambda, \kappa) \log \frac{p_{R,M}(\lambda, \kappa)}{p_R(\lambda)p_M(\kappa)}, \quad (4.11)$$

que l'on peut encore écrire $IM(R, M) = H(R) + H(M) - H(R, M)$, où $H(M)$ et $H(R)$ correspondent à l'entropie des histogrammes marginaux de R et M ;

- l'**information mutuelle normalisée (IMN)** (Studholme et al., 1999) qui vise à supprimer la dépendance entre l'IM et le champ de vue des images. En effet, \mathcal{X} est dépendant de la transformation T appliquée à M . Les auteurs proposent donc d'utiliser

$$IMN(R, M) = \frac{H(M) + H(N)}{H(M, N)} ; \quad (4.12)$$

- le **coefficient de corrélation entropique (CCE)** (Maes et al., 1997)

$$CCE(R, M) = \frac{2MI(R, M)}{H(R) + H(M)} \quad (4.13)$$

Notons également, sans entrer dans les détails, l'existence de deux autres métriques visant à généraliser le CC. Leur but est de quantifier la prédictivité des intensités de l'image M à partir des intensités de l'image R . Il s'agit du **critère de Woods** (Woods et al., 1993) et du **rapport de corrélation (RC)** (Roche et al., 1998), le lien formel entre ces deux critères ayant été réalisé par Roche et al.. Ces métriques ont la particularité d'être asymétriques, *i.e.* $f(R, M) \neq f(M, R)$.

4.3 Classes de transformation

La transformation optimale \hat{T} est évidemment contrainte par son type, c'est-à-dire l'ensemble \mathcal{T} duquel elle émane. On sépare habituellement les transformations en deux grandes classes : les applications **affines** et **non-linéaires** (Figure 4.1).

Transformations affines

En dimension finie, les transformations affines sont constituées de toutes les transformations qui peuvent s'écrire comme la composition d'une **translation** et d'une application **linéaire**, cette dernière pouvant s'écrire sous forme matricielle $T : \mathbf{x} \mapsto A\mathbf{x}$. Une autre définition d'une transformation affine est de s'écrire sous forme matricielle en coordonnées homogènes. Dans ce système de coordonnées, le point $\mathbf{x} = (x, y, z)^\top$ s'écrit $\bar{\mathbf{x}} = (x, y, z, 1)^\top$, et la transformation affine peut s'écrire $T : \bar{\mathbf{x}} \mapsto A\bar{\mathbf{x}}$.

Des contraintes supplémentaires permettent de définir des sous-types additionnels de transformations affines :

- La transformation la plus simple est dite **rigide** ou **isométrique** car elle conserve les distances. En trois dimensions, elle est définie par 6 paramètres : 3 translations et 3 rotations.

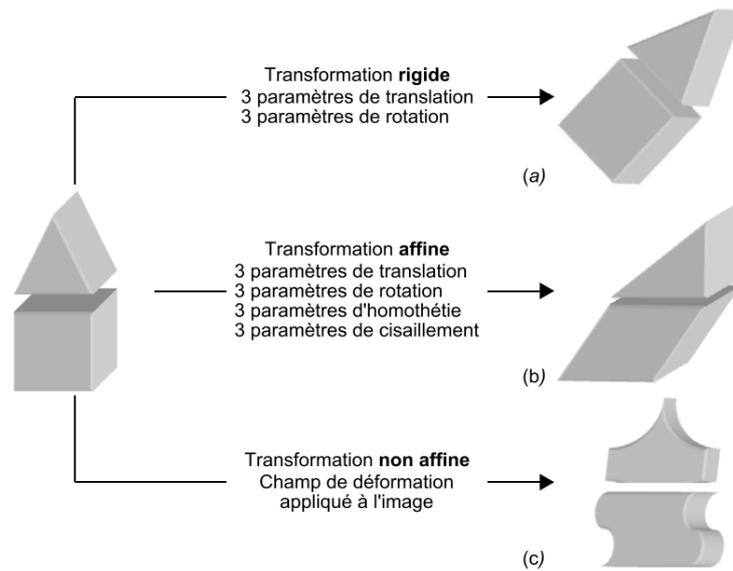


FIGURE 4.1 – Effet d’une transformation rigide (a), affine (b) et non-linéaire (c) sur un objet 3D.

- En ajoutant 3 paramètres de multiplication des distances, on obtient une **similitude**. Dans ce cas, les rapports des distances et les angles sont conservés.
- Les transformations **affines** quelconques sont caractérisées par 3 paramètres supplémentaires dits de *cisaillement*. Dans ce dernier cas, seul le parallélisme est conservé.

L’écriture matricielle de différents sous-types de transformations est spécifiée **Tableau 4.1**. Les cas plus complexes sont obtenus par composition (ou produit) de ces différentes transformations (ou matrices) de base. Notons que sans contrainte supplémentaire, ces transformations incluent également des **réflexions** (ou **transformations de Householder**).

translation	rotation autour de x	homothétie	affine quelconque
$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & t_x \\ 0 & 1 & 0 & t_y \\ 0 & 0 & 1 & t_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\theta) & -\sin(\theta) & 0 \\ 0 & \sin(\theta) & \cos(\theta) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} s_x & 0 & 0 & 0 \\ 0 & s_y & 0 & 0 \\ 0 & 0 & s_z & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & t_x \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & t_y \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & t_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$

TABEAU 4.1 – Différents cas particuliers de transformations linéaires

Une transformation affine est inversible si et seulement si son **déterminant** est non-nul. Dans ce cas, c’est un **isomorphisme** (elle est bijective), et même un **difféomorphisme** (elle est différentiable, tout comme son inverse).

Transformations non-linéaires

Toute transformation qui ne respecte pas au moins les caractéristiques d'une transformation affine est dite **non-affine**, ou **non-linéaire** par abus de langage. Plusieurs particularités permettent de les classifier. Elles peuvent être définies comme des **déformations locales** qui s'ajoutent à la transformation-identité et sont définies sur \mathcal{I}_R ($T : x \mapsto x + d(x)$) ou définies plus largement comme une **transformation globale**. On fait également la différence entre les modèles permettant de **petites déformations** ou de **grandes déformations**. La transformation (ou le champ de déformation) peut également être encodée par un nombre fini de paramètres – par exemple à l'aide d'un ensemble de fonctions de bases, on parle de modèle **paramétrique** – ou posséder une valeur en chaque voxel \mathcal{I}_M , on parle alors de modèle **libre**. Pour chacune de ces approches, une caractéristique supplémentaire est celle de leur **inversibilité**, c'est-à-dire de l'existence pour une transformation T de son inverse T^{-1} telle que $T \circ T^{-1} = \text{Id}$. L'existence d'une telle fonction réciproque assure qu'à chaque point de l'espace de départ est associé un unique point de l'espace d'arrivée, et *vice versa*. En particulier, si T et T^{-1} sont toutes deux **différentiables**, on parle de **difféomorphisme**.

Le caractère lisse et régulier de la transformation peut être intrinsèque au modèle – c'est le cas de certains modèles paramétriques (Mattes et al., 2003) – et/ou encodé au sein de la fonction objective du schéma d'optimisation sous la forme d'un **terme de pénalisation** (Rueckert et al., 1999). Les transformations libres reposent souvent sur un modèle issu de la mécanique des milieux continus à travers les équations de Navier (déformations plastiques) (Bajcsy et Kovačič, 1989) et de Navier-Stokes (fluides newtoniens) (Christensen et al., 1996), ou de la physique des champs et en particulier des flux optiques (Thirion, 1998). Les équations de Navier sont utilisées pour modéliser de petites déformations, et la régularisation dépend de caractéristiques géométriques du champ de déformation, ce qui pénalise les grandes déformations. Les équations de Navier-Stokes sont, quant à elles, utilisées pour modéliser les grandes déformations. Elles incluent une composante temporelle pour le cheminement dynamique des points de l'image M vers l'état R , et la régularisation se fait sur la géométrie du **champ de vélocité**. Ce champ de vélocité peut lui-même être paramétrique (Ashburner, 2007) ou non (Avants et al., 2008).

4.4 Consistance inverse et symétrie

Le recalage est un problème théoriquement symétrique : dans le cas des transformations inversibles, on s'attend à ce que le choix des images fixe R et libre M n'influence pas le résultat. Or, cette symétrie théorique n'est pas obligatoirement respectée par les algorithmes de recalage, la formulation de la fonction objective $f(R, T(M))$ étant intrinsèquement différente de la forme inverse $f(T^{-1}(R), M)$. Cachier et Rey (2000) listent

trois causes possibles à l'asymétrie d'un algorithme de recalage :

1. fonction objective sans consistance inverse :

$$\exists (R, M, T_1, T_2) \text{ t.q. } \begin{cases} f(R, T_1(M)) < f(R, T_2(M)) \\ f(M, T_1^{-1}(R)) \geq f(M, T_2^{-1}(R)) \end{cases} ; \quad (4.14)$$

2. espace de transformation non-stable :

$$\exists \mathcal{T}, T \in \mathcal{T} \text{ t.q. } T^{-1} \notin \mathcal{T} ; \quad (4.15)$$

3. minimums locaux différents : dans le cas où l'algorithme n'assure pas la détection d'un optimum global, les optimums direct et inverse peuvent être des optimums locaux différents.

La deuxième cause est intrinsèque à la plupart des transformations paramétriques, en particulier lorsqu'elles sont paramétrisées par des splines. La troisième est systématiquement un artefact d'optimisation. Les procédés de symétrisation s'attachent donc habituellement à supprimer la première cause qui implique la fonction objective.

La première façon de symétriser le processus de recalage est d'intégrer un critère à **consistance inverse** (Christensen, 1999; Christensen et Johnson, 2001). Il s'agit d'estimer simultanément deux transformations $T_{R \rightarrow M}$ et $T_{M \rightarrow R}$ et de pénaliser les différences entre $T_{R \rightarrow M}$ et $T_{M \rightarrow R}^{-1}$ et entre $T_{R \rightarrow M}^{-1}$ et $T_{M \rightarrow R}$. Le recalage n'est cependant pas entièrement symétrique : supposons que les sorties soient nommées h et g , une inversion des images d'entrées R et M résultera en une inversion des sorties ; de plus $T_{R \rightarrow M} \neq T_{M \rightarrow R}^{-1}$. Cachier et Rey (2000) proposent de symétriser analytiquement les énergies de similarité et de régularisation, un simple changement de variable permettant d'éviter le recours à une inversion explicite de la transformation. Avants et al. (2006, 2008) utilisent les caractéristiques temporelles d'un modèle difféomorphique dynamique pour assurer la symétrie de la transformation. La transformation finale ainsi que son inverse se trouvent en pratique être la concaténation de deux difféomorphismes inverses transformant chacune des images vers un espace intermédiaire théorique situé à mi-distance temporelle des deux images. Cette idée d'espace intermédiaire a également été appliquée, de façon différente, au recalage affine (Reuter et al., 2010) et non-linéaire (Aganj et al., 2015).

4.5 Optimisation

Dans le cas de transformations paramétriques, la plupart des méthodes de recalage reposent sur des algorithmes classiquement dédiés à l'optimisation de fonctions multi-paramétriques non-linéaires. Ces algorithmes assurent donc en général une convergence vers un de leurs optimums locaux. On peut les catégoriser en trois grandes familles :

1. les algorithmes **heuristiques** qui n'exigent pas de la fonction objective qu'elle soit différentiable ;

2. les algorithmes à **direction de descente** qui se déplacent de point en point, à partir d'une valeur initiale, et améliorent itérativement la fonction objective en sélectionnant d'abord une direction, souvent basée sur la valeur locale du gradient, puis une amplitude de déplacement ;
3. les algorithmes à **régions de confiance** qui se déplacent de point en point et qui, à chaque itération, approximent localement la fonction objective par un modèle simple pour y appliquer un schéma d'optimisation linéaire.

On sépare en outre les optimisations sans et avec contrainte sur le domaine de l'optimum.

On note f la fonction objective définie sur \mathbb{R}^d et \mathbf{x}_k l'estimation de l'optimum à une itération donnée. Lorsque f est \mathcal{D}^1 (continue et différentiable) ou \mathcal{C}^1 (de dérivée continue), on note \mathbf{g} le gradient de f , exprimé en notation matricielle comme le vecteur des dérivées partielles de premier ordre :

$$\mathbf{g}(\mathbf{x}) = \left(\frac{\partial f}{\partial x_i}(\mathbf{x}) \right)_{1 \leq i \leq d} . \quad (4.16)$$

Lorsque f est \mathcal{D}^2 , le hessien de f est noté H , exprimé comme la matrice des dérivées partielles de second ordre :

$$H(\mathbf{x}) = \left(\frac{\partial^2 f}{\partial x_i \partial x_j}(\mathbf{x}) \right)_{1 \leq i, j \leq d} . \quad (4.17)$$

Dans le cas où f est \mathcal{C}^2 , c'est-à-dire que les dérivées secondes de f sont continues, alors pour tout \mathbf{x} , $H(\mathbf{x})$ est une matrice symétrique.

La liste ci-après énumère un ensemble non-exhaustif de méthodes d'optimisation, de celles ayant le plus de contraintes sur la différentiabilité de la fonction objective à celles en ayant le moins.

Newton

La méthode de Newton repose sur le fait que dans le cas où f est une fonction quadratique, *i.e.* un polynôme homogène du second degré, alors les optimums peuvent être obtenus analytiquement. Prenons le cas où f est univariée et supposons que nous sommes en un point x_0 : on cherche le déplacement u tel que $x = x_0 + u$ soit un optimum de f . Alors par développement de Taylor :

$$f(x_0 + u) = f(x_0) + f'(x_0)u + \frac{1}{2}f''(x_0)u^2 . \quad (4.18)$$

$x_0 + u$ est un optimum si et seulement si la dérivée de f en ce point est nulle :

$$0 = f'(x_0 + u) = f'(x_0) + f''(x_0)u , \quad (4.19)$$

d'où

$$u = -\frac{f'(x_0)}{f''(x_0)}. \quad (4.20)$$

Dans le cas multivarié, cela se généralise en

$$\mathbf{u} = -H(\mathbf{x}_0)^{-1}\mathbf{g}(\mathbf{x}_0). \quad (4.21)$$

Pour l'appliquer à une fonction non-quadratique, on choisit un point de départ x_0 et on se déplace d'optimum théorique en optimum théorique selon l'équation 4.21 :

$$\mathbf{x}_{n+1} = \mathbf{x}_n - H(\mathbf{x}_n)^{-1}\mathbf{g}(\mathbf{x}_n). \quad (4.22)$$

Lorsqu'elle peut s'appliquer, la méthode de Newton converge extrêmement rapidement (en une unique itération dans le cas d'une fonction quadratique univariée). Cependant, l'approximation réalisée est souvent trop forte, ce qui peut pousser l'algorithme à diverger de l'optimum. Une solution est de transformer la méthode de Newton, qui est non-paramétrique, en une méthode à direction de descente. $H(\mathbf{x}_n)^{-1}\mathbf{g}(\mathbf{x}_n)$ est alors uniquement utilisée pour sélectionner la direction de déplacement, l'amplitude étant choisie selon d'autres critères : on parle alors de **méthode de Newton relâchée**, dont l'itération s'écrit

$$\mathbf{x}_{n+1} = \mathbf{x}_n - \alpha_n H(\mathbf{x}_n)^{-1}\mathbf{g}(\mathbf{x}_n). \quad (4.23)$$

Le choix de α_n peut être réalisé selon plusieurs méthodes classiquement utilisées en optimisation par direction de descente (voir section [Recherche linéaire et conditions de Wolfe](#), ci-après)

Un deuxième inconvénient de la méthode de Newton est qu'elle nécessite de calculer à chaque itération la matrice hessienne, de taille $d!$ (*i.e.* factorielle de d , lorsqu'elle est symétrique) ou d^2 . Les méthodes de **quasi-Newton** sont un ensemble de méthodes qui proposent d'appliquer les équations 4.22 et 4.23 avec une approximation de $H(\mathbf{x}_n)$, de $H(\mathbf{x}_n)^{-1}$ ou de $H(\mathbf{x}_n)^{-1}\mathbf{g}(\mathbf{x}_n)$.

Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno

L'algorithme de Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno (BFGS) ([Broyden, 1970](#); [Fletcher, 1970](#); [Goldfarb, 1970](#); [Shanno, 1970](#)) est à la fois une méthode de quasi-Newton et une méthode à direction de descente. Une approximation B_n de $H(\mathbf{x}_n)$ est obtenue à chaque itération, et un paramètre α_n modulant l'amplitude de descente est estimé :

$$\mathbf{x}_{n+1} = \mathbf{x}_n - \alpha_n B_n^{-1}\mathbf{g}(\mathbf{x}_n). \quad (4.24)$$

B_{n+1} est obtenue à partir de l'itération précédente B_n en lui ajoutant deux matrices dépendant du pas de descente $u_n = -\alpha_n B_n^{-1}\mathbf{g}(\mathbf{x}_n)$ et de la différence des gradients

$d_n = \mathbf{g}(\mathbf{x}_{n+1}) - \mathbf{g}(\mathbf{x}_n)$:

$$B_{n+1} = B_n + \frac{d_n d_n^\top}{d_n^\top u_n} + \frac{B_n u_n u_n^\top B_n}{u_n^\top B_n u_n} . \quad (4.25)$$

L'inconvénient de l'utilisation de la matrice hessienne n'est pas seulement son coût de calcul, mais aussi sa taille, en particulier pour des problèmes de grande dimension. Des variantes du BFGS, visant à baisser son empreinte mémoire, existent : on parle de *limited memory* BFGS (L-BFGS) (Liu et Nocedal, 1989). Dans ce cas, c'est la direction de descente $H(\mathbf{x}_n)^{-1} \mathbf{g}(\mathbf{x}_n)$ qui est approximée à partir des m derniers u_n et d_n .

Descente du gradient

La méthode du gradient nécessite de f qu'elle soit \mathcal{D}^1 . Il s'agit également d'une méthode par direction de descente pour laquelle cette dernière est toujours donnée par l'opposée du gradient $-\mathbf{g}(\mathbf{x}_n)$ (dans le cas d'une minimisation). Elle repose sur le fait qu'il existe au moins une suite (α_n) qui assure la convergence de l'algorithme vers un minimum local de f . Une itération de cette méthode se formule :

$$\mathbf{x}_{n+1} = \mathbf{x}_n - \alpha_n \mathbf{g}(\mathbf{x}_n) . \quad (4.26)$$

Si pour un α_n assez petit la convergence est assurée, cette méthode présente l'inconvénient de posséder une convergence assez lente pour certains problèmes, notamment ceux dont la fonction objective contient une vallée forçant l'algorithme à converger de façon non-directe vers la solution.

Recherche linéaire et conditions de Wolfe

Dans le cadre des méthodes à direction de descente, la meilleure optimisation se réalise en sélectionnant, à chaque itération, le coefficient $\hat{\alpha}_n$ qui minimise (ou maximise) la fonction objective le long de la direction de descente :

$$\hat{\alpha}_n = \min_{\alpha} f(\mathbf{x}_n + \alpha \mathbf{p}_n) , \quad (4.27)$$

où \mathbf{p}_n est la direction de descente à l'itération n . L'optimum parfait n'est pas, en pratique, trouvable à faible coût et on choisit en général un coefficient qui minimise « suffisamment » la fonction objective. La méthode la plus simple est de choisir une valeur fixe assez faible pour que l'approximation linéaire ou quadratique tienne. On s'assure ainsi de ne pas diverger de l'optimum mais en pratique, cette valeur doit être adaptée à chaque problème et entraîne une convergence lente.

Deux problèmes différents apparaissent donc : une amplitude de descente trop grande risque de « dépasser » l'optimum, tandis qu'une amplitude trop faible entraîne un surcoût

computationnel. Une série (α_n) qui convergerait vers 0 pourrait même entraîner une non-convergence de l'algorithme d'optimisation.

Dans un cas idéal, l'amplitude de déplacement choisie permettrait de se placer à la frontière du voisinage au sein duquel l'approximation réalisée (linéaire ou quadratique) est acceptable. Wolfe (1969, 1971) proposa deux conditions pour se prononcer sur l'adéquation d'une amplitude de descente, ajustées par deux paramètres $0 < c_1 < c_2 < 1$. Soit \mathbf{p}_n la direction de descente choisie.

1. la **condition d'Armijo** assure que le gain effectif sur f est proche du gain prédit par le gradient dans la direction \mathbf{p}_n . Elle permet d'éviter une amplitude trop grande et s'exprime :

$$f(\mathbf{x}_n + \alpha_n \mathbf{p}_n) \leq f(\mathbf{x}_n) + c_1 \alpha_n \mathbf{p}_n^\top \mathbf{g}(\mathbf{x}_n) \quad (4.28)$$

2. la **condition sur la courbure** assure que la prochaine direction de descente est suffisamment différente de l'actuelle. L'idée est qu'il n'est pas optimal de recalculer une direction de descente alors que l'actuelle assure toujours une amélioration de la fonction objective. Elle permet donc d'éviter une amplitude trop courte et s'exprime :

$$\mathbf{p}_n^\top \mathbf{g}(\mathbf{x}_n + \alpha_n \mathbf{p}_n) \geq c_2 \mathbf{p}_n^\top \mathbf{g}(\mathbf{x}_n) \quad (4.29)$$

Il existe ensuite un grand nombre d'heuristiques permettant de déterminer une amplitude de descente respectant ces conditions :

- le **retour sur trace d'Armijo** débute par une amplitude très grande et la diminue en la multipliant par un facteur inférieur à 1 (par exemple 1/2) jusqu'à ce que le critère Armijo soit respecté. Les trop petites amplitudes sont évitées par cette recherche décroissante. Elle peut cependant être peu efficace si l'initialisation est très éloignée de l'optimum.
- le **retour sur trace de Wolfe** débute de façon identique au retour sur trace d'Armijo mais fonctionne de façon récursive jusqu'à ce que les deux critères de Wolfe soient respectés. Un premier arrêt est réalisé dès qu'une des deux conditions de Wolfe est respectée. Si seul le critère d'Armijo est alors respecté, l'amplitude est augmentée jusqu'à ce que le critère de courbure soit respecté. Si seul le critère de courbure est respecté, l'amplitude continue à décroître.
- une **recherche parabolique** peut être intégrée aux deux approches précédentes. En plus de $f(\mathbf{x}_n)$ et $\mathbf{p}_n^\top \mathbf{g}(\mathbf{x}_n)$, à chaque itération de la recherche linéaire sont obtenus $f(\mathbf{x}_n + \alpha_k \mathbf{p}_n)$ (et $\mathbf{p}_n^\top \mathbf{g}(\mathbf{x}_n + \alpha_k \mathbf{p}_n)$ si le second critère de Wolfe est estimé). $h : \alpha \mapsto f(\mathbf{x}_n + \alpha \mathbf{p}_n)$ peut alors être approximée par un polynôme d'ordre inférieur à $k + 2$ (souvent cubique), et la nouvelle amplitude α_{k+1} est obtenue de telle sorte qu'elle optimise ce polynôme.

Powell

La méthode de [Powell \(1964\)](#) est un des algorithmes les plus populaires pour l'optimisation de fonctions multivariées parmi ceux ne nécessitant pas que f soit dérivable. Elle consiste à réaliser N recherches linéaires selon N directions de descentes $(\mathbf{p}_n^i)_{1 \leq i \leq N}$ (de norme 1) à partir d'un point \mathbf{x}_n . L'approximation de l'optimum est alors mise à jour par combinaison linéaire des optimums $\mathbf{x}_n + u_n^i \mathbf{p}_n^i$:

$$\mathbf{x}_{n+1} = \mathbf{x}_n + \sum_{i=1}^N u_n^i \mathbf{p}_n^i \quad (4.30)$$

La direction de recherche ayant le moins contribué au déplacement, *i.e.* de plus faible $\|u_n^i\|$, est remplacée par la nouvelle direction de norme 1 :

$$\mathbf{p}_{n+1} \propto \sum_{i=1}^N u_n^i \mathbf{p}_n^i \quad (4.31)$$

Le vecteur des directions de recherche est habituellement initialisé par la base orthonormée euclidienne. La recherche linéaire peut être réalisée à l'aide de n'importe quelle méthode d'optimisation univariée, bien qu'on se restreigne habituellement à celles ne nécessitant pas que $h : \alpha \mapsto f(\mathbf{x}_n + \alpha \mathbf{p}_n)$ soit dérivable. Un choix populaire est celui de la méthode de [Brent \(1971\)](#) qui combine interpolation linéaire, interpolation quadratique inverse et méthode de la bisection.

Conclusion

*La formulation très générique du problème de recalage a permis le développement de nombreux algorithmes permettant de répondre à la diversité des questions posées. Ainsi, on peut généralement caractériser une méthode de recalage par trois choix techniques majeurs : (1) un **critère de similarité** entre images, (2) un **modèle de transformation géométrique** et (3) un **algorithme d'optimisation**. Ces choix doivent être réalisés spécifiquement en fonction du problème à résoudre : recalage inter- ou intra-sujet, inter- ou intra-modalité, transformation simple ou complexe, temps de calcul acceptable, etc. Les éléments de contexte donnés ici éclaireront les choix techniques que nous avons réalisés à l'occasion de notre travail de thèse, que ce soit dans le cadre du traitement de données d'IRM, au [chapitre 6](#), ou de données d'histologie, au [chapitre 9](#), chez le primate non-humain.*

Deuxième partie

Analyse morphologique du cerveau de primate par IRM

Chapitre 5

Problématique de la morphométrie chez le Primate non-humain

Les primates non-humains représentent 0,1% des animaux utilisés pour la recherche scientifique. Pourtant, leur apport est non négligeable. Leur proximité phylogénétique avec l'Homme autorise l'étude de fonctions cognitives avancées, ce qui leur permet de jouer un rôle important dans la recherche fondamentale en neurosciences. Dans le cadre des maladies neurodégénératives, pour lesquelles la translation des thérapies de l'animal à l'Homme est très souvent infructueuse, l'utilisation des PNHs est primordiale. Le succès du transfert chez l'Homme de résultats obtenus en préclinique nécessite cependant de maximiser la similarité des procédures et des outils utilisés. Dans le cas du traitement d'images biomédicales, les applications précliniques sont les parents pauvres de la recherche et la plupart des méthodes développées pour l'Homme ne possèdent pas d'équivalent pour les Rongeurs et les PNHs. La plus petite taille de leur cerveau ainsi que les champs magnétiques utilisés rendent l'acquisition plus complexe et interdisent l'utilisation des séquences anatomiques standardisées en clinique. Le traitement et l'analyse des images sont alors plus compliqués, de par leurs plus faibles résolution et contraste.

5.1 Les Primates non-humains dans la recherche

L'étude de l'anatomie et de la physiologie animale afin de mieux comprendre le fonctionnement des organes du corps humain est ancienne. Bien avant la découverte de l'acide désoxyribonucléique (ADN), de son génome, et de leur rôle héréditaire (Avery et al., 1944; Hershey et Chase, 1952), avant même la théorie de l'évolution de Darwin (1859), Galien effectuait des dissections de singes macaques de Barbarie (*Macaca sylvanus*) et, devant la proximité anatomique de leurs organes, extrapolait ses résultats à l'Homme. Cependant, contrairement à ce que pouvait penser Galien, le fonctionnement des organes animaux

peut sensiblement différer de celui de leurs homologues humains. L'évolution génétique à partir d'ancêtres communs n'empêche pas les dérives dues à l'apparition de différentes mutations génétiques provoquant des différences localisées de l'ADN qui peuvent aller d'une simple base nucléique à l'apparition de gènes entièrement spécifiques d'une espèce. Dans le cadre du développement de thérapies, les modèles animaux sont généralement utilisés pour prédire l'effet, désirable ou indésirable, d'une drogue ou d'une chirurgie lorsqu'elle sera appliquée chez l'Homme. Le choix de l'animal modèle dépend en premier lieu de l'organe ciblé : le Porc est par exemple le modèle le plus courant pour développer et valider les techniques de chirurgie cardiaque. La constitution moléculaire et la morphologie du cerveau sont au contraire très spécifiques de l'espèce, et toutes les fonctions cérébrales de l'Homme ne sont pas apparues à la même période de l'évolution. Le choix de l'animal modèle dépend donc, dans le domaine des neurosciences, des fonctions cérébrales d'intérêt ainsi que des composants moléculaires impliqués. Un critère technique supplémentaire est celui du cycle de vie et de reproduction de l'espèce qui impacte très fortement le temps nécessaire aux études. Des modèles fonctionnellement très éloignés de l'Homme, tels que le ver de laboratoire (*Caenorhabditis elegans*) (Sengupta et Samuel, 2009) ou la mouche du vinaigre (*Drosophila melanogaster*) (Bellen et al., 2010), sont très utilisés en laboratoire. Les PNHs restent cependant indispensables pour l'étude à l'échelle cellulaire des fonctions cognitives dites supérieures (mémoire de travail, raisonnement, planification) (Roelfsema et Treue, 2014). L'enregistrement de l'activité électro-physiologique de neurones individuels est par exemple impossible dans la population générale chez l'Homme. Seuls certains patients épileptiques ayant reçu l'implantation d'électrodes dans le cadre d'une thérapie peuvent, sur la base du volontariat, être soumis à ce type d'expériences (Engel et al., 2005). La mise en pratique de telles expériences chez le Macaque a par exemple été utilisée pour l'étude des mécanismes cérébraux de l'attention sélective (Moran et Desimone, 1985). Mais c'est dans le cadre des maladies neurodégénératives, que ce soit pour l'étude de leurs mécanismes ou pour le développement et l'évaluation de thérapies, que l'apport des PNHs est le plus évident (Capitanio et Emborg, 2008). Ces maladies touchent plusieurs millions de personnes dans le monde : il est par exemple estimé que 4,7 millions de personnes souffraient de la MA aux États-Unis en 2010 (Herbert et al., 2013), maladie dont l'impact social est le plus important. Pourtant, aucun traitement efficace n'est pour le moment disponible, les thérapies actuelles permettant au mieux – dans le cas de la stimulation profonde pour la MP – une limitation temporaire des symptômes. Le taux d'attrition des essais cliniques est extrêmement élevé (voir sous-section 2.3.4), ce qui montre que le processus de filtrage des stratégies peu efficaces, censé être effectué au stade préclinique, n'est pas optimal.

5.2 Recherche translationnelle et maladies neurodégénératives

Les maladies liées à l'âge sont en général une spécificité humaine, et si quelques symptômes similaires peuvent être détectés chez certaines espèces, ils ne sont pas associés au phénotype complet des maladies observées chez l'Homme. Les pathologies amyloïdes, telles que celles rencontrées dans le cadre de la MA, sont par exemple complètement absentes des cerveaux de rongeurs en raison d'une différence de trois acides aminés dans la séquence du peptide $A\beta$ qui l'empêche de fibriller pour donner naissance aux plaques amyloïdes (Dyrks et al., 1993; Otvos et al., 1993). Une grande partie de la recherche préclinique consiste donc à comprendre les mécanismes moléculaires responsables de la maladie afin de générer des modèles fidèles au phénotype clinique, que ce soit par l'intermédiaire de lésions excitotoxiques (Dong et al., 2009) ou à travers l'intégration de gènes humains par génie génétique (Onos et al., 2016) ou transduction virale (Platt et al., 2013) (Figure 5.1). Aucun de ces modèles ne mime parfaitement la maladie et il est donc important de connaître les limites de chacun afin d'interpréter de façon adéquate les résultats obtenus (Jucker, 2010).

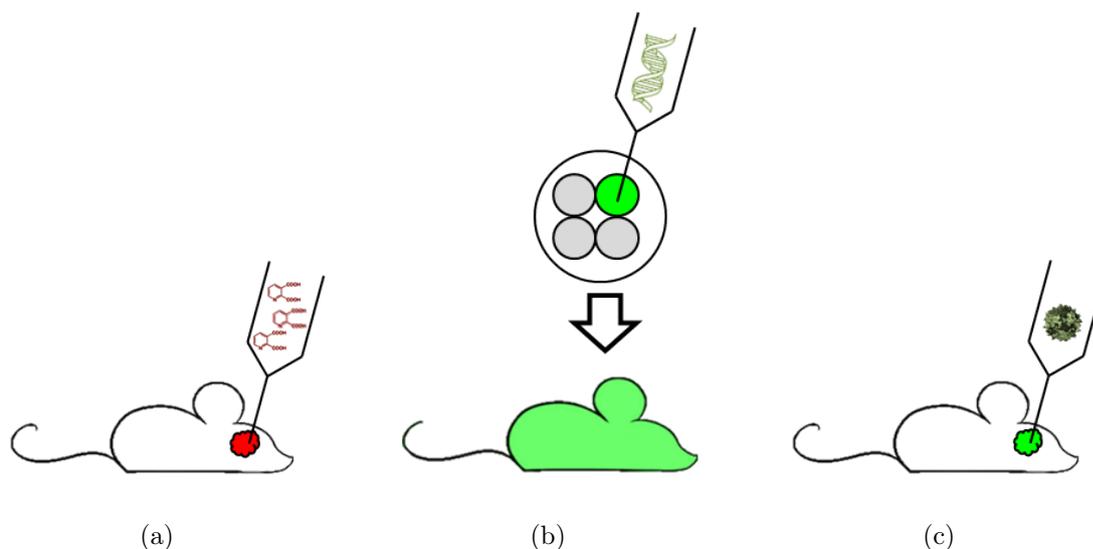


FIGURE 5.1 – Création de modèles animaux par lésion excitotocique (a), génie génétique (b) et transfection de vecteur viral (c).

En raison de leur proximité phylogénétique avec l'Homme, les PNHs permettent de pallier certaines faiblesses des modèles rongeurs. Si la création de modèles génétiques est en pratique impossible chez le Primate, les méthodes basées sur l'utilisation de lésions excitotoxiques ou de vecteurs viraux leur sont tout à fait applicables. De plus, certains symptômes des maladies étudiées, qui sont absolument absents des souris et rats sauvages, sont détectables chez certains PNHs. Dans le cas de la MA, grâce à une plus grande

homologie du gène de l'APP (Adroer et al., 1997), des dépôts amyloïdes vasculaires et cérébraux ont pu être détectés chez plusieurs espèces de grands singes âgés (Heuer et al., 2012; Gearing et al., 1994; Kimura et al., 2001; Gearing et al., 1997) ainsi que chez le Macaque (Sani et al., 2003), dont une des isoformes de l'APP est complètement identique à celle de l'Homme tandis les deux autres isoformes, plus communes, ne diffèrent que d'un et quatre acides aminés (Podlisny et al., 1991). La présence d'agrégats neurofibrillaires de la protéine Tau est par contre beaucoup plus rare : il en a été détecté uniquement chez une femelle chimpanzé âgée ayant subi un accident vasculaire cérébral (AVC) (Rosen et al., 2008), malgré une présence commune de la forme phosphorylée de Tau habituellement associée à ce type d'agrégats (Oikawa et al., 2010). Enfin, le microcèbe (*Microcebus murinus*), un petit lémurien, a la particularité de présenter de très forts dépôts de plaques amyloïdes après 10 ans (Mestre-Francés et al., 2000) associés à une atrophie cérébrale (Dhenain et al., 2000) ainsi qu'à un déclin cognitif concernant notamment la mémoire spatiale (Picq, 2007; Picq et al., 2012). Un avantage supplémentaire des PNHs les plus proches de l'Homme, comme le Macaque, est la plus grande ressemblance morphologique de leur cerveau. En particulier, ils présentent des circonvolutions cérébrales aux motifs proches (Figure 5.2) sur lesquels sont basés plusieurs des paramètres morphométriques présentés chapitre 2 : morphométrie des sillons, recalage entre surfaces corticales, etc.

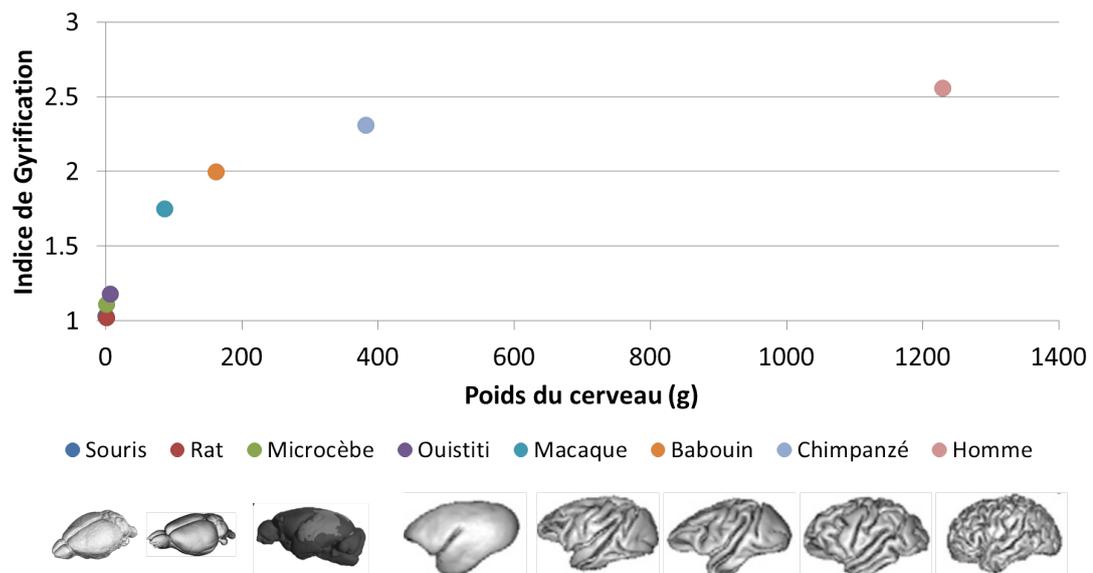


FIGURE 5.2 – Indice de gyrification, défini comme le rapport entre la surface visible du cerveau et sa surface totale, pour différentes espèces de rongeurs et primates (Rogers et al., 2010; Zilles et al., 2013; Sawiak et al., 2014). Les cerveaux donnés pour illustration ne sont pas tous à la même échelle.

L'étude de ces modèles animaux peut viser à comprendre la mécanistique moléculaire qui commande l'évolution de la maladie, à évaluer l'effet de nouvelles approches thérapeutiques ou à valider des outils diagnostiques ou thérapeutiques (modalités d'imagerie,

agents de contraste, biomarqueurs, *etc.*). L'adéquation entre le modèle et la question posée est primordiale, et les échecs translationnels sont souvent imputables à une mauvaise interprétation des résultats et/ou à un manque de recul sur les limites du modèle (Jucker, 2010). Les modèles « naturels » de maladies, qui ne nécessitent pas de manipulation particulière, sont donc plus simples à interpréter. Une des recommandations pour maximiser le succès de la translation des résultats de recherche précliniques vers la clinique est d'assurer la reproductibilité des mesures d'une espèce à une autre (Wehling, 2015). Dans le cas de la MA par exemple, les résultats de comportement chez l'animal sont variables et peu prédictifs des scores cliniques chez l'Homme. Les mesures d'atrophie cérébrale sont des biomarqueurs bien plus robustes de la progression de la maladie. Si de nombreuses méthodes automatiques permettent de quantifier avec précision l'évolution des atrophies corticales et hippocampiques chez l'Homme (Frisoni et al., 2007; Chupin et al., 2009a; Dickerson et al., 2009; Reiner et al., 2012), leur adaptation pour les animaux de laboratoire sont généralement absentes. Cela est principalement dû à la grande différence de taille qui existe entre leur cerveau et celui de l'Homme. Par exemple, dans le cas du Macaque, la meilleure résolution permise par l'IRM haut champ ne permet pas de compenser le rapport 20 entre la taille des deux cerveaux (Figure 5.3), ce qui crée plus de volume partiel. En outre, les structures sous-corticales occupent une partie plus grande du volume de l'encéphale que chez l'Homme, tandis que celle de la matière blanche est bien plus réduite. Toutes ces différences morphologiques compliquent la segmentation de ce type d'images.

5.3 Morphométrie automatique chez le Primate non-humain

Les algorithmes de morphométrie applicables aux images 3D du cerveau humain sont nombreux et leur utilisation ne fait que croître. Bien que moins fournie que chez l'Homme, la littérature chez le PNH n'est pas vide pour autant. La première segmentation automatique des tissus cérébraux dans des IRMs de PNHs a été réalisée par Andersen et al. (1999) à l'aide d'un MMG à trois classes dont les paramètres ont été initialisés à partir d'un sous-ensemble de voxels manuellement segmentés puis mis à jour itérativement au sein d'un schéma pseudo-EM. Cet algorithme a été utilisé pour étudier différents volumes cérébraux (cerveau, MB, MG, LCR) chez des macaques (*Macaca mulatta*) âgés de 5 à 27 ans à partir d'IRMs multispectrales (pondération T_1 , T_2 et densité de protons). Il a fallu attendre Rogers et al. (2007), qui ont étudié l'héritabilité du volume cérébral global (par segmentation automatique) et local (par VBM) au sein d'une colonie de babouins (*Papio hamadryas*), pour observer de nouvelles mesures automatiques de volumétrie chez un PNH. Wisco et al. (2008) ont ensuite mené une étude à l'objectif similaire à celui de Andersen et al. (1999) au cours de laquelle les trois classes principales de tissus ont été segmentées à l'aide d'un MMG et les structures sous-corticales ont été segmentées par recalage d'atlas. Les outils de segmentation de *Morphologist* (Mangin et al., 2004a), associés à des traitements *ad hoc*, ont été appliqués à différentes espèces de primates (Ouititi,

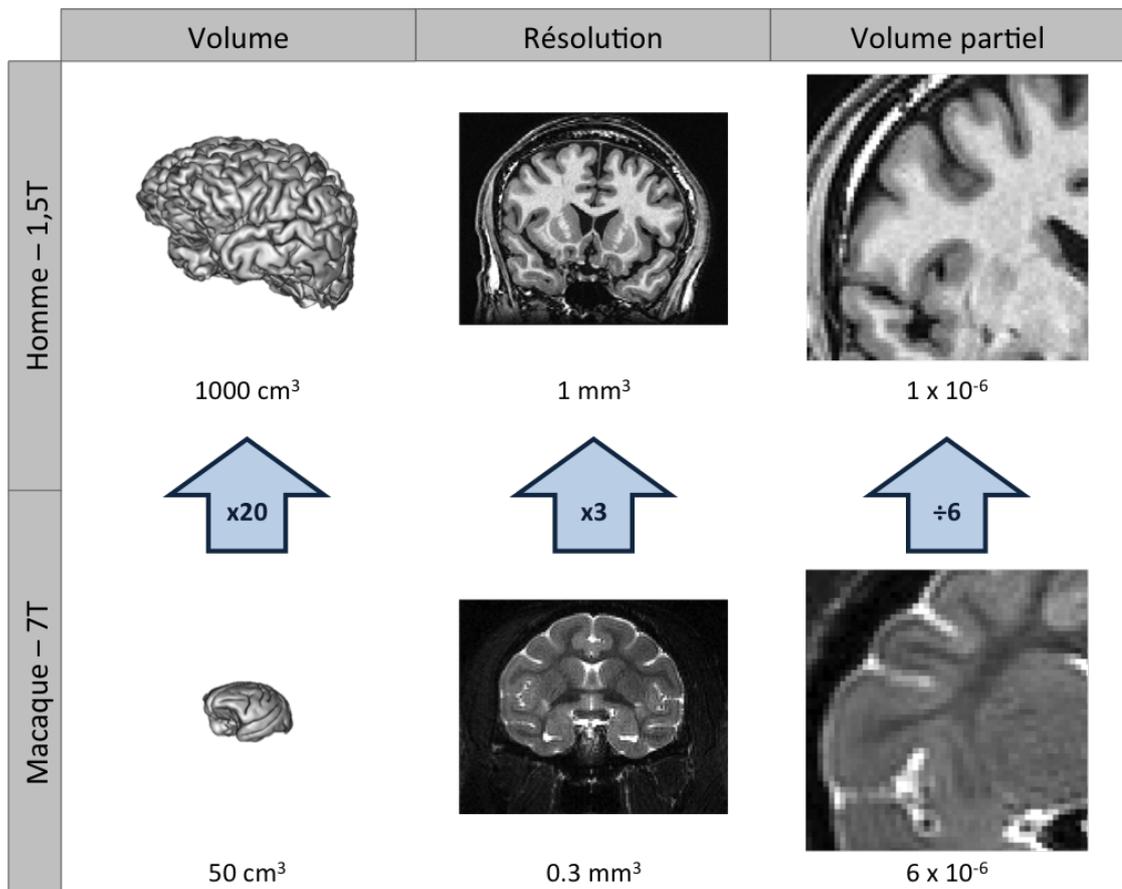


FIGURE 5.3 – Différence entre l'IRM cérébrale de l'Homme et du Macaque à différentes intensités de champ magnétique. La meilleure résolution absolue permise par l'IRM 7 T ne permet pas de compenser entièrement la différence de résolution relative due à la plus petite taille du cerveau de Macaque, ce qui cause un plus grand effet de volume partiel.

Macaque, Babouin, Chimpanzé, Homme) par [Rogers et al. \(2010\)](#) afin d'étudier l'héritabilité de l'indice de gyrification, défini comme le rapport entre surface « visible » du cerveau et surface totale. Toujours avec BrainVISA, des études portant sur la morphométrie des sillons corticaux, comme décrit par [Cykowski et al. \(2008a\)](#), ont été réalisées chez le Babouin ([Kochunov et al., 2010b,a](#)), le Chimpanzé ([Hopkins et al., 2010a](#); [Bogart et al., 2012, 2014](#)) et le Macaque ([Bogart et al., 2012](#)). Une étude évolutive portant sur un plus grand nombre d'espèces – Macaque, Chlorocebus, Babouin, Hylobates, Orang-Outan, Gorille, Chimpanzé, Homme – a également été conduite par [Hopkins et al. \(2014\)](#). Des études portant sur l'épaisseur corticale ont aussi été réalisées afin d'étudier l'effet de l'âge ([Koo et al., 2012](#)) et de la spécificité régionale ([Hopkins et Avants, 2013](#)). Des corrélations entre l'épaisseur des aires corticales visuelles et leur niveau hiérarchique ont également été réalisées par [Wagstyl et al. \(2015\)](#). Des mesures du volume local de matière

grise par VBM ont été réalisées dans le cadre de l'étude des asymétries corticales chez le Chimpanzé (Hopkins et al., 2008, 2010b), de l'effet de l'apprentissage (Quallo et al., 2009) et de la restriction calorique (Willette et al., 2010) chez le Macaque, du vieillissement normal chez le Microcèbe (Sawiak et al., 2014) et de l'épilepsie chez le Babouin (Szabó et Salinas, 2016). En raison de l'absence de bases d'IRM segmentées, comme il en existe chez l'Homme, les approches de segmentation par recalage de multiples atlas sont beaucoup plus rares chez les espèces de PNHs (Ballanger et al., 2013; Maldjian et al., 2015).

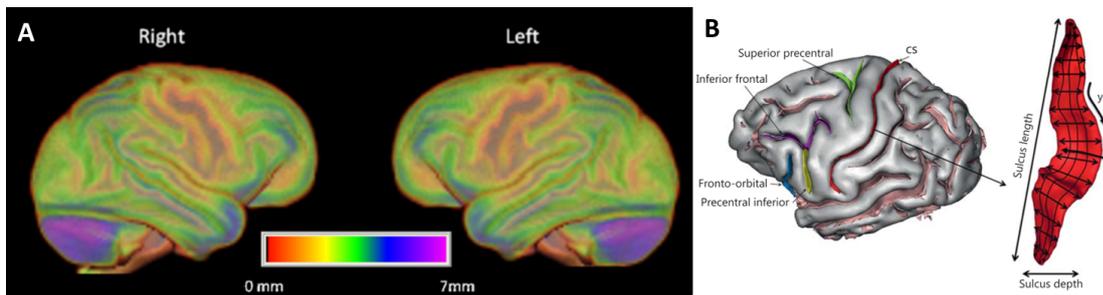


FIGURE 5.4 – William Hopkins, en collaboration avec des équipes spécialisées dans la morphométrie automatique chez l'Homme, a mené de nombreuses études morphométriques chez le Chimpanzé. (A) Épaisseur corticale moyenne dans une population de chimpanzés (Hopkins et Avants, 2013). (B) Segmentation des sillons d'un chimpanzé et paramétrisation du sillon central (Hopkins et al., 2014).

La plupart de ces approches restent cependant peu automatiques et mal intégrées aux logiciels de référence (SPM, FreeSurfer, BrainVISA) et exigent un traitement manuel des données et/ou le développement de procédures spécifiques. Par exemple, peu d'algorithmes efficaces permettent l'extraction automatique du cerveau, et les méthodes développées chez l'Homme ne sont pas applicables en raison des muscles épais qui tapissent le crâne des PNHs (Figure 5.5). L'utilisation de FreeSurfer est rendue difficile par le rééchantillonnage forcé des données à une résolution de 1 mm isotrope, qui est bien trop faible pour le cerveau d'un petit animal. De plus, l'absence d'atlas *a priori* adapté empêche un traitement robuste et efficace. Cette absence est également un frein pour l'utilisation de SPM, bien que des probabilités *a priori* aient été proposées pour le Macaque (McLaren et al., 2009) et le Babouin (Love et al., 2016). Enfin, à notre connaissance, presque aucune des méthodes utilisées ci-avant n'ont été validées, comme il est standard de le faire chez l'Homme. Une exception notable est l'évaluation de la méthode d'extraction de la surface corticale du Macaque présentée par Oguz et al. (2015), qui a été validée en comparant ses résultats avec ceux issus de segmentations manuelles d'experts.

5.4 IRM cérébrale du Macaque à MIRCen

Un problème additionnel dans le cadre du traitement d'images acquises chez les PNH, et en ce qui nous concerne, chez le Macaque, est la non standardisation des séquences d'IRM. L'ADNI a par exemple conclu que la meilleure séquence d'imagerie pour l'analyse automatique des données est une séquence en pondération T_1 à écho de gradient ultra-rapide avec préparation de l'aimant (*Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo* (MP-RAGE)) (Mugler et Brookeman, 1990), qu'il faut préférer aux séquences sans préparation (*Spoiled Gradient Echo* (SPGR)) (Jack et al., 2008). La petite taille du cerveau de Macaque (50 cm³, Figure 5.3) rend ce type de séquence peu adapté en raison de la faible résolution spatiale qu'elle procure et on leur préfère généralement, en tirant parti de l'anesthésie de l'animal, des séquences avec un temps d'acquisition plus long. De plus, en cas d'utilisation d'un champ magnétique élevé, ce qui est le cas à MIRCen où l'imagerie du Macaque est réalisée sur un aimant Varian 7 T (Agilent, Santa Clara, CA, USA), les séquences en pondérations T_1 présentent un fort biais d'intensité dû aux inhomogénéités du champ B_1 (Seiger et al., 2015). Des séquences auto-correctrices dédiées aux hauts-champs ont bien été développées (Van de Moortele et al., 2009; Marques et al., 2010), mais leur utilisation n'est pas systématique et il est courant de travailler plutôt avec des séquences à écho de spin rapides pondérées en T_2 (Figure 5.5).

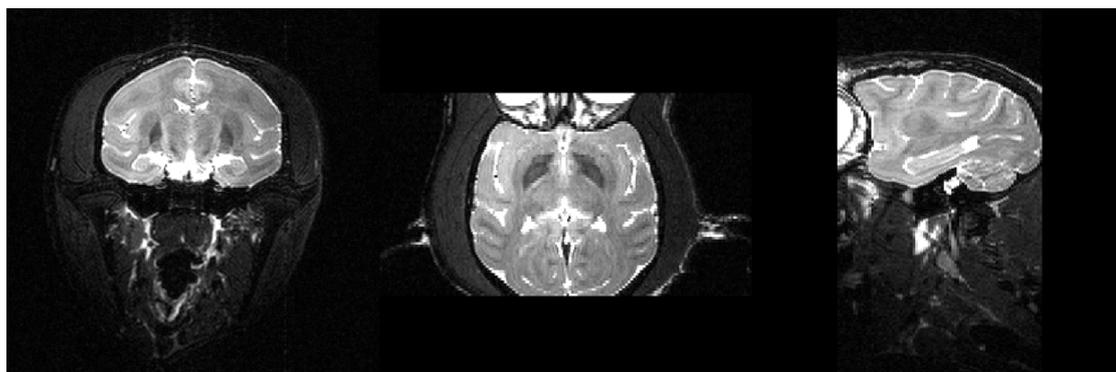


FIGURE 5.5 – Vues coronale, axiale et sagittale d'une IRM de Macaque pondérée en T_2 acquise à MIRCen avec une séquence à écho de spin rapide.

À MIRCen, les utilisations principales de l'IRM anatomique correspondent (1) au repérage de coordonnées anatomiques pour planifier les injections stéréotaxiques dans le cadre de la création de modèles ou d'évaluation de thérapies, (2) à l'analyse des données d'imagerie TEP par segmentation manuelle de régions d'intérêt ou de référence et (3) à l'étude longitudinale de la morphologie par segmentation manuelle de régions anatomiques d'intérêt. L'équipe de Marc Dhenain réalise également des études de morphométrie par VBM chez le Microcèbe dans le cadre de l'étude de la MA. Au cours des études chez le Macaque, en raison du très faible nombre d'animaux pouvant être inclus, des IRMs sont systématiquement acquises de manière longitudinale afin de détecter

d'éventuelles lésions qu'elles soient souhaitées, dans le cadre d'une création de modèle, ou non (saignements, tumeurs, *etc.*). Les maladies étudiées peuvent toucher des structures corticales (MA) ou sous-corticales (MH, MP). La mise au point d'une chaîne de traitement pour la segmentation automatique des différentes régions anatomiques permettrait donc d'éviter de fastidieuses délimitations manuelles des structures et assurerait une meilleure reproductibilité des mesures. Elle permettrait également de déceler des variations morphologiques plus fines à l'aide de descripteurs locaux (sillons, surfaces, voxels) par rapport à ce qu'il est possible de détecter manuellement. Il est donc important de développer un algorithme qui soit robuste aux changements de contraste, bien validé sur les images typiquement acquises au laboratoire et capable de subdiviser le cerveaux en régions anatomiques précises.

Conclusion

*La recherche préclinique est aujourd'hui incontournable et extrêmement précieuse pour améliorer notre compréhension des mécanismes moléculaires mis en jeu dans les maladies neurodégénératives et pour développer et valider de nouvelles approches thérapeutiques. En particulier, en raison de leur grande proximité génétique avec l'Homme, les PNHs peuvent être considérés comme un pont entre les petits mammifères tels que les rongeurs, très étudiés en biologie, et la recherche clinique. Dans ce contexte, le développement de méthodes robustes et automatiques permettant d'accéder à des données de morphométrie à partir d'IRMs précliniques constitue un enjeu majeur pour améliorer les chances de transférer avec succès à l'Homme les résultats obtenus chez le PNH en laboratoire. C'est ce qu'on appelle la **recherche translationnelle**. Les différences importantes de champs magnétiques, de morphologie et de taille des cerveaux entre les images typiquement acquises chez l'Homme et celles acquises chez le Macaque constituent autant de défis en traitement d'images qui restent encore aujourd'hui insuffisamment relevés. Notre travail de thèse vise à apporter une contribution significative dans ce domaine à travers une méthode complète et robuste proposée pour la **segmentation des tissus cérébraux** chez le Macaque. Nous présenterons en détail cette méthode et les résultats obtenus dans le **chapitre 6**.*

Chapitre 6

Segmentation des tissus cérébraux chez le Macaque

Notre méthode de segmentation des tissus cérébraux repose sur un modèle statistique de la distribution d'intensité par mélange gaussien issu d'un champ aléatoire de Markov dont l'a priori est non-stationnaire. L'utilisation d'un atlas anatomique probabiliste assure l'automatisme et la robustesse de la méthode, tandis que le champ Markovien permet d'intégrer des notions de compacité et de voisinage entre structures. Ce chapitre expose notre méthodologie, notre implémentation ainsi que le rationnel qui a motivé ces choix.

6.1 Développement dans BrainVISA

Les efforts en traitement d'image de l'I2BM sont coordonnés au sein de la plateforme BrainVISA (Cointepas et al., 2010). Derrière ce nom se cachent plusieurs briques logicielles sur lesquelles reposent les développements :

- **Anatomist** (Figure 6.1) est un logiciel de visualisation scientifique dédié aux neurosciences. Il est écrit en C++ et en Python et repose sur la librairie Qt. Son développement a commencé à la fin des années 1990 et a été réalisé au sein de l'équipe de Jean-François Mangin par Denis Rivière et Dimitri Papadopoulos-Orfanos Rivière et al. (2011). Lors de sa création, son objectif premier était de permettre la segmentation et la visualisation des sillons corticaux (Frouin et al., 1994). Après plus de vingt ans de développement et de maintenance, il est désormais un puissant outil de visualisation de données scientifiques. Il est ainsi capable de lire la plupart des formats utilisés dans le monde biomédical, et traite aussi bien les volumes de voxels que les maillages 3D. Un grand nombre d'applications sont possibles : co-visualisation de données de nature différente, fusion de ces données ou encore

texturage d'un maillage. Ces outils sont particulièrement utiles pour visualiser des segmentations ou des informations fonctionnelles. Il est également très adapté à la segmentation manuelle de régions d'intérêt (ROIs).

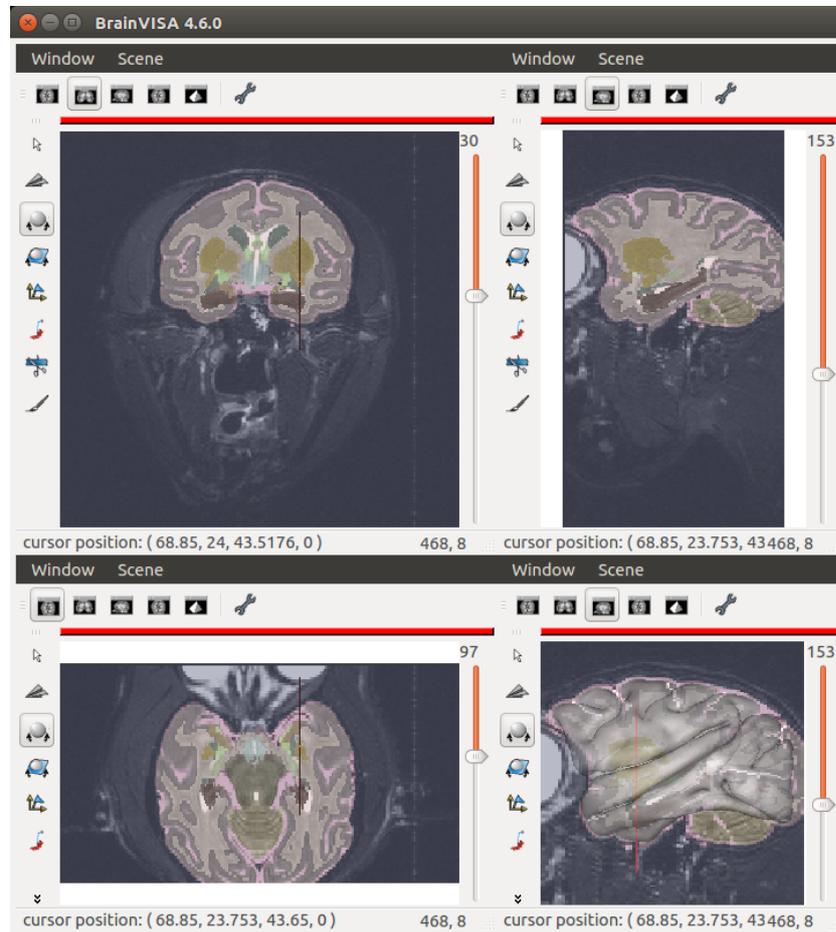


FIGURE 6.1 – Visualisation de la segmentation d'une IRM de Macaque dans *Anatomist*.

- **Axon** (Figure 6.2), ou BrainVISA par abus de langage, supporte l'ensemble des processus de traitement et d'analyse. Son développement a été initié par Yann Cointepas en 2000 avec pour objectif de faciliter le partage des algorithmes à l'aide d'un système de *pipelining* et d'une interface graphique unifiée (Cointepas et al., 2010). Il gère à la fois les bases de données, les processus unitaires de traitement d'images et leur association au sein d'une chaîne de traitement. Il permet également de distribuer l'exécution des processus par l'intermédiaire de Soma-Workflow (Laguitton et al., 2011). BrainVISA et Soma-Workflow sont écrits en Python.
- **AIMS** (Figure 6.3) est à la fois une librairie C++ et une collection de commandes exécutables réalisant un grand nombre de fonctions mathématiques ou morphologiques pour le traitement d'images. Ces commandes peuvent alors être appelées

depuis les processus Axon en tant que brique bas-niveau. AIMS maîtrise l'ensemble de la chaîne de traitement : lecture et écriture des images ou des maillages, structures de données en mémoire, traitement mathématique. Il fonctionne de façon autonome et peut donc également être utilisé en ligne de commande.

Les différents projets développés au sein de l'I2BM ou de laboratoires partenaires reposent donc sur ces briques de base. Le projet *Morphologist* (Fischer et al., 2012) contient les développements dédiés à l'extraction et à l'analyse des sillons corticaux chez l'Homme décrits dans plusieurs articles (Mangin et al., 1995a; Rivière et al., 2002; Mangin et al., 2004a; Perrot et al., 2011). Tous les travaux réalisés au cours de cette thèse l'ont été dans cet environnement : les développement bas-niveaux ont été inclus dans la librairie AIMS tandis que les commandes binaires et les chaînes de traitement ont été intégrés dans un nouveau projet nommé *Primatologist*, avec pour objectif une diffusion publique des outils.

6.2 Modèle et optimisation

Supposons que l'IRM (log-transformée) étudiée soit définie comme un vecteur $\mathbf{y} = (y_i ; i \in [1, N])$, avec N le nombre de voxels dans l'image, associé à une connectivité \mathcal{N} (rappelons que les notations mathématiques utilisées dans ce manuscrit sont résumées dans la section 3.1). Nous avons choisi de modéliser son signal par un MRF gaussien (Figure 6.4), dont l'adaptation à ce type de problème fait consensus. Nous avons fait l'hypothèse que la fonction de densité de ce champ aléatoire pouvait se factoriser de telle sorte que

$$P(x_i | x_{\mathcal{N}_i}) \propto \prod_{j \in \mathcal{N}_i} P(x_i | x_j) \quad (6.1)$$

où la probabilité d'observer chaque clique est stationnaire :

$$P(X_i = l | X_j = m) = C_{m,n}. \quad (6.2)$$

De plus, dans notre modèle, la probabilité *a priori* non conditionnelle d'observer une classe en un voxel donné est non-stationnaire :

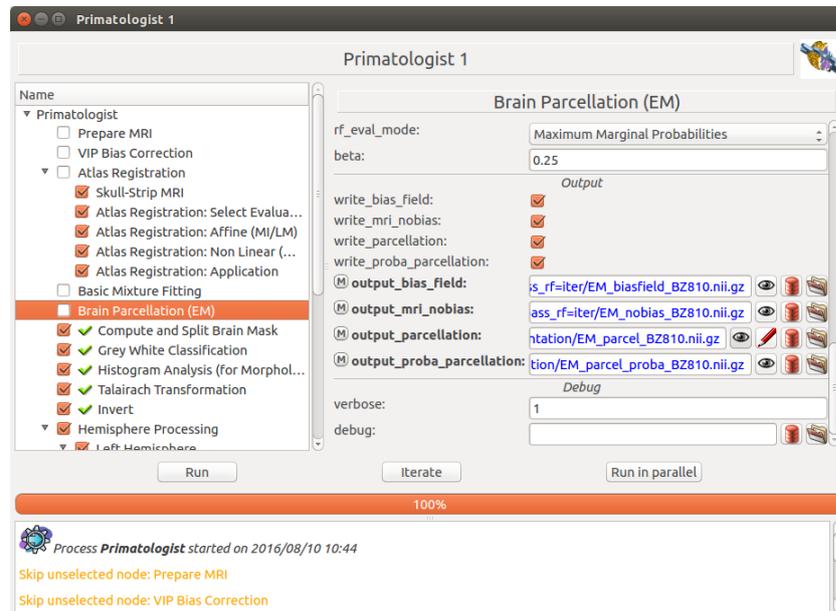
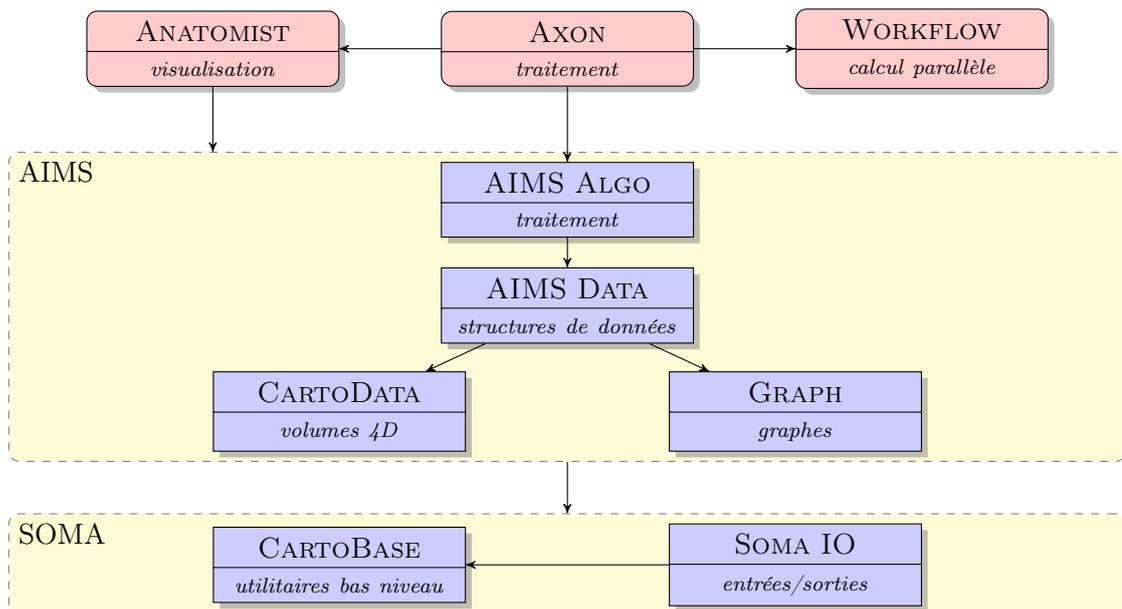
$$P(X_i = l) = A_{i,l} \quad (6.3)$$

Le « vrai » signal est lui supposé issu d'un MMG :

$$p(y_i | X_i = l) = g(y_i | \mu_l, \sigma_l) \quad (6.4)$$

mais en raison des inhomogénéités de champ magnétique, nous avons ajouté l'effet d'un champ de biais additif \mathbf{b} issu comme chez Wells et al. (1996) et Zhang et al. (2001) d'une loi normale multidimensionnelle de moyenne nulle :

$$p(y_i | b_i, X_i = l) = g(y_i - b_i | \mu_l, \sigma_l). \quad (6.5)$$

FIGURE 6.2 – Interface graphique *Axon* de notre chaîne de traitement.

Logiciel - Python/C++
 Librairie - C++
 Projet indépendant

FIGURE 6.3 – Environnement de développement BrainVISA.

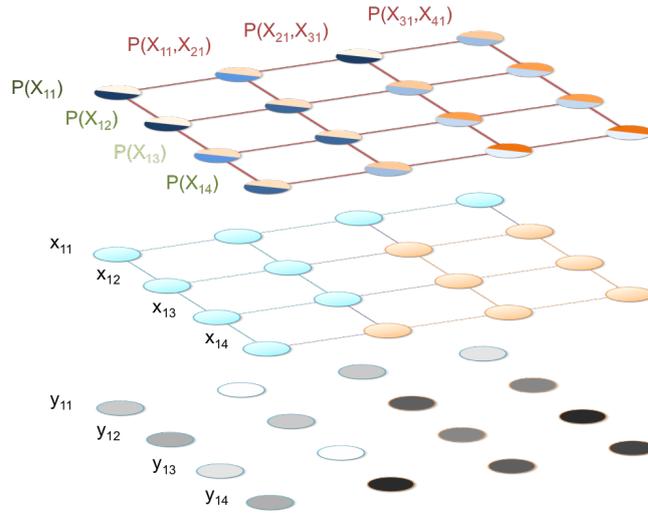


FIGURE 6.4 – Représentation schématique d'un MRF gaussien avec *a priori* stationnaire des cliques et *a priori* non-stationnaire des *labels*. La première ligne représente les probabilités *a priori* du MRF \mathbf{X} dont sont issus les x_i .

Selon ces mêmes auteurs, les paramètres de cette loi peuvent être entièrement caractérisés par le filtre passe-bas F de l'équation 3.21.

Paramètres du modèle

Au sein de ce modèle, les paramètres sont :

- le nombre de classes L ;
- les paramètres des gaussiennes $\boldsymbol{\mu} = (\mu_j ; j \in [1, L])$, $\boldsymbol{\sigma} = (\sigma_j ; j \in [1, L])$;
- les probabilités *a priori* non-stationnaires $A = (A_{i,l} ; i \in [1, N], l \in [1, L])$;
- la matrice de probabilité des cliques C ;
- le filtre passe-bas F qui paramétrise le champ de biais.

Parmi eux

- L est fixé par l'atlas utilisé à 18 *labels* (17 *labels* anatomiques plus le fond, voir section 6.3) ;
- A est obtenu par recalage non-linéaire de l'atlas (section 6.6) et lissage gaussien. La taille du noyau gaussien Σ est également un paramètre que nous avons fixé arbitrairement de telle sorte que sa largeur totale à mi-hauteur (LTMH) soit égale à trois fois la largeur d'un *voxel* ;
- $C = ((c_{j,k})^\beta ; (j, k) \in [1, L]^2)$ où les $c_{j,k}$ sont estimés à partir de l'atlas et β est un paramètre permettant de compenser les différences de résolution entre l'atlas et l'IRM cible ;

- F est un filtre gaussien dont la taille du noyau est fixée arbitrairement ;
- les paramètres des gaussiennes et le champ de biais sont estimés pour chaque image cible par EM ;
- \mathbf{b} est également estimé par EM comme décrit par Wells et al. (1996) et Zhang et al. (2001).

Autrement dit, F , Σ et β sont fixés arbitrairement, A et C sont appris à partir de la population représentative constitutive de l'atlas, \mathbf{b} , μ et σ sont estimés par EM pour chaque IRM à segmenter.

Formulation de la fonction de probabilité du MRF

On indicera par (t) les estimations de maximum de vraisemblance obtenues à la t -ème itération de l'algorithme EM. Une étape primordiale est l'estimation de la probabilité *a posteriori* du MRF. Une estimation par ICM est basée sur des classifications MAP et peut donc avoir tendance à trop favoriser la compacité des structures lorsque l'effet du volume partiel est fort. De plus, l'ICM étant un algorithme itératif, son résultat dépend de plusieurs paramètres (nombre d'itération ou critère d'arrêt) qui doivent être arbitrairement fixés, ce que nous souhaitons éviter. Nous avons choisi de formuler le problème différemment, en supposant que la probabilité *a posteriori* pouvait être exprimée :

$$P(X_i = l \mid \mathbf{y}, \mu^{(t)}, \sigma^{(t)}, \mathbf{b}^{(t)}) \propto g(y_i - b_i \mid \mu_l^{(t)}, \sigma_l^{(t)}) P^{\text{MRF}}(X_i = l \mid \mathbf{y}, \mu^{(t)}, \sigma^{(t)}, \mathbf{b}^{(t)}) \quad (6.6)$$

avec

$$\begin{aligned} & P^{\text{MRF}}(X_i = l \mid \mathbf{y}, \mu^{(t)}, \sigma^{(t)}, \mathbf{b}^{(t)}) \\ & \propto \prod_{j \in \mathcal{N}_i} \sum_{1 \leq m \leq L} P(X_i = l \mid X_j = m) P^{\text{MMG}}(X_j = m \mid y_j, \mu_m^{(t)}, \sigma_m^{(t)}, b_j^{(t)}) \\ & \propto \prod_{j \in \mathcal{N}_i} \sum_{1 \leq m \leq L} C_{l,m} g(y_j - b_j \mid \mu_m^{(t)}, \sigma_m^{(t)}) P(X_j = m) \\ & \propto \prod_{j \in \mathcal{N}_i} \sum_{1 \leq m \leq L} C_{l,m} g(y_j - b_j \mid \mu_m^{(t)}, \sigma_m^{(t)}) A_{j,m} . \end{aligned} \quad (6.7)$$

Cette écriture, bien que formellement inexacte, produit dans les faits des résultats similaires à l'ICM, tout en adoucissant les contraintes topologiques intégrées à la matrice des cliques C , puisque pour tout (j, m) , $A_{j,m} \neq 0$. Du point de vue du coût algorithmique, avec une connectivité d'ordre 1 (6 voisins), l'ICM nécessite une classification MAP par itération (L opérations) suivie de l'estimation de P^{MRF} (6 opérations), soit un coût total de $N_{\text{ICM}} \times (L + 6)$ avec N_{ICM} le nombre d'itérations ; notre approximation utilise $6 \times L$ opérations. Notre approche est donc moins coûteuse lorsque $N_{\text{ICM}} > \frac{6 \times L}{6 + L}$. Dans notre cas, $L = 18$ et notre méthode devient plus efficace à partir de 5 itérations d'ICM.

Itération EM

Dans notre implémentation, une itération EM s'écrit donc, en gardant les notations de la [section 3.10](#) (modèle de mélanges gaussiens, biais et MRF) :

1. Calcul des probabilités *a posteriori* d'appartenance aux classes :

$$Z_{i,j}^{(t+1)} = P(X_i = j \mid \mathbf{y}, \boldsymbol{\mu}^{(t)}, \boldsymbol{\sigma}^{(t)}, \mathbf{b}^{(t)}) ; \quad (6.8)$$

2. Mise à jour des paramètres du MMG :

$$\mu_j^{(t+1)} = \frac{\sum_{i \in \mathcal{I}} Z_{i,j}^{(t+1)} (y_i - b_i^{(t)})}{\sum_{i \in \mathcal{I}} Z_{i,j}^{(t+1)}} , \quad (6.9)$$

$$(\sigma_j^{(t+1)})^2 = \frac{\sum_{i \in \mathcal{I}} Z_{i,j}^{(t+1)} (y_i - b_i^{(t)} - \mu_j^{(t+1)})^2}{\sum_{i \in \mathcal{I}} Z_{i,j}^{(t+1)}} ; \quad (6.10)$$

3. Estimation du champ de biais :

- (a) Calcul du vecteur de résidus et de la matrice symétrique de covariance :

$$\bar{r}_i^{(t+1)} = \sum_{j \in \mathcal{X}} Z_{i,j}^{(t+1)} \frac{(y_i - \mu_j^{(t+1)})}{(\sigma_j^{(t+1)})^2} , \quad (6.11)$$

$$\bar{\Sigma}^{-1}_{i,i}^{(t+1)} = \sum_{j \in \mathcal{X}} Z_{i,j}^{(t+1)} (\sigma_j^{(t+1)})^{-2} ; \quad (6.12)$$

- (b) Estimation du champ de biais par filtrage :

$$b_i^{(t+1)} = \frac{[F\bar{\mathbf{r}}^{(t+1)}]_i}{[F\bar{\Sigma}^{-1}{}^{(t+1)} \top \mathbf{1}]_i} . \quad (6.13)$$

Modélisation du bruit et débruitage

La distribution du bruit dans une IRM suit une loi ricienne qui peut être approchée par une loi gaussienne lorsque le signal sur bruit est suffisamment élevé. On peut donc supposer que localement, le signal réel y^* produit par le tissu peut être approché par la moyenne du signal y exprimé au sein d'un voisinage suffisamment réduit et restreint aux voxels issus de la même classe :

$$y_i^* = \frac{\sum_{j \in \mathcal{N}_i \cup \{i\}} \delta_{x_i}^{x_j} w_j y_j}{\sum_{j \in \mathcal{N}_i \cup \{i\}} \delta_{x_i}^{x_j} w_j} , \quad (6.14)$$

où δ_i^j est le symbole de Kroenecker qui vaut 1 si $i = j$ et 0 sinon et les w_j sont les poids d'un noyau de filtrage permettant le calcul de la moyenne pondérée dans le voisinage.

Si l'on connaît les probabilités d'appartenance aux différentes classes de chaque voxel, on peut calculer l'estimateur de maximum de vraisemblance de y_i^* :

$$\hat{y}_i^* = \sum_{l \in \mathcal{X}} P(X_i = l) \frac{\sum_{j \in \mathcal{N}_i \cup \{i\}} P(X_j = l) w_j y_j}{\sum_{j \in \mathcal{N}_i \cup \{i\}} P(X_j = l) w_j}. \quad (6.15)$$

Il est alors aisé d'intégrer un module de débruitage à l'algorithme EM que l'on vient de présenter. L'estimation 6.15 doit être réalisée entre les étapes 1 (calcul des probabilités *a posteriori*) et 2 (mise à jour des paramètres). Il suffit ensuite de remplacer \mathbf{y} par $\hat{\mathbf{y}}^*$ dans les autres équations de l'itération.

Initialisation des paramètres

L'algorithme EM assure d'obtenir une amélioration de la vraisemblance du modèle à chaque itération. Il ne garantit par contre pas une convergence vers l'optimum global du modèle. Afin d'assurer un traitement robuste, il est donc extrêmement important d'initialiser les paramètres au plus proche de l'optimum. En particulier, parce que nous utilisons un modèle à 18 classes avec de nombreux degrés de libertés, les paramètres du mélange gaussien doivent être initialisés avec beaucoup d'attention. Dans les prochaines sections, nous nous attacherons à expliquer les choix que nous avons réalisés pour initialiser au mieux ces paramètres et ainsi garantir la robustesse de notre méthode, dont l'organisation globale est résumée [Figure 6.5](#).

6.3 Atlas du cerveau de macaque

Atlas disponibles

En raison de la plus faible résolution des IRMs acquises chez le PNH avec des scanners cliniques et du nombre limité de scanners précliniques à haut champ, le domaine du traitement d'images et la création d'atlas numériques a souvent été en retard par rapport à l'état de l'art chez l'Homme. Plusieurs atlas numériques ont cependant été réalisés au cours des 15 dernières années, une liste non exhaustive étant fournie [Tableau 6.1](#).

Les premiers atlas du Macaque à avoir été élaborés étaient histologiques ([Shanta et al., 1968](#); [Szabo et Cowan, 1984](#); [Saleem et Logothetis, 2012](#)). Parmi eux, nous mettons l'accent sur l'atlas du cerveau de macaque cynomolgus (*Macaca fascicularis*) réalisé

Référence	Espèce	Sous-espèce	T1	T2	IRMd	Histo	Vivo	Proba	Labels	Num	Acc
Martin et Bowden (1996)	Macaque	<i>fascicularis</i>	×	×	×	2 ✓	×	×	360 ✓	×	
Paxinos et al. (2000)	Macaque	<i>mulatta</i>	×	×	×	1 ✓	×	×	×	×	
Black et al. (2001a)	Macaque	<i>nemestrina</i>	11 ✓	×	×	×	×	×	×	✓	✓
Black et al. (2001b)	Babouin	non-spécifié	9 ✓	×	×	×	×	×	×	✓	✓
Styner et al. (2007)	Macaque	<i>mulatta</i>	18 ✓	18 ✓	×	✓	18/3 ✓	17 ✓	17 ✓	✓	✓
Wisco et al. (2008)	Macaque	<i>mulatta</i>	×	1 ✓	×	×	×	14 ✓	14 ✓	✓	×
Dubach et al. (2008)	Macaque	<i>mulatta</i>	×	1 ✓	×	×	×	502 ✓	502 ✓	✓	×
McLaren et al. (2009)	Macaque	<i>mulatta</i>	112 ✓	9 ✓	×	×	52/3 ✓	×	×	✓	✓
Woods et al. (2011)	Vervet	<i>sabaeus</i>	347 ✓	×	×	×	×	×	×	✓	×
Frey et al. (2011)	Macaque	<i>fascicularis</i>	25 ✓	×	×	×	×	254 ✓	254 ✓	✓	✓
"	Macaque	<i>mulatta</i>	18 ✓	×	×	×	×	254 ✓	254 ✓	✓	✓
"	Macaque	<i>mulatta</i>	7 ✓	×	×	×	×	254 ✓	254 ✓	✓	✓
Lanciego et Vázquez (2012)	Macaque	<i>fascicularis</i>	×	×	×	3 ✓	×	×	140 ✓	×	✓
Adluru et al. (2012)	Macaque	<i>mulatta</i>	×	×	271 ✓	×	×	×	×	✓	✓
Rohlfing et al. (2012)	Macaque	<i>mulatta</i>	19 ✓	×	×	×	19/3 ✓	362 ✓	362 ✓	✓	✓
Calabrese et al. (2015)	Macaque	<i>mulatta</i>	×	10 ✓	10 ✓	×	×	241 ✓	241 ✓	✓	✓
Love et al. (2016)	Babouin	<i>anubis</i>	89 ✓	×	×	×	89/3 ✓	×	×	✓	✓

TABLEAU 6.1 – Liste non exhaustive d’atlas de PNH disponibles. **T1**, **T2**, **IRMd** : existence d’un *template* et nombre d’animaux utilisés pour le composer. **Histo** : existence d’un atlas histologique et nombre d’animaux utilisés pour le composer. **Vivo** : modalité acquise *in vivo* ou *post mortem*. **Proba** : existence d’un atlas probabiliste, nombre d’animaux utilisés pour le composer/nombre de régions. **Labels** : existence d’un atlas anatomique et nombre de régions. **Num** : atlas numérique ou papier. **Acc** : téléchargement possible des données.

par [Martin et Bowden \(1996\)](#) à partir de coupes histologiques acquises chez deux spécimens. Les corps cellulaires ont été marqués par une coloration au violet de Crésyl et la myéline a été marquée avec une coloration de Weil. Cet atlas était associé à un espace stéréotaxique défini par les commissures antérieures et postérieures et les noms des structures délimitées ont été dérivés de la hiérarchie multi-espèce *NeuroNames* publiée par les mêmes auteurs ([Bowden et Martin, 1995](#)). Cinq cent deux régions définies au sein de la même ontologie ont ensuite été délimitées pour le macaque rhésus (*Macaca mulatta*) sur une IRM de résolution 150 μm isotropique acquise *post mortem* ([Dubach \(2008\)](#), non publié; détails disponibles dans [Rohlfing et al. \(2012\)](#)). L'autre atlas histologique stéréotaxique de référence est celui de [Paxinos et al. \(2000\)](#) pour lequel les auteurs ont délimité de très nombreuses structures à partir de séries entrelacées de coupes histologiques sur lesquelles les corps de cellulaires ont été mis en évidence avec une coloration au violet de Crésyl et les neurones cholinergiques ont été marqués à l'aide d'une coloration de [Koelle et Friedenwald \(1949\)](#) qui réagit avec l'acétylcholinestérase (AChE).

La première construction d'un cerveau moyen de Macaque selon la méthode de [Evans et al. \(1993\)](#) est attribuable à [Black et al. \(2001a\)](#). Ce *template* a été produit à partir d'IRMs pondérées en T_1 acquises chez 12 macaques cynomolgus mâles et mises en registre à l'aide de transformations affines. Il était accompagné d'un *template* TEP du débit sanguin cérébral, avec pour objectif de permettre des analyses TEP voxel-à-voxel chez le Macaque.

Le premier atlas numérique accompagné d'une parcellisation a été publié par [Styner et al. \(2007\)](#) (la procédure est détaillée dans [Knickmeyer et al. \(2010\)](#)). Dans un premier temps, deux *templates* ont été construits à partir d'IRMs pondérées en T_1 et en T_2 , acquises chez 18 macaques rhésus, à l'aide de transformations non-linéaires. Chaque IRM ayant été préalablement segmentée en MG, MB et LCR, des cartes de probabilité de ces régions ont été obtenues en leur appliquant les transformations calculées auparavant. De plus, 5 structures sous-corticales et 12 régions corticales ont été manuellement tracées sur le cerveau moyen.

[McLaren et al. \(2009\)](#) ont ensuite publié un atlas probabiliste dédié à la volumétrie voxel-à-voxel. Le *template* a été créé à partir d'IRMs pondérées en T_1 , acquises chez 112 macaques rhésus (82 mâles et 30 femelles), à l'aide de transformations affines. Un *template* pondéré en T_2 a également été construit à partir d'images acquises chez 9 macaques. Les cartes de probabilité des MG, MB et du LCR ont été réalisées à partir de 52 IRMs recalées dans l'espace du *template* et segmentées avec FAST ([Zhang et al., 2001](#)) disponible dans FSL¹.

[Frey et al. \(2011\)](#), du MNI, ont également réalisé, à l'aide de transformations non-linéaires, deux *templates* spécifiques des macaques rhésus (5 mâles et 2 femelles) et cynomolgus (15 mâles et 3 femelles) ainsi qu'un *template* mélangeant les images acquises chez ces deux sous-espèces. Un référentiel stéréotaxique lui a également été associé. De plus,

1. fsl.fmrib.ox.ac.uk

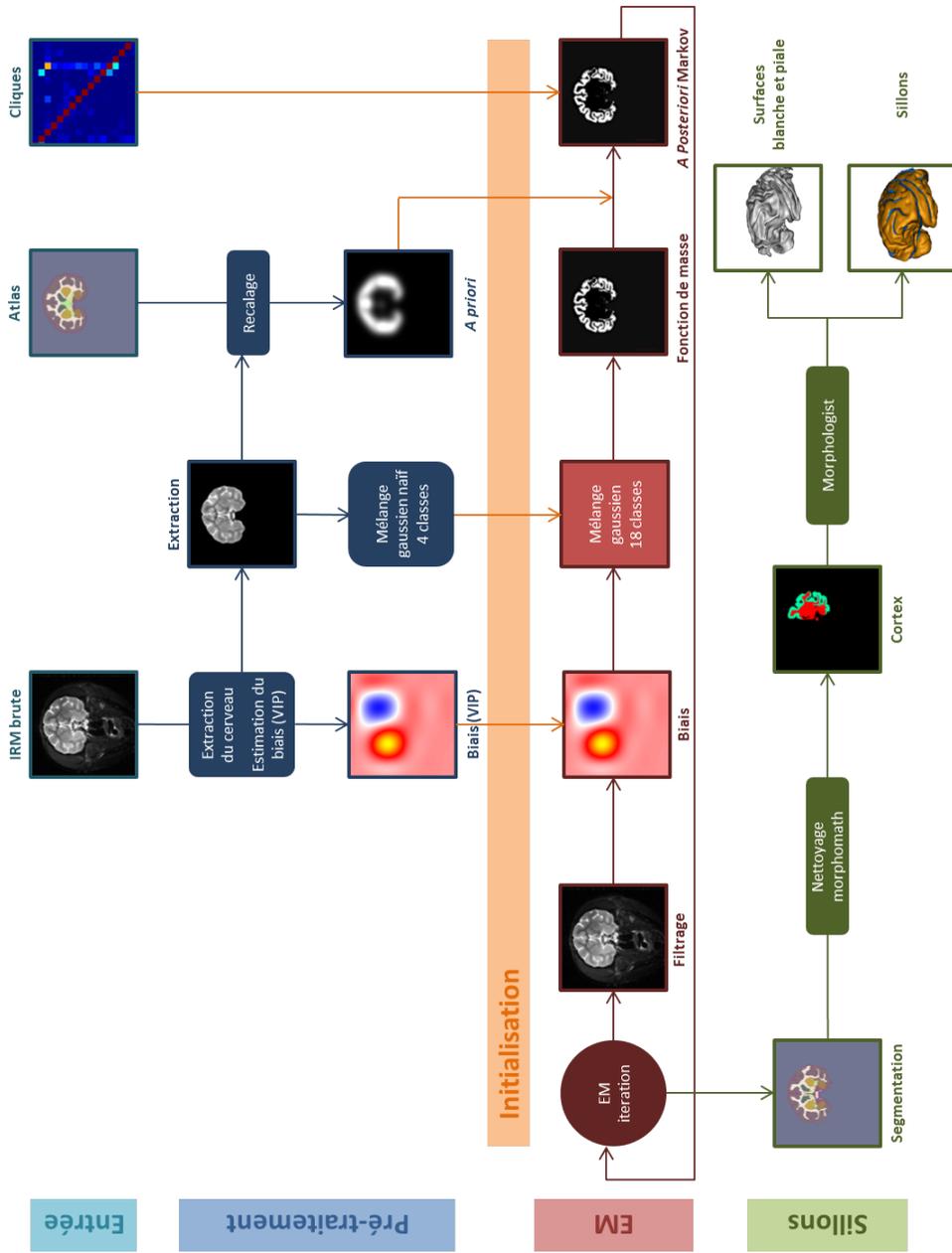


FIGURE 6.5 – Organisation du flux de traitement *Primatologist*

les auteurs ont recalé non-linéairement certaines régions extraites de l'atlas de Paxinos et al. (2000), si bien que le *template* est associé à une parcellisation, et qu'il existe une correspondance entre les deux systèmes de coordonnées stéréotaxiques.

Un autre *template* a été publié par Rohlfing et al. (2012). Il a été réalisé, à l'aide de transformations non-linéaires, à partir d'images acquises chez 19 macaques rhésus mâles. Des cartes de probabilités pour les MG, MB et pour le LCR ont également été créées à partir de segmentations réalisées avec FAST (Zhang et al., 2001). Par la suite, l'IRM de l'atlas de Dubach (2008, non publié) a été recalée non-linéairement vers le *template* afin de lui associer ses *labels* anatomiques.

Enfin, Calabrese et al. (2015), du *Center for In Vivo Microscopy* (CIVM), ont utilisé une stratégie différente en utilisant relativement peu d'animaux (10 macaques rhésus : 7 mâles et 3 femelles) mais en réalisant des acquisitions anatomique et de diffusion *post mortem*, avec une résolution spatiale très élevée (75 μm isotropique pour l'anatomie, 150 μm pour la diffusion). Le *template* a été constitué à l'aide de transformations non-linéaires et 241 régions anatomiques issues de l'atlas de Paxinos et al. (2000) ont été recalées vers cet espace et manuellement corrigées. De plus, les régions suivent une ontologie hiérarchique permettant de se placer à différentes échelles anatomiques.

Adaptation de l'atlas du CIVM

Afin de réaliser une segmentation avec *a priori* anatomique, il est nécessaire de posséder un *template* associé à des cartes représentant les probabilités d'observer en un point donné l'une ou l'autre des régions anatomiques. Les atlas de Styner et al. (2007), McLaren et al. (2009) et Rohlfing et al. (2012) constituent de tels atlas probabilistes. La segmentation de contrastes aussi bien T_1 que T_2 présente cependant des contraintes supplémentaires. Ce dernier contraste présente en effet une gamme de signaux très variée, ce qui rend plus délicate une séparation en seulement trois classes de tissus. De plus, une telle segmentation nécessite des opérations morphomathématiques toujours compliquées à généraliser pour séparer les différentes régions grises du cerveau (cortex, noyaux gris centraux, cervelet, *etc.*). Deux solutions existent : l'une consiste à ajouter une classe supplémentaire comprenant toute la matière grise sous-corticale ; l'autre comprend une classe par région anatomique (cortex, striatum, hippocampe, cervelet, *etc.*). En raison du grand nombre de degrés de liberté ainsi ajoutés, la seconde est plus compliquée à implémenter : elle nécessite un atlas probabiliste multi-classes et l'inclusion d'une régularisation spatiale afin de contraindre la segmentation et d'éviter qu'elle ne diverge vers une solution anatomiquement aberrante. Cependant, en cas de succès, cette méthode permet d'éviter presque entièrement le recours aux opérations morphomathématiques. De plus, elle rend possible des mesures de volumétrie ciblées sur des régions précises, ce qui est d'intérêt pour l'étude de maladies atteignant préférentiellement certains des noyaux gris centraux telles que la MP ou la MH. Une telle segmentation présente également des intérêts pour

l'analyse des images TEP dont le signal peut nécessiter une normalisation par celui d'une région contrôle, notamment lorsque le ligand est peu spécifique comme dans le cas du *Pittsburg compound B* (PiB), utilisé pour la détection des plaques amyloïdes dans la MA.

La constitution d'un réel atlas probabiliste multi-régions à partir de segmentations manuelles n'a pas été envisagé dans le cadre de cette thèse : cela aurait nécessité l'acquisition d'IRMs chez plusieurs dizaines de sujets avec la plus grande variété génétique et d'âge possible, chacune segmentée manuellement par un expert. Or, les animaux utilisés à MIRCen sont au contraire extrêmement standardisés en terme d'âge et de génome. De plus, la segmentation manuelle en une vingtaine de classes d'une seule image dans sa totalité peut aisément nécessiter plusieurs jours. Nous avons plutôt fait le choix de générer un atlas pseudo-probabiliste à partir d'un atlas anatomique lissé par un noyau gaussien. Les atlas de [Frey et al. \(2011\)](#), [Rohlfing et al. \(2012\)](#) et [Calabrese et al. \(2015\)](#) possèdent une telle segmentation en régions anatomiques. Cependant, ces *labels* sont tous issus d'une segmentation sur un seul animal et recalée automatiquement vers le nouveau *template*. Seule la segmentation de [Calabrese et al. \(2015\)](#) a fait l'objet de corrections manuelles importantes, et une analyse visuelle de ces trois atlas nous a amené à choisir ce dernier comme base de travail. Ce *template* présente cependant à la fois l'avantage et l'inconvénient d'avoir été réalisé à partir d'images acquises *post mortem*. La morphologie peut donc différer sensiblement de celle d'un animal vivant ([Dauguet, 2005](#)), mais la très grande résolution spatiale de l'image assure une segmentation de qualité.

La parcellisation fournie est composée de 241 *labels* issus de l'atlas [Paxinos et al. \(2000\)](#), et il n'était pas envisageable de réaliser une segmentation en autant de classes pour des raisons tant de mémoire (cela nécessiterait 241 volumes de probabilités *a priori* et autant *a posteriori*) que de complexité algorithmique. Nous avons donc fait le choix de nous limiter à des régions faisant sens du point de vue du signal IRM, c'est à dire des régions possédant un signal uniforme et pouvant être délimitées par un opérateur. Les *labels* étant associés à une hiérarchie, il nous a suffi de sélectionner les nœuds à conserver. Nous avons tout d'abord ajouté une région manquante à la parcellisation originale que nous voulions pouvoir segmenter sur les IRM, en raison de son signal particulier en pondération T_2 : le corps calleux. Nous avons pour cela utilisé l'outil de segmentation manuelle d'*Anatomist* et un écran tactile *Cintiq 24HD* (Wacom, Saitama, Japon) et nous nous sommes appuyés sur la seconde édition de l'atlas du macaque rhésus Paxinos ([Paxinos et al., 2008](#)). Nous avons également ajouté une classe LCR externe en dilatant le masque du cerveau de 1 mm. La [Figure 6.6](#) présente les nœuds conservés et la [Figure 6.7](#) présente la parcellisation qui en résulte. Le **pallium** correspond aux régions latérales et médiales de l'amygdale, le **pallium dorsal** à la région hippocampique (hippocampe, subiculum, prosubiculum, parasubiculum, presubiculum) et le **subpallium** comprend, outre le pallidum et le striatum, les régions grises centrales proches du plan interhémisphérique (*nucleus accumbens*, noyau basal de Meynert, *substantia innominata*, *septum*, noyau central de l'amygdale).

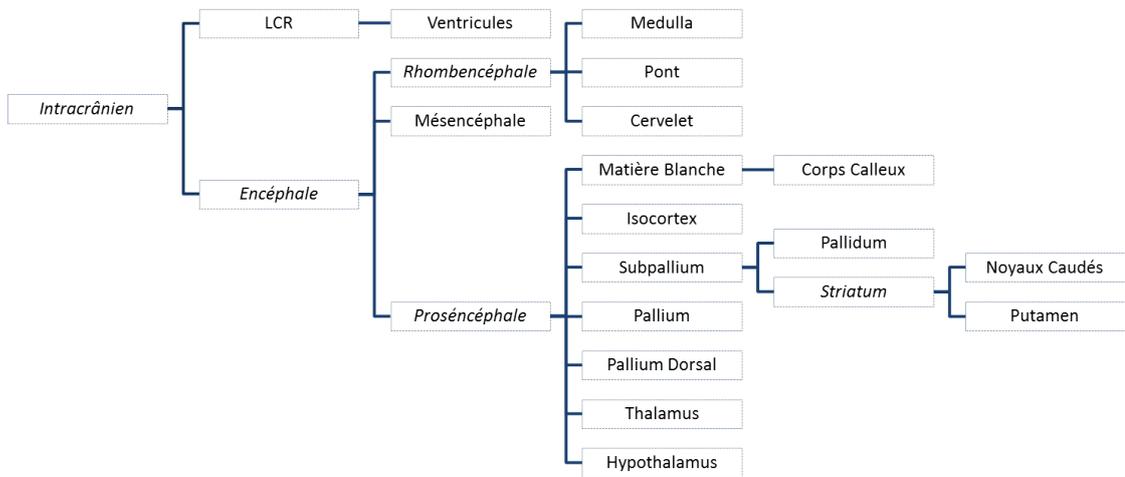


FIGURE 6.6 – Hiérarchie finale choisie pour notre méthode de segmentation. Les classes purement virtuelles (sans *label* propre) sont indiquées en italique.

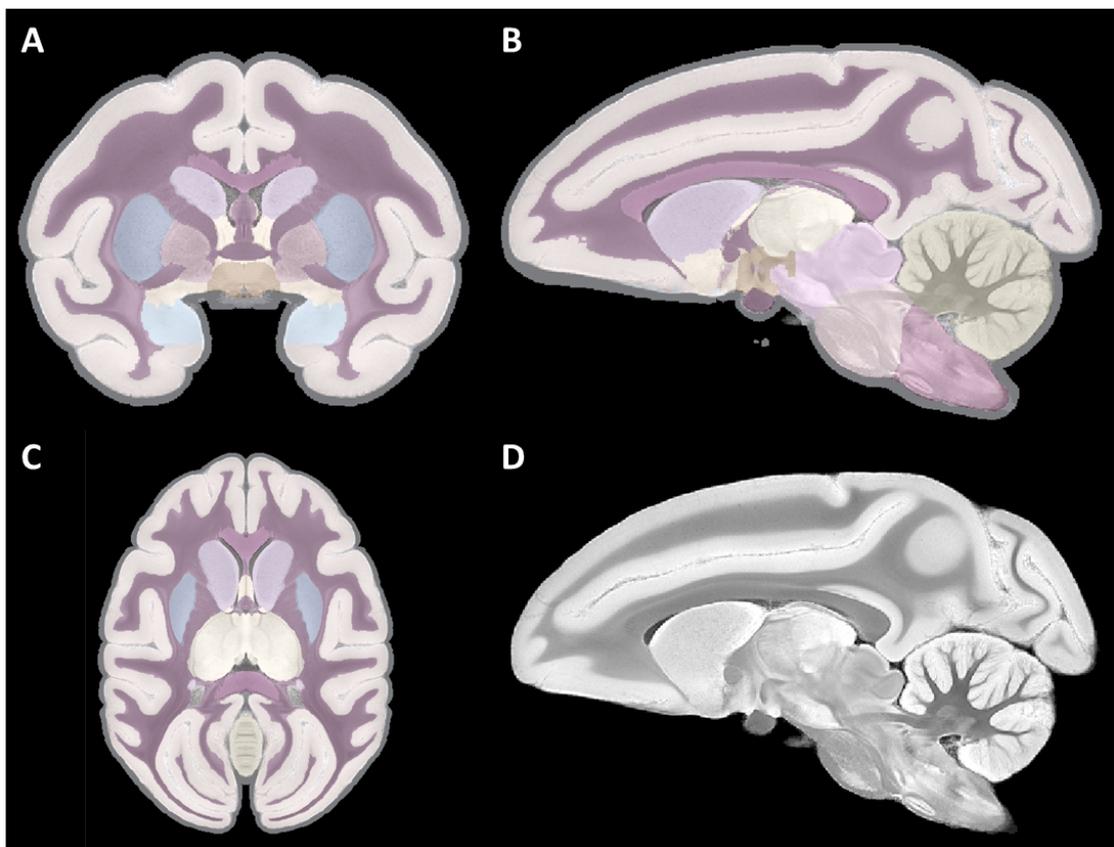


FIGURE 6.7 – Atlas du CIVM modifié en vue (A) coronale, (B) sagittale et (C) axiale. (D) *Template* associé.

6.4 Première estimation du biais

Afin d'améliorer la robustesse des étapes ultérieures, notamment celle du recalage d'atlas, une première estimation du biais a été réalisée à l'aide d'une méthode, ne reposant pas sur un modèle statistique, disponible dans la librairie VIP de BrainVISA ([Mangin, 2000](#)). Le champ de biais est un champ multiplicatif (additif lorsque les intensités sont log-transformées), modélisé à l'aide d'une grille de *B-splines* cubiques. Soient $\boldsymbol{\rho} = (\rho_x, \rho_y, \rho_z)$ le nombre de nœuds de la grille, $\boldsymbol{\lambda} = (\lambda_i)$ leur position, $\boldsymbol{\Delta} = (\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z)$ l'espacement de la grille en millimètres et $\beta^{(m)}(\mathbf{x}) = \beta^{(m)}(x)\beta^{(m)}(y)\beta^{(m)}(z)$ une fonction *B-splines* 3D d'ordre m . L'image du biais s'écrit

$$B(\mathbf{x}) = \sum_i b_i \beta^{(3)}\left(\frac{\mathbf{x} - \boldsymbol{\lambda}_i}{\boldsymbol{\Delta}}\right). \quad (6.16)$$

La méthode consiste à déterminer un champ de biais régulier qui minimise l'entropie de l'image corrigée BY . Pour cela, la fonction objective suivante est définie :

$$f(\mathbf{b}) = K_e e(BY) + K_r r(B) + K_o o(BY, Y). \quad (6.17)$$

La fonction e retourne l'entropie de l'image BY comme défini [section 4.2](#). La fonction r est une énergie régulatrice assurant un champ lisse. Elle est définie comme :

$$r(B) = \sum_i \sum_{j \in \mathcal{N}_i} \log^2\left(\frac{b_i}{b_j}\right) \quad (6.18)$$

où \mathcal{N}_i comprend les voxels voisins de i selon la connectivité d'ordre 1. Enfin, le dernier terme a pour but d'éviter un champ multiplicatif nul qui serait sinon l'optimum global de la fonction objective. La fonction o s'exprime

$$o(BY, Y) = (\text{mean}(BY) - \text{mean}(Y))^2 \quad (6.19)$$

afin que les images pré- et post-correction aient une moyenne similaire.

La version actuelle de la commande de correction de biais intègre un terme additionnel non présent dans l'article princeps ([Mangin, 2000](#)). Ce terme est défini comme l'entropie de l'image corrigée au sein de la région MB :

$$w(BY, \mathbf{w}) = e(BY(\mathbf{w})) \quad (6.20)$$

où \mathbf{w} est un ensemble de points dont nous sommes sûrs qu'ils appartiennent à la région MB. L'ensemble \mathbf{w} doit être obtenu à l'aide d'une métrique indépendante du biais de l'image. Cette sélection est réalisée à partir des points de forte courbure (positive en T1, négative en T2) dans l'espace des intensités. La fonction objective finale est donc :

$$f(\mathbf{b}) = K_e e(BY) + K_r r(B) + K_o o(BY, Y) + K_w e(BY(\mathbf{w})). \quad (6.21)$$

L'optimisation de cette fonction a été réalisée dans un schéma multi-échelles par recuit simulé (*simulated annealing*). Dans notre application, nous avons conservé les paramètres par défaut de la commande VIP :

- $K_e = 1$;
- $K_r = 50$;
- $K_o = 0,5$;
- $K_w = 20$;
- température de recuit : 10 ;
- $\Delta_{x,y,z} = 16$ mm.

L'image corrigée issue de cette étape (Figure 6.8) a ensuite été utilisée pour l'extraction du cerveau et pour le recalage. L'image du champ de biais a également servi à initialiser les paramètres de biais lors de la segmentation EM.

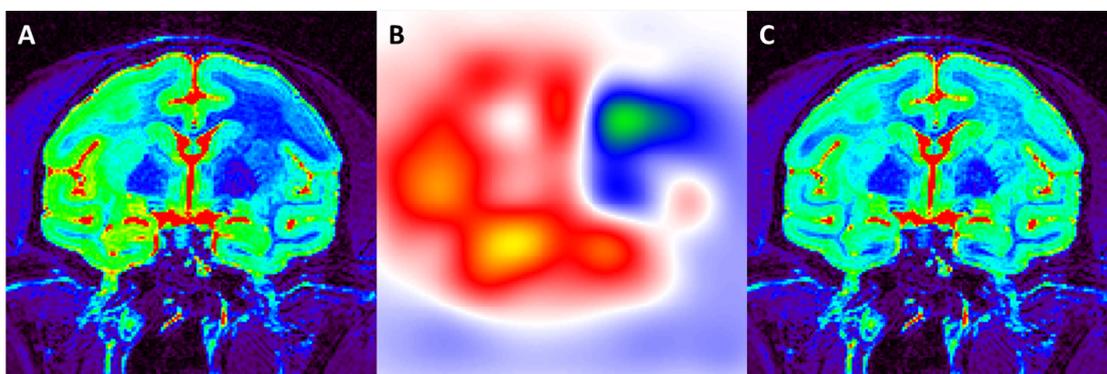


FIGURE 6.8 – Correction du biais par la commande VIP : (A) IRM brute, (B) champ de biais estimé, (C) IRM corrigée.

6.5 Extraction du cerveau

Le calcul d'un masque de l'espace intracrânien est une étape de pré-traitement quasiment systématiquement réalisée dont il a été montré qu'elle améliore très fortement la robustesse et la précision des méthodes de recalage. Si plusieurs outils existent chez l'Homme, leur utilisation chez les PNHs est très difficile en raison des muscles imposants qui tapissent l'extérieur de leur boîte crânienne (Maldjian et al., 2015). Outre les algorithmes basés sur des modèles de formes (BSE : Shattuck et al. (2001), BET : Smith (2002)), une façon classique d'effectuer cette extraction est un enchaînement simple d'opérations morphomathématiques.

Les opérations morphomathématiques de base, qui s'appliquent à un volume binaire B , sont :

- l'**érosion** de rayon r , qu'on notera E_r , peut être obtenue par seuillage d'une carte de distance évaluée à l'intérieur de B , de seuil r ;
- la **dilatation** de rayon r (D_r) est équivalente à $\overline{E_r(\overline{B})}$, où $\overline{\cdot}$ est l'opération binaire inverse ;
- l'**ouverture** de rayon r (O_r) est la composition d'une érosion et d'une dilatation : $D_r \circ E_r$;
- la **fermeture** de rayon r (F_r) est la composition d'une dilatation et d'une érosion : $E_r \circ D_r$;
- la sélection de la **plus grande composante connexe** selon une connectivité d'ordre d , qu'on notera G_d ;
- le **remplissage des cavités** (R_d) consiste à éliminer toutes les composantes connexes de \overline{B} non connectées au fond réel, c'est-à-dire les composantes de fond connexes aux frontières du domaine de l'image.

L'IRM est tout d'abord binarisée à l'aide d'un seuillage automatique qui peut être effectué par la méthode d'Otsu (1979) ou par celle des k -moyennes à 2 classes. Une première érosion est effectuée afin de « casser » les connexions éventuelles entre le cerveau et les tissus périphériques (muscles, peau, *etc.*). Une sélection de la plus grande composante connexe permet alors, chez l'Homme, d'individualiser la composante du cerveau. Le masque du cerveau est ensuite obtenu par une dilation de même rayon que celui de l'érosion. D'éventuelles opérations supplémentaires peuvent être appliquées pour affiner le masque obtenu (fermeture, remplissage des cavités).

Dans le cas du PNH, les muscles qui entourent le crâne peuvent être plus volumineux que le cerveau, et cette façon de procéder n'est alors pas adaptée. Plutôt qu'une sélection de la plus grande composante connexe, nous avons donc proposé d'utiliser un critère de compacité. En effet, en raison de l'espace occupé par le cerveau, la composante des muscles contient un grand vide en son centre qui peut être détecté. Plusieurs critères sont possibles, mais par soucis de simplicité algorithmique, nous avons choisi le **rapport entre le volume de la composante et celle de sa boîte englobante**. Notons C_d (ou C), cette opération, l'heuristique précédente s'écrit alors :

$$\text{Intracranien} = D_r \circ C_d \circ E_r (B) \quad (6.22)$$

À partir de cette base, une première façon d'améliorer la robustesse est de procéder au remplissage des cavités, une fois que l'on est sûr de posséder la composante du cerveau. Après ce traitement, la topologie du masque devient celle d'une boule éventuellement trouée (*i.e.*, on assure que ses premier et troisième nombres de Betti valent 1). Un second point est celui de la dilatation : les opérations binaires utilisées ne conservant pas la topologie, il est utile de procéder à ce remplissage à différentes étapes du processus. Afin de bien séparer le cerveau des autres tissus, le rayon de la première érosion doit être suffisamment grand. Or, la combinaison de cette étape avec la sélection de la composante la plus compacte peut, dans certains cas, provoquer la perte de certains gyri. Le rayon

de la dilatation doit alors être supérieur à celui de l'érosion pour pouvoir récupérer ces régions manquantes. Le risque est également de saisir des tissus non souhaités. Pour éviter ce type de faux positifs, la dilatation a été réalisée à l'aide d'une distance calculée dans un espace contraint par le volume binaire initial B . Ainsi, un point de B peut être proche de la composante connexe sélectionnée dans un cadre euclidien, mais éloigné au sens de cette métrique géodésique. Notons D_B cette dilatation contrainte, la nouvelle heuristique s'écrit :

$$\text{Intracranien} = R_d \circ D_{B,r_2} \circ R_d \circ C_d \circ E_{r_1} (B) \quad (6.23)$$

Les différents paramètres de cette méthode doivent cependant être fixés empiriquement, et les paramètres optimaux peuvent différer d'une image à l'autre. Cette solution est donc loin d'être satisfaisante à long terme. La mise au point d'un algorithme d'extraction du cerveau, éventuellement couplée à une correction de biais, serait une perspective pour améliorer la chaîne de traitement présentée dans ce chapitre.

Cas de la pondération T_2

En pondération T_2 , l'extraction du cerveau est facilitée par le contraste spécifique du LCR qu'il est bien plus facile de différencier du crâne qu'en T_1 , ainsi que par celui des muscles qui présentent un hypo-signal par rapport aux tissus cérébraux. La séquence d'opérations morphomathématiques utilisée diffère donc sensiblement de la pondération T_1 . Nous avons débuté par une classification par l'algorithme des k -moyennes avec 6 classes que l'on trie par valeur croissante des centroïdes (Figure 6.9). On note $K^{(i)}$ le masque binaire de chaque classe i . On note alors $\text{FondEtMuscle} = K^{(1)} \cup K^{(2)}$, $\text{Tissu} = K^{(3)} \cup K^{(4)}$ et $\text{LCR} = K^{(5)} \cup K^{(6)}$. Le masque intracrânien est obtenu en deux étapes :

$$\text{MasqueBrut} = D_r \circ R_d \circ G_d \circ E_r \circ R_d (\text{Tissu} \cup \text{LCR}) \quad (6.24)$$

$$\text{Intracranien} = F_r \circ D_r \circ R_d \circ G_d \circ E_r \circ R_d (\text{Tissu} \cap \text{MasqueBrut}) \quad (6.25)$$

Dans nos traitements, r a toujours été fixé à trois fois la largeur d'un voxel et la connectivité utilisée était d'ordre 1 (6 voisins en 3D).

6.6 Recalage d'atlas

6.6.1 Transformation affine

La segmentation étant réalisée dans le référentiel de l'IRM, nous avons fait le choix d'estimer la transformation en recalant le *template* vers cette IRM. Il ne s'agit donc pas d'une normalisation du cerveau à segmenter dans un espace stéréotaxique ou moyen,

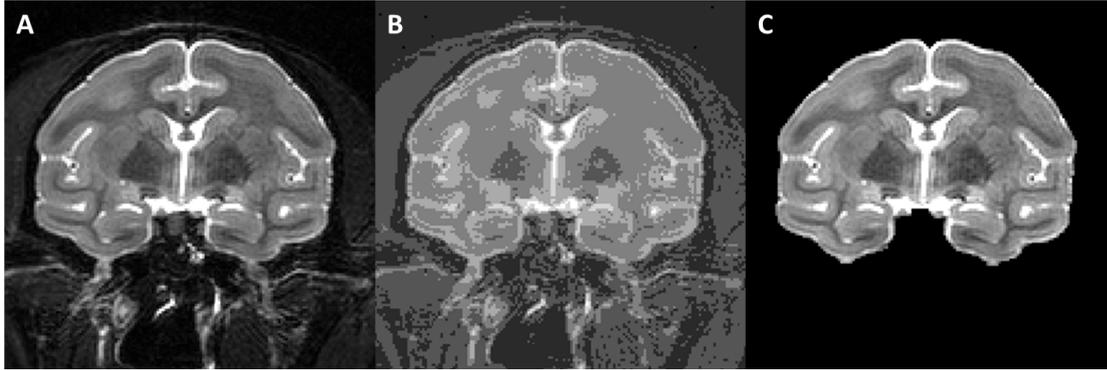


FIGURE 6.9 – Extraction du cerveau : (A) IRM corrigée du biais, (B) k -moyennes à 6 classes, (C) cerveau extrait.

mais d'estimer au mieux la probabilité *a priori* d'observer une classe en un voxel donné. Cela nous évite d'avoir à nous soucier de l'inversibilité des transformations estimées ou de leur symétrie.

La première transformation estimée est affine. Ce recalage a été réalisé à l'aide d'une implémentation personnelle d'une méthode dont les principes ont été décrits par [Thévenaz et Unser \(2000\)](#). Cette méthode repose sur une maximisation multi-échelles de l'IM entre deux images, définie comme l'entropie de leur histogramme conjoint (HC). Ce critère de ressemblance présente l'intérêt d'être indépendant de la dynamique des images (contrairement à la somme des carrés des écarts) et de leur type de contraste (contrairement à la corrélation croisée), ce qui nous a permis d'utiliser un même *template* pour segmenter des IRMs possédant différents contrastes.

Formulation et dérivation de l'information mutuelle

Notons F l'image flottante (ici le *template*) et R l'image de référence (ici l'IRM à segmenter). L'HC est défini par les largeurs de classe utilisées Δb_F et Δb_R qui dépendent directement du nombre de classes \mathcal{K} et \mathcal{L} choisies (ici, 64, comme chez [Studholme et al. \(1999\)](#); [Mattes et al. \(2003\)](#) préconisent 50 classes). Il est construit à l'aide de deux fenêtres de Parzen, dont les noyaux sont des *B-splines* de degrés 0 et 3, afin de rendre l'IM continue et dérivable par rapport aux paramètres de la transformation :

$$p(\lambda, \kappa) = \alpha \sum_{\mathbf{x} \in \mathcal{X}} \beta^{(0)} \left(\kappa - \frac{R(\mathbf{x}) - R_0}{\Delta b_R} \right) \beta^{(3)} \left(\lambda - \frac{F(\mathbf{x}) - F_0}{\Delta b_F} \right) \quad (6.26)$$

où λ et κ sont les coordonnées de l'HC, \mathcal{X} est l'ensemble des points du domaine de l'image utilisés pour l'estimation de l'IM et R_0 et T_0 sont les valeurs minimales des images référence et flottante. α est choisi tel que $\sum_{\lambda, \kappa} p(\lambda, \kappa) = 1$. Les *B-splines* sont

des fonctions polynomiales par morceaux définies par m nœuds, et sont alors de degré $m - 1$. On utilisera ici les *B-Splines* cardinales centrées définies récursivement par :

$$\beta^{(0)}(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } x \in [-\frac{1}{2}, \frac{1}{2}[\\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (6.27)$$

$$\beta^{(n)}(x) = \beta^{(n-1)} * \beta^{(0)}(x) . \quad (6.28)$$

Cette dernière équation permet encore d'écrire

$$\beta^{(n)}(x) = \frac{n+1+2x}{2n} \beta^{(n-1)}(x + \frac{1}{2}) + \frac{n+1-2x}{2n} \beta^{(n-1)}(x - \frac{1}{2}) . \quad (6.29)$$

Une *B-spline* d'ordre n étant $\mathcal{D}^n \subset \mathcal{C}^{n-1}$, celle d'ordre 3 est \mathcal{C}^2 , ce qui la rend d'intérêt pour les méthodes d'optimisation de Newton et de quasi-Newton. La dérivée d'une *B-spline* peut également s'écrire à partir des ordres inférieurs :

$$\frac{d\beta^{(n)}}{du}(x) = \beta^{(n-1)}(x + \frac{1}{2}) - \beta^{(n-1)}(x - \frac{1}{2}) . \quad (6.30)$$

Lorsqu'une transformation \mathbf{T} de paramètres $\boldsymbol{\mu}$ est appliquée à l'image flottante, l'HC s'écrit

$$p(\lambda, \kappa | \boldsymbol{\mu}) = \alpha \sum_{\mathbf{x} \in \mathcal{X}} \beta^{(0)} \left(\kappa - \frac{R(\mathbf{x}) - R_0}{\Delta b_R} \right) \beta^{(3)} \left(\lambda - \frac{F(\mathbf{T}(\mathbf{x} | \boldsymbol{\mu})) - F_0}{\Delta b_F} \right) \quad (6.31)$$

On note p_F et p_R les histogrammes marginaux de chaque image, définis par :

$$p_F(\lambda | \boldsymbol{\mu}) = \sum_{\kappa \in \mathcal{K}} p(\lambda, \kappa | \boldsymbol{\mu}) \quad (6.32)$$

et

$$p_R(\lambda) = \sum_{\lambda \in \mathcal{L}} p(\lambda, \kappa | \boldsymbol{\mu}) \quad (6.33)$$

L'information mutuelle s'écrit alors

$$f(\boldsymbol{\mu}) = \sum_{\lambda \in \mathcal{L}} \sum_{\kappa \in \mathcal{K}} p(\lambda, \kappa | \boldsymbol{\mu}) \log \left(\frac{p(\lambda, \kappa)}{p_F(\lambda | \boldsymbol{\mu}) p_R(\kappa)} \right) \quad (6.34)$$

La maximisation d'un critère par une méthode d'optimisation de type Newton nécessite de connaître en tout point la valeur de la fonction à optimiser, sa dérivée première par rapport à chacun des paramètres (*i.e.*, le gradient) et sa dérivée seconde (*i.e.*, le hessien). Les méthodes de quasi-Newton nécessitent de ne connaître que la valeur de la fonction et le gradient, le hessien pouvant être approché de plusieurs façons décrites [section 4.5](#).

La dérivée de l'IM est donnée, dans une forme analytiquement simplifiée, par [Thévenaz et Unser \(2000\)](#) et [Mattes et al. \(2003\)](#) :

$$\frac{\partial f}{\partial \mu_i}(\boldsymbol{\mu}) = \sum_{\lambda} \sum_{\kappa} \frac{\partial p}{\partial \mu_i}(\lambda, \kappa | \boldsymbol{\mu}) \log \left(\frac{p(\lambda, \kappa | \boldsymbol{\mu})}{p_F(\lambda | \boldsymbol{\mu})} \right) \quad (6.35)$$

avec

$$\begin{aligned} \frac{\partial p}{\partial \mu_i}(\lambda, \kappa | \boldsymbol{\mu}) &= \frac{\alpha}{\Delta b_F} \sum_{\mathbf{x}} \beta^{(0)} \left(\kappa - \frac{R(\mathbf{x}) - R_0}{\Delta b_R} \right) \\ &\quad \times \frac{d\beta^{(3)}}{du} \left(\lambda - \frac{F(\mathbf{T}(\mathbf{x} | \boldsymbol{\mu})) - F_0}{\Delta b_F} \right) \\ &\quad \times \left(-\frac{\partial F}{\partial \mathbf{t}}(\mathbf{T}(\mathbf{x} | \boldsymbol{\mu})) \right)^\top \frac{\partial \mathbf{T}}{\partial \mu_i}(\mathbf{x} | \boldsymbol{\mu}) . \end{aligned} \quad (6.36)$$

Pour que f soit dérivable dans l'espace des paramètres (par rapport à $\boldsymbol{\mu}$), F doit donc l'être spatialement (par rapport à \mathbf{x}). Pour rendre F \mathcal{C}^2 , on utilise une interpolation par B -splines cubiques, de telle sorte qu'elle est paramétrée par N_F coefficients c_i :

$$F(\mathbf{x}) = \sum_{1 \leq i \leq N_F} c_i \beta^{(3)}(x - x_i) \beta^{(3)}(y - y_i) \beta^{(3)}(z - z_i) \quad (6.37)$$

où les $\mathbf{x}_i = (x_i, y_i, z_i)$ sont les centres des voxels de l'image discrète. Cette interpolation peut être réalisée de façon très peu coûteuse par un filtre à réponse impulsionnelle infinie (FRII) séparable ([Unser et al., 1993a,b](#)). La dérivée de F s'écrit alors

$$\frac{\partial F(\mathbf{x})}{\partial x} = \sum_{1 \leq i \leq N_F} c_i \frac{d\beta^{(3)}}{du}(x - x_i) \beta^{(3)}(y - y_i) \beta^{(3)}(z - z_i) . \quad (6.38)$$

Si l'on veut utiliser une méthode d'optimisation des familles Newton et quasi-Newton, il est utile de connaître le hessien de l'IM. Sa forme générale est donnée par [Thévenaz et Unser \(2000\)](#) :

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 f}{\partial \mu_1 \partial \mu_2}(\boldsymbol{\mu}) &= \sum_{\lambda \in \mathcal{L}} \sum_{\kappa \in \mathcal{K}} \frac{\partial^2 p}{\partial \mu_1 \partial \mu_2}(\lambda, \kappa | \boldsymbol{\mu}) \log \left(\frac{p(\lambda, \kappa | \boldsymbol{\mu})}{p_F(\lambda | \boldsymbol{\mu})} \right) \\ &\quad + \sum_{\lambda \in \mathcal{L}} \sum_{\kappa \in \mathcal{K}} \frac{\partial p}{\partial \mu_1}(\lambda, \kappa | \boldsymbol{\mu}) \frac{\partial p}{\partial \mu_2}(\lambda, \kappa | \boldsymbol{\mu}) \frac{1}{p(\lambda, \kappa | \boldsymbol{\mu})} \\ &\quad - \sum_{\lambda \in \mathcal{L}} \frac{\partial p_F}{\partial \mu_1}(\lambda | \boldsymbol{\mu}) \frac{\partial p_F}{\partial \mu_2}(\lambda | \boldsymbol{\mu}) \frac{1}{p_F(\lambda, | \boldsymbol{\mu})} \end{aligned} \quad (6.39)$$

Les auteurs proposent, afin de diminuer le coût de calcul du hessien, de négliger la dérivée d'ordre 2 :

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 f}{\partial \mu_1 \partial \mu_2}(\boldsymbol{\mu}) &= \sum_{\lambda \in \mathcal{L}} \sum_{\kappa \in \mathcal{K}} \frac{\partial p}{\partial \mu_1}(\lambda, \kappa | \boldsymbol{\mu}) \frac{\partial p}{\partial \mu_2}(\lambda, \kappa | \boldsymbol{\mu}) \frac{1}{p(\lambda, \kappa | \boldsymbol{\mu})} \\ &\quad - \sum_{\lambda \in \mathcal{L}} \frac{\partial p_F}{\partial \mu_1}(\lambda | \boldsymbol{\mu}) \frac{\partial p_F}{\partial \mu_2}(\lambda | \boldsymbol{\mu}) \frac{1}{p_F(\lambda, | \boldsymbol{\mu})} \end{aligned} \quad (6.40)$$

Dérivation de la transformation

La dérivée de la transformation dépend du modèle choisi. Dans le cas rigide, la transformation de paramètres $\boldsymbol{\mu} = (t_x, t_y, t_z, \theta_x, \theta_y, \theta_z)$ s'écrit

$$\mathbf{T}(\mathbf{x} \mid \boldsymbol{\mu}) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\theta_x) & -\sin(\theta_x) & 0 \\ 0 & \sin(\theta_x) & \cos(\theta_x) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos(\theta_y) & 0 & \sin(\theta_y) & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\sin(\theta_y) & 0 & \cos(\theta_y) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos(\theta_z) & -\sin(\theta_z) & 0 & 0 \\ \sin(\theta_z) & \cos(\theta_z) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & t_x \\ 0 & 1 & 0 & t_y \\ 0 & 0 & 1 & t_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (6.41)$$

Il suffit ensuite de dériver par rapport à chacun des paramètres. Par exemple, la dérivée par rapport à θ_x est

$$\frac{\partial \mathbf{T}}{\partial \theta_x}(\mathbf{x} \mid \boldsymbol{\mu}) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\sin(\theta_x) & -\cos(\theta_x) & 0 \\ 0 & \cos(\theta_x) & -\sin(\theta_x) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos(\theta_y) & 0 & \sin(\theta_y) & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\sin(\theta_y) & 0 & \cos(\theta_y) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos(\theta_z) & -\sin(\theta_z) & 0 & 0 \\ \sin(\theta_z) & \cos(\theta_z) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & t_x \\ 0 & 1 & 0 & t_y \\ 0 & 0 & 1 & t_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (6.42)$$

Si l'on souhaite que \mathbf{T} soit une similitude, il suffit d'ajouter à l'équation 6.41 une multiplication par la matrice d'une homothétie. Dans le cas d'une transformation affine quelconque, on ne l'écrira plus comme une composition de transformations unitaires mais comme une matrice affine dont les paramètres sont ses 12 coefficients.

Maximisation de la fonction objective

Thévenaz et Unser (2000) proposent un schéma d'optimisation inspiré de la méthode de Levenberg-Marquardt (LM) dans laquelle les termes diagonaux de la matrice hessienne sont multipliés par un facteur d'amortissement λ_n prenant sa valeur dans \mathbb{R}^+ . Ce facteur peut varier à chaque itération afin de sélectionner une direction et un pas de montée qui assurent une maximisation. Par souci de coût algorithmique, nous avons fait un choix différent en privilégiant une recherche linéaire selon une direction donnée par la méthode de Newton classique : $\mathbf{p}_n = H(\mathbf{x}_n \mid \boldsymbol{\mu})^{-1} \mathbf{g}(\mathbf{x}_n \mid \boldsymbol{\mu})$, que l'on module par un facteur $\lambda_n^{(k)}$.

- Si $f(\mathbf{x}_n + \lambda_n^{(k)} \mathbf{p}_n) > f(\mathbf{x}_n + \lambda_n^{(k-1)} \mathbf{p}_n)$, on multiplie le facteur d'amplitude par 2 (ou tout autre valeur arbitraire) : $\lambda_n^{(k+1)} \leftarrow 2\lambda_n^{(k)}$. Cette étape est répétée jusqu'à ce que cette inégalité ne soit plus vraie.

- Si $f(\mathbf{x}_n + \lambda_n^{(k)} \mathbf{p}_n) \leq f(\mathbf{x}_n + \lambda_n^{(0)} \mathbf{p}_n)$, on divise le facteur d'amplitude par 2 (ou toute autre valeur arbitraire) : $\lambda_n^{(k+1)} \leftarrow \frac{1}{2} \lambda_n^{(k)}$. Cette étape est répétée jusqu'à ce que cette inégalité ne soit plus vraie.

Soit K_n le k optimal à l'itération n , alors $\lambda_{n+1}^{(0)} \leftarrow \lambda_n^{(K_n)}$. Le tout premier facteur $k_0^{(0)}$ est fixé à 1, ce qui nous place dans le cadre de la méthode de Newton classique.

Le rationnel derrière cette heuristique est multifactoriel :

- le gradient de l'IM est bien plus coûteux à calculer que la simple valeur de la fonction objective, il est donc performant de réaliser la recherche linéaire sans l'estimer ;
- lorsqu'on approche de l'optimum, la méthode de Newton est beaucoup plus performante que la descente du gradient, il est donc intéressant de rester dans un cadre Newtonien ;
- la combinaison de marches arrière et avant (*backtracking* et *fronttracking*) permet d'éviter à la fois les pas trop courts et trop longs.

Approche multi-échelle par pyramide *spline*

La méthode d'optimisation choisie est extrêmement sensible aux optimums locaux. Il est donc nécessaire d'initialiser le vecteur de paramètres $\boldsymbol{\mu}$ au plus proche de l'optimum global. Pour cela, nous avons respecté le schéma multi-résolutions proposé par [Thévenaz et Unser \(2000\)](#) qui repose sur le calcul d'une pyramide *spline* dont le principe est introduit par [Unser et al. \(1993c\)](#). Cette pyramide est constituée de coefficients similaires à ceux utilisés pour l'interpolation, dont le nombre dans chaque direction est réduit à chaque niveau de la pyramide d'un facteur 2. Le niveau le plus résolu est obtenu par simple interpolation *spline* de l'image F . Les niveaux suivants sont obtenus en minimisant la norme L_2 entre les images continues de niveaux consécutifs. En notant $\bar{F}^{(k)}$ l'image continue au niveau k :

$$(c_i^{(k+1)}) = \underset{(c_i ; 1 \leq i \leq N_F^{(k+1)})}{\operatorname{argmin}} L_2(\bar{F}^{(k)}, \bar{F}) \quad (6.43)$$

où

$$\bar{F}(\mathbf{x}) = \sum_{1 \leq i \leq N_F^{(k+1)}} c_i \beta^{(3)}(x - x_i) \beta^{(3)}(y - y_i) \beta^{(3)}(z - z_i) . \quad (6.44)$$

Nous avons ici entièrement suivi l'implémentation cubique proposée par [Unser et al. \(1993c\)](#) qui contient un FRII (*spline* inverse d'ordre 3) suivi d'un filtre à réponse impulsionnelle finie (FRIF) (*spline* direct d'ordre 7) et d'une séquence répétée de filtres par moyenne glissante (FMGs) de largeur 3 et d'un sous-échantillonnage de facteur 2. Cette séquence crée la pyramide duale d'ordre 3, qu'on transforme en pyramide de coefficients *splines* par un FRII (*spline* inverse d'ordre 7).

Libération successive des paramètres

Comme rappelé [section 4.3](#), les classes de transformations « translation » (\mathcal{T}), « rigide » (\mathcal{R}), « similitude » (\mathcal{S}) et « affine » (\mathcal{A}) peuvent être organisées en sous-ensembles : $\mathcal{T} \subset \mathcal{R} \subset \mathcal{S} \subset \mathcal{A}$. Nous avons donc choisi de libérer successivement les paramètres de la transformation en optimisant successivement dans l'espace de chaque classe. Chaque optimisation est initialisée par le résultat de la sous-classe précédente. Dans notre cas nous avons réalisé l'enchaînement $\mathcal{T} \rightarrow \mathcal{R} \rightarrow \mathcal{A}$. De plus, l'optimisation de la translation est initialisée par un alignement des centres de gravité des deux images. Ces centres de gravité sont calculés comme les barycentres des voxels pondérés par leur intensité.

Considérant qu'à partir d'un certain nombre d'observations, l'ajout de voxels additionnels n'améliorait pas significativement l'estimation de la probabilité conjointe p , et afin d'accélérer le processus de recalage, nous avons sélectionné aléatoirement 20000 points situés à l'intérieur du masque du cerveau (dont le processus d'obtention est décrit [section 6.5](#)). Seuls ces 20000 points ont été utilisés pour estimer l'IM, et optimiser les 12 paramètres de la transformation affine.

Le critère d'arrêt utilisé est la différence entre deux valeurs successives de l'IM (positive par construction). Quels que soient la transformation optimisée et le niveau de résolution, nous avons utilisé le seuil 10^{-5} .

6.6.2 Transformation non-linéaire

Une transformation non-linéaire modélisée par *free-form deformations* (FFD) ([Rueckert et al., 1999](#)) a ensuite été estimée à l'aide d'une implémentation propre à notre équipe de l'algorithme décrit par [Mattes et al. \(2003\)](#) qui diffère de celui de [Rueckert et al. \(1999\)](#) par l'absence de terme de régularisation spatiale dans la fonction objective, l'utilisation de l'IM plutôt que l'IMN et une optimisation par L-BFGS *bounded* (L-BFGS-B) plutôt que par descente du gradient. Nous utiliserons les notations de [Mattes et al. \(2003\)](#) dans ce chapitre.

Une transformation FFD est une transformation non-linéaire paramétrique définie par une transformation affine (dont les paramètres $\boldsymbol{\mu}$ sont ici fixes et obtenus par l'algorithme présenté [sous-section 6.6.1](#)) $\mathbf{A}(\mathbf{x} \mid \boldsymbol{\mu})$ et un champ de déformations $\mathbf{D}(\mathbf{x} \mid \boldsymbol{\delta})$ paramétré par un ensemble de coefficients *spline* $\boldsymbol{\delta} = (\boldsymbol{\delta}_i) = (\delta_{i,x}, \delta_{i,y}, \delta_{i,z})$ situés sur une grille $\rho_x \times \rho_y \times \rho_z$ d'espacement $\boldsymbol{\Delta}_\rho = (\Delta_{\rho_x}, \Delta_{\rho_y}, \Delta_{\rho_z})$. Notons $\boldsymbol{\lambda} = (\boldsymbol{\lambda}_i)$ les nœuds de cette grille. La transformation \mathbf{T} s'exprime donc

$$\mathbf{T}(\mathbf{x} \mid \boldsymbol{\delta}) = \mathbf{A}(\mathbf{x} \mid \boldsymbol{\mu}) + \mathbf{D}(\mathbf{x} \mid \boldsymbol{\delta}) \quad (6.45)$$

et le champ de déformation est défini de telle sorte que

$$D_x(x | \boldsymbol{\delta}) = \sum_i \delta_{i,x} \beta^{(3)} \left(\frac{x - \lambda_{i,x}}{\Delta_{\rho_x}} \right) \quad (6.46)$$

que l'on écrira de façon vectorielle :

$$\mathbf{D}(\mathbf{x} | \boldsymbol{\delta}) = \sum_i \delta_i \boldsymbol{\beta}^{(3)} \left(\frac{\mathbf{x} - \lambda_i}{\Delta_{\rho}} \right). \quad (6.47)$$

Dans notre implémentation comme dans celle de [Mattes et al. \(2003\)](#), la formulation de l'IM et sa dérivation sont en tout point identiques à celles de [Thévenaz et Unser \(2000\)](#) décrites dans la section précédente. Cependant, ici, le hessien n'est pas calculé, l'algorithme L-BFGS-B approximant à chaque itération le vecteur de descente $H(\mathbf{x}_n)\mathbf{g}(\mathbf{x}_n)$ grâce au seul gradient (voir [section 4.5](#)). Il ne manque donc que la dérivée de la transformation FFD qui s'exprime

$$\frac{\partial \mathbf{T}}{\partial \delta_{i,x}}(\mathbf{x} | \boldsymbol{\delta}) = \left(\beta^{(3)} \left(\frac{x - \lambda_{i,x}}{\Delta_{\rho_x}} \right), 0, 0 \right) \quad (6.48)$$

Ici, l'approche multi-échelles n'est pas réalisée au niveau de l'image flottante F , mais au niveau de la grille FFD. Des grilles de taille $4 \times 4 \times 4$ à $10 \times 10 \times 10$ sont itérativement utilisées. Pour initialiser les coefficients de la grille de niveau $k + 1$ à partir du niveau précédent k , la valeur du déplacement $\mathbf{D}^{(k)}$ est calculée à la position de chaque nœud de la grille $\boldsymbol{\lambda}^{(k+1)}$. Les coefficients $\boldsymbol{\delta}^{(k+1)}$ sont ensuite obtenus par interpolation *spline* cubique de ces déplacements.

Le critère d'arrêt utilisé est le gain d'IM entre deux itérations :

$$\frac{f(\boldsymbol{\delta}_n) - f(\boldsymbol{\delta}_{n-1})}{f(\boldsymbol{\delta}_{n-1})}. \quad (6.49)$$

À chaque niveau de résolution, nous avons utilisé le même seuil 5×10^{-3} . Le résultat des recalages affine et non-linéaire est illustré [Figure 6.10](#).

6.6.3 Application de la transformation et probabilisation de l'atlas

Afin d'éviter l'addition d'erreurs d'interpolation, la transformation $\mathbf{T}(\mathbf{x} | \boldsymbol{\delta}) = \mathbf{A}(\mathbf{x} | \boldsymbol{\mu}) + \mathbf{D}(\mathbf{x} | \boldsymbol{\delta})$ a été appliquée en une seule fois. La grille de sortie est de même résolution que l'IRM à segmenter. Des interpolations *spline* d'ordre 0 et 3 sont respectivement utilisées pour les volumes de *labels* et les volumes continus. La carte de probabilités *a priori* est obtenue à partir du masque M_j , dans la résolution de l'IRM référence, de chaque classe j . Ces masques prennent la valeur 1 lorsque le voxel i appartient à la classe

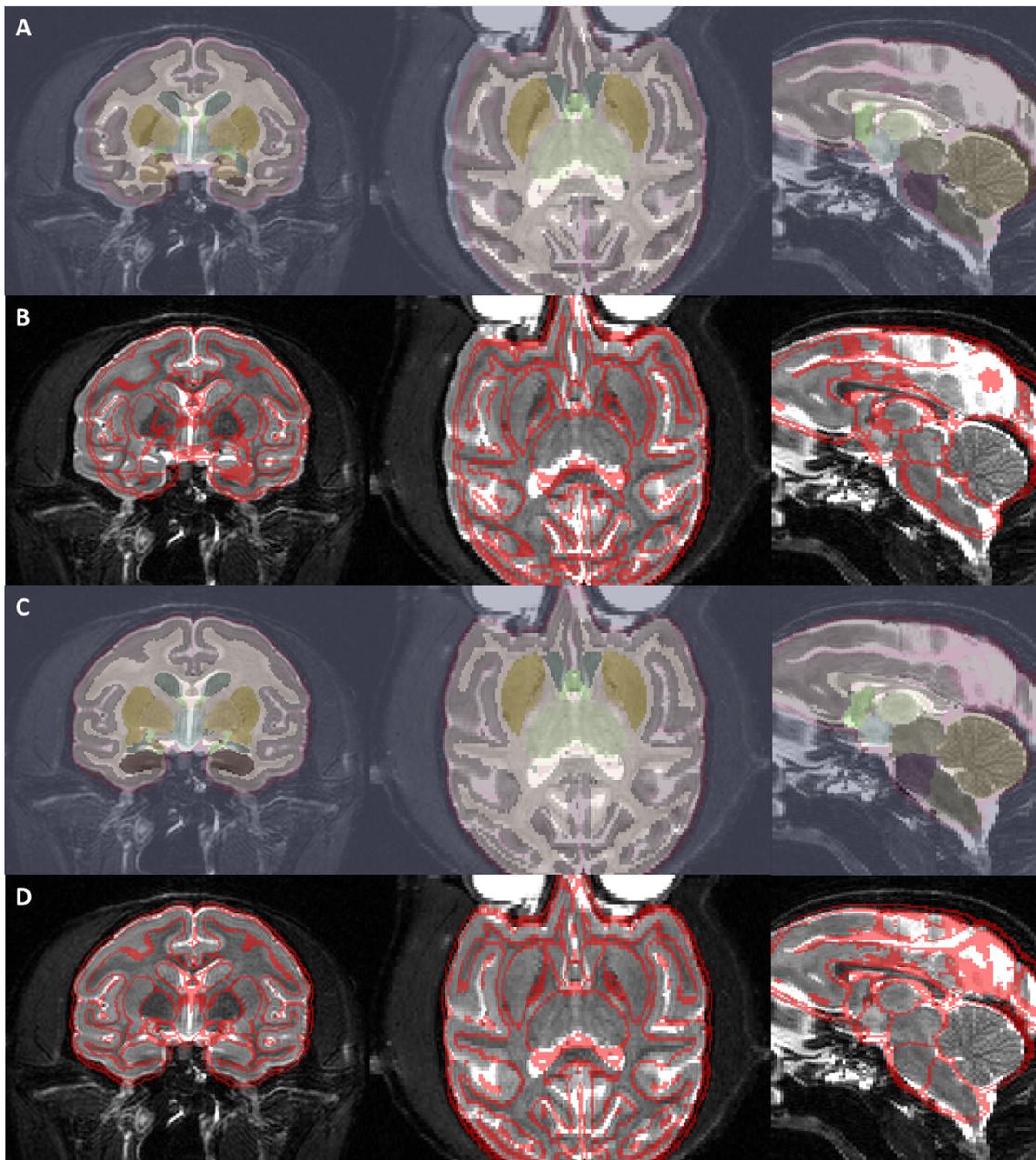


FIGURE 6.10 – Résultats du recalage pour une IRM : (A) *labels* de l’atlas rééchantillonnés dans le référentiel de l’IRM avec la transformation affine, (B) contours de l’atlas rééchantillonnés dans le référentiel de l’IRM avec la transformation affine, (C) *labels* de l’atlas rééchantillonnés dans le référentiel de l’IRM avec la transformation non-linéaire, (D) contours de l’atlas rééchantillonnés dans le référentiel de l’IRM avec la transformation non-linéaire. À chaque ligne, l’IRM est affichée, de gauche à droite, en vues coronale, axiale et sagittale.

et 0 sinon. Ils sont ensuite convolués avec un noyau gaussien de LTMH égale à trois fois la largeur d'un voxel dans la dimension la moins résolue (Figure 6.11).

De façon optionnelle, il est possible de moduler les probabilités ainsi obtenues par un paramètre $\alpha \in [0, 1]$ de telle sorte que

$$P^{(\alpha)}(X_i = j) = \alpha P(X_i = j) + \frac{1 - \alpha}{N} \quad (6.50)$$

où N est le nombre de classes. Lorsque α vaut 1, les probabilités sont inchangées. Lorsque α vaut 0, elles sont toutes égales à $\frac{1}{N}$. L'utilisation de cette modulation permet donc de pousser l'*a priori* vers des classes équiprobables.

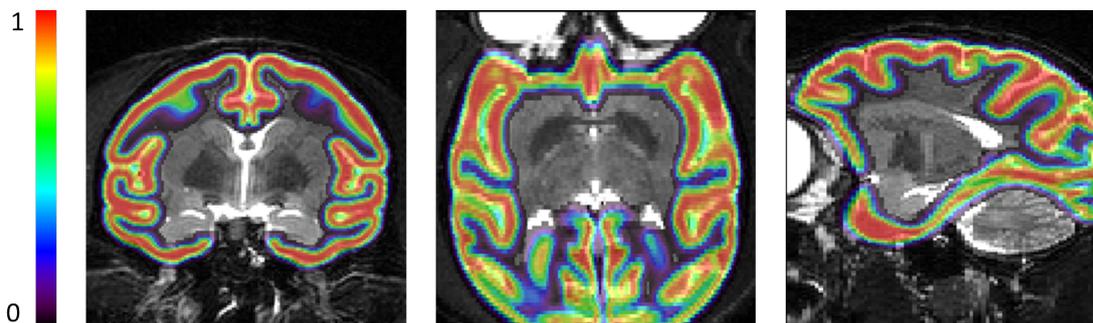


FIGURE 6.11 – Probabilités *a priori* de la classe « isocortex » en fusion avec l'IRM.

6.7 Initialisation des paramètres du mélange

L'IRM sans biais a été convertie en un volume de flottants, log-transformée, et la dynamique a été déplacée de telle sorte que la valeur maximale de l'image soit 0. De cette façon, il a été possible de réaliser une première initialisation des paramètres de la mixture à partir de valeurs que l'on sait relativement proches des moyennes optimales : ces valeurs sont $-3, 5, -2, -1, 5$ et -1 , déterminée de façon empirique. En pondération T_2 , elles correspondent aux moyennes des classes « fond », « MB », « MG » et « LCR » (en T_1 : « fond », « LCR », « MG » et « MB »).

Une première classification des voxels de l'image a d'abord été réalisée par l'algorithme des k -moyennes dont les centroïdes ont été initialisés avec les valeurs ci-avant ($k = 4$). Cet algorithme assigne tout d'abord chaque observation au groupe dont le centroïde lui est le plus proche selon la distance euclidienne. Les centroïdes sont ensuite mis à jour avec la moyenne des valeurs assignées à chaque groupe. Ces deux étapes sont itérées jusqu'à ce que tous les centroïdes se stabilisent.

Le résultat des k -moyennes a ensuite été utilisé pour initialiser un MMG. Les moyennes μ_4 ont été initialisées par les centroïdes, les variances σ_4^2 par la variance au sein de

chaque groupe et les *a priori* stationnaires α_k par la proportion de voxels assignée à chaque groupe, comme proposé par Blömer et Bujna (2013). Les paramètres optimaux du mélange ont ensuite été obtenus par EM (Figure 6.12a).

Ce mélange de 4 classes n'est évidemment pas suffisant pour initialiser les 18 régions de l'atlas. Nous avons donc séparé ces régions selon qu'elles étaient des régions « blanches », « grises » ou un mélange des deux. Supposons que l'on connaisse la densité de probabilité (DP) p_j de chaque région, on peut alors obtenir la probabilité *a posteriori* par la formule de Bayes :

$$P(X_i = j \mid y_i, \mu_4, \sigma_4, \alpha_4) \propto \sum_{j \in \mathcal{X}} p_j(y_i \mid \mu_4, \sigma_4, \alpha_4) P(X_i = j) . \quad (6.51)$$

La DP de chaque région est fixée par celle de la gaussienne de la classe à laquelle elle appartient. Dans le cas d'un mélange gris/blanc, la DP est

$$p(y \mid \mu_4, \sigma_4, \alpha_4) = \alpha_G g(y \mid \mu_G, \sigma_G) + \alpha_B g(y \mid \mu_B, \sigma_B) . \quad (6.52)$$

Les moyennes μ et variance σ des 18 classes sont alors fixées par leurs estimateurs de maximum de vraisemblance (Figure 6.12b) :

$$\hat{\mu}, \hat{\sigma} = \underset{\mu, \theta}{\operatorname{argmax}} L(\mu, \theta ; \mathbf{y}, \mu_4, \sigma_4, \alpha_4) \quad (6.53)$$

Notons que les probabilités *a priori* ne sont, elles, pas mises à jour. $\hat{\mu}$ et $\hat{\sigma}$ sont uniquement utilisées pour initialiser les paramètres du modèle présenté section 6.2.

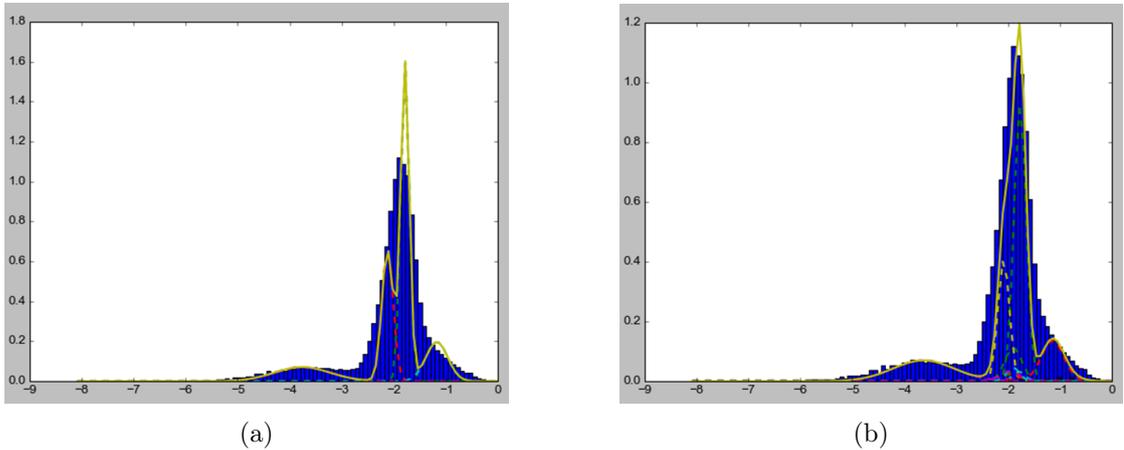


FIGURE 6.12 – DPs résultant des mélanges avec (a) 4 classes et (b) 18 classes superposées à l'histogramme de l'image (en bleu). Les DPs individuelles apparaissent en pointillés et leur somme en trait plein. L'axe des abscisses représente l'intensité dans l'IRM log-transformée et normalisée.

6.8 Extraction des sillons avec *Morphologist*

L'extraction des sillons a été réalisée, pour chaque hémisphère, avec les outils issus de la chaîne de traitement *Morphologist* à partir d'un masque du prosencéphale et du cortex. La surface définie comme l'interface de la MG corticale et de la MB cérébrale – « surface interne » – a d'abord été produite directement à partir de la segmentation fournie, qui doit donc posséder la topologie d'une boule. La surface piale a ensuite été obtenue en déformant la surface interne vers l'extérieur du masque du prosencéphale afin d'assurer une bonne segmentation des gyri. Les sillons ont été obtenus en dilatant le cortex dans l'espace laissé libre par le LCR jusqu'à ce qu'il ait rempli l'espace intracrânien, puis en réalisant une squelettisation du masque obtenu (Figure 6.13).

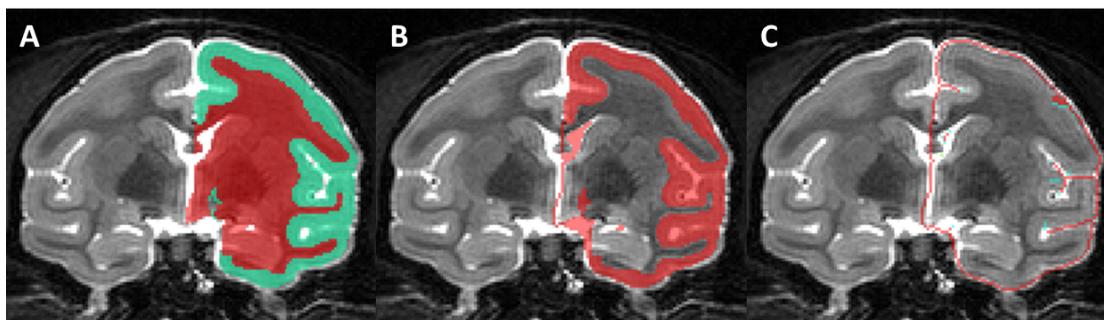


FIGURE 6.13 – Étapes d'extraction des sillons : (A) correction de la segmentation du cortex et de la MB, (B) dilatation topologique du cortex, (C) squelettisation.

Dans notre cas, nous n'avons intégré aucune contrainte topologique supplémentaire assurant un bon interfaçage avec *Morphologist*, néanmoins, nous avons commencé à travailler sur un nettoyage topologique des régions MB et MG obtenues. L'extraction des surfaces et des sillons a tout de même été intégrée à la chaîne de traitement *Primatologist* mais il faut garder à l'esprit qu'aucune validation quantitative des surfaces obtenues n'a été réalisée jusqu'à présent et qu'un simple examen visuel laisse apparaître certains défauts : gyri interrompus, défauts topologiques, aires occipitales mal extraites, sillons morcellés (Figure 6.14). Les résultats présentés ici sont donc préliminaires mais ils montrent qu'un traitement allant jusqu'à l'extraction des sillons est d'ores et déjà possible. Il serait sans doute intéressant de développer une méthode d'extraction des surfaces plus adaptée à la faible résolution des images traitées ainsi qu'à la minceur de la MB corticale, d'autant plus que notre méthode procure des cartes de probabilités d'appartenance aux différentes classes qui sont tout à fait inexploitées par les outils actuels de *Morphologist*. Ces pistes constituent des perspectives intéressantes à explorer à l'avenir. En effet, ces paramètres morphologiques pourraient apporter une plus grande finesse d'analyse s'il s'avère qu'ils puissent être mesurés avec une grande précision.

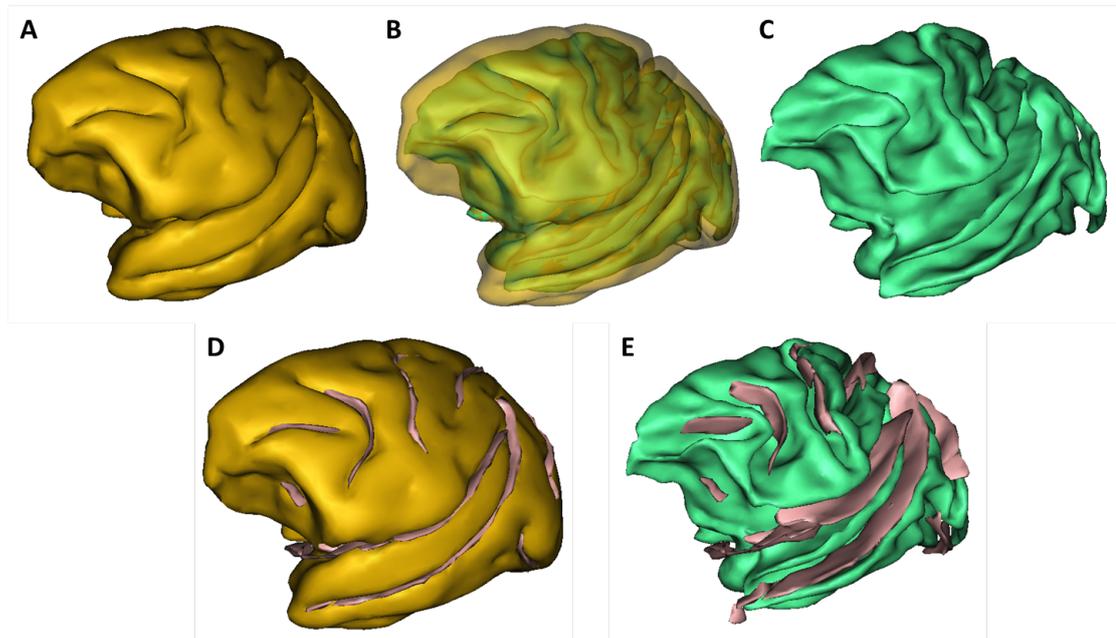


FIGURE 6.14 – Rendus surfaciques des surfaces internes et externes du ruban cortical et des sillons : (A) surface piaie, (B) surfaces piaie et de la MB, (C) surface de la MB, (D) surface piaie et sillons corticaux, (E) surface de la MB et sillons corticaux.

Conclusion

*Dans ce chapitre, nous venons de présenter une méthode originale de segmentation des tissus cérébraux chez le Macaque en 17 régions anatomiques par optimisation EM des paramètres d'un **modèle statistique** du signal RMN. Les probabilités a priori d'appartenance aux classes et d'occurrence des cliques du MRF ont été obtenues à partir d'un atlas numérique recalé automatiquement. Une estimation du biais magnétique et une correction des examens IRM ont été réalisées simultanément au processus de segmentation. Une validation quantitative des résultats et des performances de notre méthode de segmentation comparée à des segmentations manuelles d'IRMs de macaques sains acquises à MIRCen sera présentée et discutée de manière exhaustive dans le **chapitre 7**.*

Chapitre 7

Validation sur IRMs pondérées en T_2 acquises à MIRCen

Afin d'évaluer la qualité de la segmentation issue de notre chaîne de traitement et afin d'estimer l'impact des différents modules et de leurs paramètres, nous avons mis en place une base de validation composée de 10 IRMs acquises chez des sujets sains représentatifs des animaux utilisés au cours des études menées à MIRCen. Une segmentation manuelle des structures correspondant à l'atlas anatomique utilisé dans notre méthode de segmentation a été effectuée sur chacune des images de la base, et des scores de recouvrement ont été calculés pour 28 combinaisons différentes de paramètres.

7.1 Sujets et acquisitions

Dix macaques cynomolgus mâles (*Macaca fascicularis*) ont été sélectionnés pour un examen d'imagerie de référence. Ils ont reçu chacun un examen d'IRM avec un aimant Varian 7T (Agilent, Santa Clara, CA, USA) à des âges allant de 2 à 8 ans (âge moyen et écart-type : $4,2 \pm 1,3$ ans). Pour l'examen, les animaux ont été anesthésiés par injection de kétamine et de xylazine puis maintenus sous anesthésie par infusion intraveineuse de propofol et placés dans l'aimant en position du sphinx, la tête fixée par un cadre stéréotaxique (M2E, France). Au cours de l'acquisition, les animaux étaient réchauffés par un flux d'air chaud et leur température et rythme cardiaque étaient surveillés en permanence. Une antenne de surface (RAPID Biomedical GmbH, Rimpar, Allemagne) a été utilisée pour la transmission et la réception de l'onde radio. Quatre-vingt coupes coronales d'épaisseur 0,8 mm ont été acquises à l'aide d'une séquence d'écho de spin rapide en pondération T_2 (TE : 20 ms, TR : 7500 ms, moyenne de 8 images, temps d'acquisition : 48 min) sur une matrice 192×192 voxels avec un champ de vue de $115,2 \times 115,2$ mm, produisant un espace réciproque de résolution $0,6 \times 0,6 \times 0,8$ mm. Une

étape de *zero-filling* vers une grille $256 \times 256 \times 80$ voxels a produit un volume final de résolution $0,45 \times 0,45 \times 0,8$ mm.

Le choix de la pondération T_2 est dû à la hauteur du champ magnétique utilisé à MIRCen. En effet, à de telles intensités, la séquence de référence pour l'imagerie anatomique, MP-RAGE, est extrêmement sensible aux inhomogénéités du champ magnétique B_1 (Seiger et al., 2015). Malgré le développement récent de séquences auto-correctrices pondérées en T_1 (Van de Moortele et al., 2009; Marques et al., 2010), la pratique courante – et en particulier celle en place à MIRCen – reste l'utilisation de séquences plus classiques pondérées en T_2 .

7.2 Segmentation manuelle

La méthode de validation de référence dans la littérature consiste à comparer le résultat des méthodes automatiques avec des segmentations manuelles réalisées par un expert. Le processus de segmentation manuelle est extrêmement fastidieux et a un coût humain non-négligeable. De plus, il existe une très grande variabilité inter-opérateurs qui dépend de l'expérience de chacun. Le choix de l'incidence de segmentation impacte également fortement le résultat et l'incidence optimale n'est pas la même pour chaque structure. Un volume IRM de ce jeu de données contient 80 coupes coronales et 256 coupes axiales et sagittales. Une segmentation du volume dans son entièreté nécessiterait donc au minimum 80 coupes, et elle serait potentiellement biaisée par le choix de l'incidence coronale.

Nous avons donc fait le choix de sélectionner un sous-ensemble de coupes à segmenter dans chacune des trois incidences (Figure 7.1). La sélection des coupes a été effectuée de telle sorte que toutes les structures soient visibles dans chacune des trois incidences. Pour cela, nous nous sommes basés à la fois sur l'atlas Paxinos et al. et sur l'atlas du CIVM, ainsi que sur des repères propres à chaque sujet inspirés du référentiel de Talairach : les CA et CP, le PIH et les points les plus antérieur, postérieur, dorsal, ventral, gauche et droite du prosencéphale.

Les coupes coronales sélectionnées l'ont été partir de l'atlas Paxinos et al.. Nous donnerons cependant leurs coordonnées par rapport aux CA et CP, les coordonnées du système de l'atlas étant précisées entre parenthèses. Une correspondance grossière avec les coupes coronales du *template* du CIVM est également fournie. L'axe antéropostérieur est orienté dans le sens $CP \rightarrow CA$. Sept coupes ont ainsi été sélectionnées, de coordonnées :

- CA + 14 mm (Paxinos : Bregma + 10,85 mm, CIVM : 134)
- CA + 7 mm (Paxinos : Bregma + 3,85 mm, CIVM : 180)
- CA (Paxinos : Bregma - 3,15 mm, CIVM : 227)
- $\frac{1}{2}$ (CA + CP) (Paxinos : Bregma - 10.125 mm, CIVM : 274)

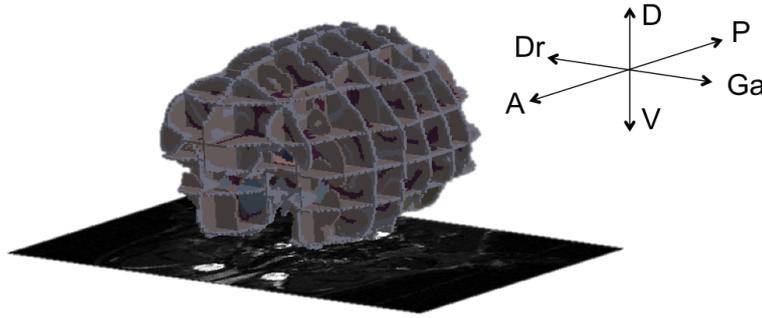


FIGURE 7.1 – Sélection de 15 coupes (7 coronales, 5 axiales, 3 sagittales), issues d'un volume IRM de la base de validation, qui serviront à la segmentation manuelle de référence. D : dorsal, V : ventral, A : antérieur, P : postérieur, Dr : droite, Ga : gauche.

- CP (Paxinos : Bregma - 17,1 mm, CIVM : 320)
- CP - 7 mm (Paxinos : Bregma - 24,1 mm, CIVM : 367)
- CP - 14 mm (Paxinos : Bregma - 31,1 mm, CIVM : 413)

Ces coordonnées sont ensuite converties en pseudo-coordonnées de Talairach (l'alignement de l'axe CA-CP avec l'axe antéropostérieur n'est pas réalisé). Notons LA le point le plus antérieur et LP le point le plus postérieur, les coupes coronales sélectionnées sont alors :

- $CA + 0,51 \times (LA - CA)$
- $CA + 0,26 \times (LA - CA)$
- CA
- $\frac{1}{2} \times (CA - CP)$
- CP
- $CP - 0,15 \times (CP - LP)$
- $CP - 0,3 \times (CP - LP)$

Les coupes axiales sélectionnées l'ont été à partir de l'atlas CIVM, de telle sorte que toutes les structures soient visibles sur au moins une coupe. Notons LD le point le plus dorsal et LV le point le plus ventral et orientons l'axe dorsoventral vers le haut. Cinq coupes axiales ont été sélectionnées, de façon à obtenir deux coupes dorsales et deux coupes ventrales de part et d'autre d'une coupe centrale définie par les CA et CP. Notons $C = \frac{1}{2} \times (CA + CP)$ le point central, les coordonnées des coupes sélectionnées sont :

- $C + \frac{2}{3} \times (LD - C)$
- $C + \frac{1}{3} \times (LD - C)$
- C
- $C - \frac{1}{3} \times (C - LV)$

- $C - \frac{2}{3} \times (C - LV)$

Trois coupes sagittales ont été sélectionnées, également à partir de l’atlas du CIVM : le PIH qui intersecte les structures centrales (corps calleux, hypothalamus, mésencéphale, rhombencéphale), et deux plans latéraux symétriques qui intersectent les structures bilatérales (striatum, thalamus, amygdale, hippocampe, cortex, matière blanche cérébrale). Soient LG et LD les limites gauche et droite du cerveau, leurs coordonnées sélectionnées sont donc :

- $PIH + \frac{1}{2} \times (LG - PIH)$
- PIH
- $PIH - \frac{1}{2} \times (PIH - LD)$

Avec cette procédure, il est donc nécessaire de segmenter manuellement 15 coupes par volume, soit bien moins que les 80 coupes coronales qui constituent le volume total, tout en étant moins sensible au biais d’incidence. Pour les voxels situés au croisement de plusieurs coupes d’incidences différentes, la vérité-terrain est choisie, lorsque c’est possible, comme le *label* majoritaire segmenté en différentes incidences. Lorsque aucun *label* n’est majoritaire, le choix est réalisé de manière arbitraire.

Dans les images de notre base, en raison des faibles contraste et résolution, les frontières de plusieurs des structures de l’atlas du CIVM sont très difficilement discernables. Citons notamment le *subpallium*, le thalamus et l’hypothalamus. Les scores de similarité pour ces régions doivent donc être analysés avec précaution. Leur intérêt dans le cadre de notre méthode est surtout d’éviter la contamination de classes d’intérêt (cortex, striatum, hippocampe) par les intensités issues des structures précédemment citées.

7.3 Scores de similarité

Comme rappelé au [chapitre 3](#), la segmentation d’une IRM en L classes peut être interprétée comme un problème de classification où chaque voxel est une observation. Le problème de classification le plus simple est celui d’une attribution binaire orientée (les classes sont non-symétriques : il y a un « objet » et un « fond », ou un « vrai » et un « faux »). On note \mathcal{P} l’ensemble des observations « objet » et \mathcal{F} l’ensemble des observations « fond ». On a alors $|\mathcal{P}| + |\mathcal{F}| = n$, où n est le nombre d’observations. Le résultat d’une classification binaire associe à chaque observation un *label* détecté (*i.e.* considérée comme « objet » ou « vrai ») ou non-détecté. On note \mathcal{C}_P l’ensemble des observations classées comme « objet » et \mathcal{C}_F l’ensemble des observations classées comme « fond ». Parmi les observations détectées, on différencie **vrai positif (VP)** et **faux positif (FP)**. De la même façon, les observations non-détectées sont séparées en **vrai négatif (VN)** et **faux négatif (FN)**. Les erreurs de sur-détection (ou fausse alarme) sont appelées **erreurs de type I** et celles de sous-détection sont appelées **erreurs de type II**. Une classification qui minimise les erreurs de type I est dite **sélective** ou

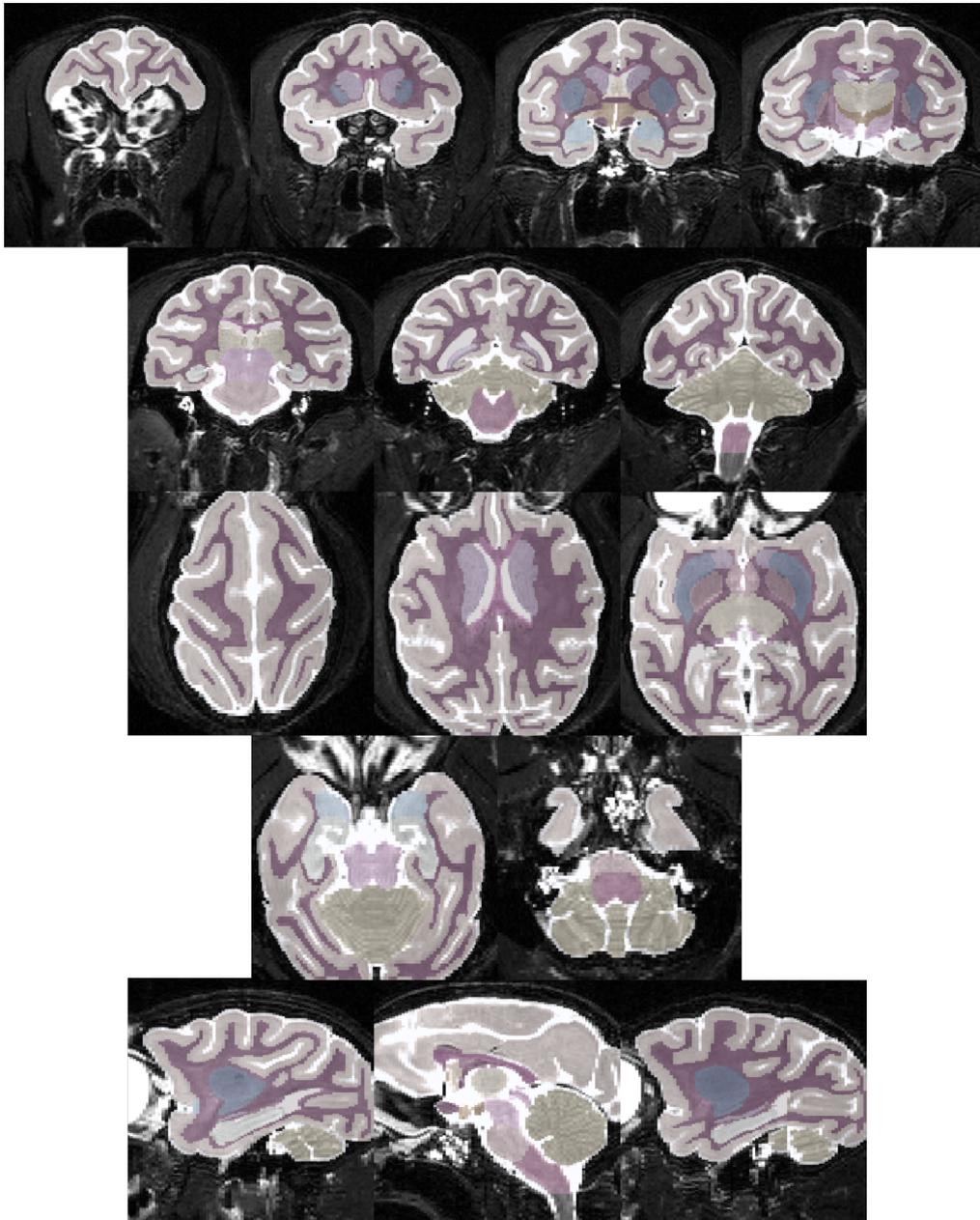


FIGURE 7.2 – Exemple de segmentation manuelle d'un animal : 7 coupes coronales (deux premières lignes, la plus antérieure en haut à gauche, la plus postérieure en bas à droite), 5 coupes axiales (lignes 3 et 4, la plus dorsale en haut à gauche, la plus ventrale en bas à droite) et 3 coupes sagittales (dernière ligne, alignées dans le sens radiologique).

spécifique tandis qu'elle est dite **sensible** lorsqu'elle minimise les erreurs de type II. Il est évident que l'importance donnée à chacun de ces deux types d'erreur est entièrement contextuelle. Plaçons-nous dans le cadre d'un test diagnostique et d'un traitement. Si le traitement possède très peu d'effets secondaires et que la maladie est létale, on privilégiera un test extrêmement sensible. Si au contraire le traitement est risqué, on favorisera un test possédant une forte spécificité. Deux métriques permettent de quantifier la sensibilité et la spécificité d'un classifieur.

- **La précision** est définie comme le rapport des VP sur l'ensemble des observations détectées comme positives :

$$p = \frac{|\mathcal{P} \cap \mathcal{C}_P|}{|\mathcal{C}_P|}. \quad (7.1)$$

Dans le cas où $\mathcal{P} \cap \mathcal{C}_P = \mathcal{C}_P$, aucune observation négative n'a été classée comme positive et la précision est maximale. La sur-détection (type I) est nulle.

- **Le rappel** est défini comme le rapport des VP sur l'ensemble des observations réellement positives :

$$r = \frac{|\mathcal{P} \cap \mathcal{C}_P|}{|\mathcal{P}|}. \quad (7.2)$$

Dans le cas où $\mathcal{P} \cap \mathcal{C}_P = \mathcal{P}$, aucune observation positive n'a été classée comme négative et la précision est maximale. La sous-détection (type II) est nulle.

La **F -mesure**, ou F_1 , est définie comme la moyenne harmonique de la précision et du rappel et permet d'obtenir une métrique unique censée quantifier la qualité globale de la classification :

$$f_1 = \frac{p \cdot r}{p + r}. \quad (7.3)$$

Cette quantité est mathématiquement équivalente au **coefficient de Dice (1945)**, mis au point pour quantifier la similarité de deux ensembles d'observations. Il est défini par

$$d = \frac{2|\mathcal{P} \cap \mathcal{C}_P|}{|\mathcal{P}| + |\mathcal{C}_P|}. \quad (7.4)$$

Bien qu'historiquement, le terme « Dice » soit le plus employé dans le domaine du traitement d'images, on utilisera le terme F_1 dans la suite de ce manuscrit puisque cette définition est mieux associée aux concepts de sensibilité et de spécificité (Figure 7.3).

Notons que le score F_1 ne prend pas en compte le caractère bi- ou tri-dimensionnel des images segmentées, ni la distance qu'il existe entre les observations. Autrement dit, toutes les observations sont indépendantes. La Figure 7.4 illustre ainsi le cas d'une segmentation qualitativement mauvaise mais possédant le même nombre de vrais et faux positifs qu'une autre bien plus acceptable. Le principal défaut du F_1 est l'équi-pénalité des FP, qui ne prend pas en compte leur distance à la vraie forme. Ces inconvénients n'empêchent pas le F_1 d'être, faute de mieux, le critère de référence pour l'évaluation des méthodes de recalage et de segmentation. C'est donc le critère que nous utiliserons ici. Il est tout de même nécessaire de réaliser une évaluation qualitative des résultats de segmentation pour écarter la possibilité d'un optimum fallacieux.

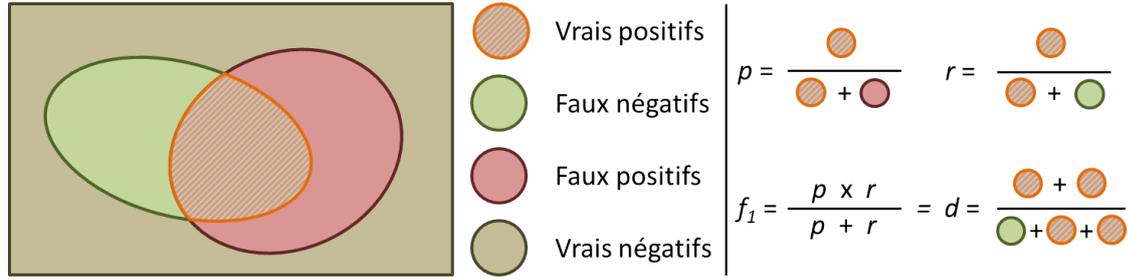


FIGURE 7.3 – Principe des scores de classification : segmentation référence (vert), segmentation test (rouge), vrais positifs (vert \times rouge), précision (p), rappel (r), F_1 (f_1) et dice (d).

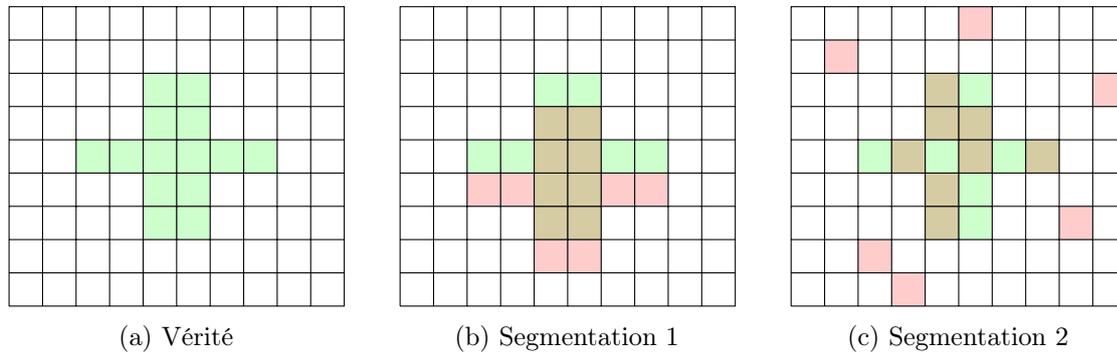


FIGURE 7.4 – Soit un objet à détecter (a). Deux segmentations possédant le même coefficient $f_1 = 0,57$ sont proposées : les VP apparaissent en marron et les FP en rouge. La segmentation 1 consiste en une translation de 1 voxel de la forme d'origine (b) et la segmentation 2 présente des faux positifs répartis aléatoirement (c).

Dans le cas d'une classification en trois classes ou plus, il est nécessaire d'étendre les définitions précédentes. Plusieurs définitions pour un F_1 multi-labels existent :

- le F_1 **macroscopique** est défini comme la moyenne géométrique des F_1 de chaque classe :

$$f_1^{\text{macro}} = \frac{1}{L} \sum_{1 \leq j \leq L} f_1^{(j)} ; \quad (7.5)$$

- le F_1 **pondéré** est défini comme la moyenne des F_1 pondérée par la taille de chaque ensemble $\mathcal{P}^{(j)}$:

$$f_1^{\text{w}} = \frac{1}{\sum_{1 \leq j \leq L} |\mathcal{P}^{(j)}|} \sum_{1 \leq j \leq L} |\mathcal{P}^{(j)}| f_1^{(j)} ; \quad (7.6)$$

- le F_1 **microscopique** est basé sur une définition multi-classes des ensembles \mathcal{P} et \mathcal{C}_P . Soient R le volume de labels original et S la segmentation :

$$\mathcal{P} = (\{i, R_i\} ; \text{si } R_i > 0) , \quad (7.7)$$

$$\mathcal{C}_P = (\{i, S_i\} ; \text{si } S_i > 0) . \quad (7.8)$$

Ainsi, un couple d'éléments issus de \mathcal{P} et \mathcal{C}_P ne sont identiques que s'ils concernent la même observation i et que les *labels* associés (R_i ou S_i) sont égaux. La précision, le rappel et le F_1 conservent leur définition originale.

7.4 Paramètres évalués

En traitement d'images, le fonctionnement d'une chaîne de traitement complète est souvent conditionné par un grand nombre de paramètres. La sélection de leur valeur peut être réalisée par modèle lorsque le paramètre est associé à une grandeur physique ou biologique, par empirisme qualitatif (*i.e.* « cette valeur semble fonctionner ») ou par empirisme quantitatif. Dans ce dernier cas, un critère de qualité est sélectionné et l'espace des paramètres possibles est exploré afin de choisir le vecteur optimal. La grande dimension de cet espace en complique cependant l'exploration complète. Dans notre cas, chaque « brique » peut posséder une dizaine de paramètres, notamment lorsqu'elle fait intervenir une optimisation numérique. Il est donc important de restreindre l'espace exploré aux paramètres les plus influents, tout en gardant en tête que l'optimisation qui en résulte est contrainte par les valeurs données aux paramètres fixes.

Nous avons considéré le **paramètre β du champs de Markov** comme étant le principal paramètre à évaluer. Dans le cadre des méthodes basées sur les MRF, il est classiquement optimisé par empirisme quantitatif (Avants et al., 2011). Cependant, les données optimales décrites dans la littérature ne sont pas généralisables à l'ensemble des MRF car dépendantes de l'implémentation choisie et de la résolution des images traitées. Dans notre implémentation, ce paramètre permet de moduler les probabilités *a priori* des cliques, en particulier pour prendre en compte la différence de résolution entre l'atlas sur lequel elles ont été calculées et l'image cible. La résolution impacte principalement la prépondérance des termes diagonaux de la matrice des potentiels. Supposons un volume binaire contenant un cube de $2n \times 2n \times 2n$ voxels. La probabilité *a priori* pour la face d'un voxel « blanc » de toucher un voxel « noir » est alors

$$P(X_j = 0 \mid X_i = 1) = \frac{24 + 48(n-1) + 24(n-1)^2}{48 + 144(n-1) + 120(n-1)^2 + 48(n-1)^3} . \quad (7.9)$$

L'évolution des probabilités $P(X_j = 0 \mid X_i = 1)$ et $P(X_i = 0 \mid X_i = 1)$ en fonction de n est illustrée Figure 7.5. Il apparaît évident que des probabilités de cliques calculées à une résolution donnée ne peuvent être utilisées telles quelles pour segmenter une image de résolution différente. Dans notre cas, sans modulation, la régularisation spatiale serait trop forte, et les régions denses seraient favorisées.

En théorie, si l'on travaillait avec un vrai atlas probabiliste construit à partir de la même population que celle de l'IRM cible, les probabilités *a priori* qui en sont issues

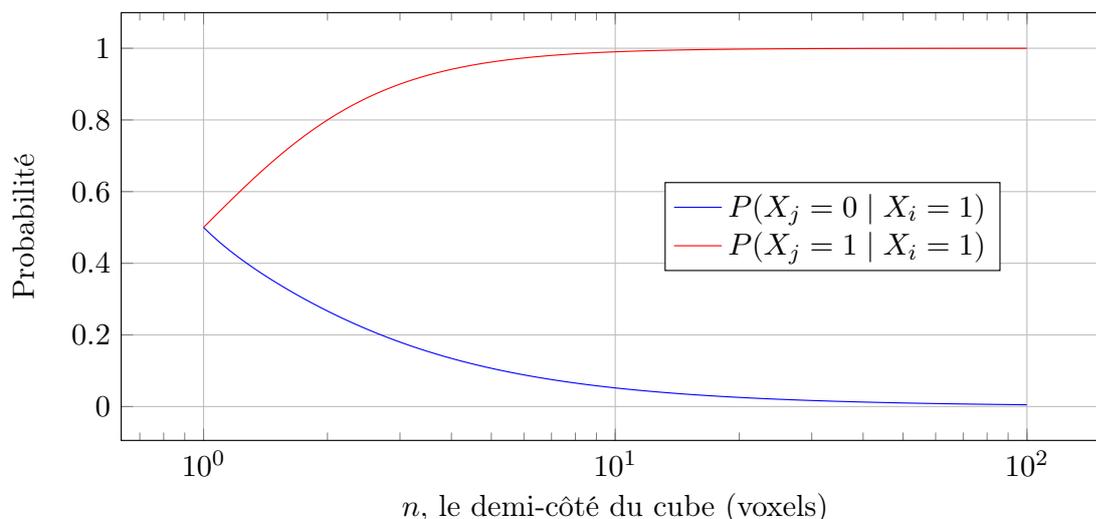


FIGURE 7.5 – Évolution des probabilités conditionnelles des cliques (0 | 1) et (1 | 1) dans le cas d'un cube de résolution n croissante. L'axe x est en échelle logarithmique.

pourraient être utilisées telles quelles. Nous sommes cependant très éloignés du cas parfait : l'atlas est construit à partir d'images acquises *post mortem*, une seule segmentation a été réalisée et ni l'âge, ni même la sous-espèce (*M. mulatta* et *M. fascicularis*) ne correspondent à ceux de nos images cibles. Deux paramètres permettent alors de les moduler : la variance du noyau gaussien utilisé pour un éventuel lissage, et le **paramètre** α . Rappelons que si les probabilités de l'atlas sont notées $A_i^{(j)}$, alors on peut les moduler par la formule : $P(X_i = j) = \alpha A_i^{(j)} + \frac{1-\alpha}{L}$ (où L est le nombre de classes de l'atlas et $\sum_j A_i^{(j)} = 1$). Ce facteur permet de « relâcher » l'*a priori* pour prendre notamment en compte l'inexactitude du recalage de l'atlas.

Enfin, nous avons choisi d'évaluer trois paramètres non quantitatifs mais catégoriels correspondant à l'activation ou non de trois modules : le **débruitage**, la **correction EM du biais** (en opposition à la seule correction VIP) et le **champ de Markov** (en opposition à un schéma de mélange classique). Le but était d'évaluer l'adéquation ou non de notre modèle statistique en estimant l'impact de chacun des modules sur le score F_1 .

Même en se restreignant à ces 5 paramètres, l'espace à explorer est immense. Si l'on voulait évaluer 10 valeurs α et β différentes, il faudrait réaliser 900 segmentations de chacune des 10 images de la base. Nous avons donc choisi de procéder dans un premier temps à une recherche linéaire. Nous avons supposé que notre modèle était bien choisi (les 3 modules sont activés) et que l'atlas ne nécessitait aucune modulation ($\alpha = 1$). Treize valeurs de β logarithmiquement réparties autour de 1 ont été évaluées :

- 0,01 ; 0,025 ; 0,05 ; 0,075 ; 0,1 ; 0,25 ; 0,5 ; 0,75 ; 1,0 ; 2,5 ; 5,0 ; 7,5 ; 10,0 .

La valeur de β a alors été fixée à celle optimisant le F_1 microscopique moyen de la base

de validation. Onze valeurs du paramètre α ont ensuite été évaluées :

- 0 ; 0,1 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,4 ; 0,5 ; 0,6 ; 0,7 ; 0,8 ; 0,9 ; 1 .

Encore une fois, la valeur du paramètre qui optimisait le F_1^{micro} a été choisie. Enfin, les neuf combinaisons d'activation des modules ont été testées et évaluées à l'aide d'une analyse de la variance (ANOVA). Seuls les modules dont l'impact sur le F_1^{micro} était significatif ont ensuite été conservés.

Un grand nombre de paramètres n'ont donc pas été optimisés. Citons de façon non exhaustive :

- la taille de la grille du champ de biais estimé avec VIP ;
- la variance du filtre gaussien utilisé pour l'estimation EM du biais ;
- la variance du filtre gaussien utilisé pour lisser les probabilités *a priori* ;
- les valeurs qui initialisent les centroïdes du mélange de gaussiennes.

Nous avons considéré qu'en raison de la petite taille de notre base de validation et de la faible variabilité des individus qui la composent, il était contre-productif de sur-optimiser les différents paramètres. En effet, cela aurait demandé un temps élevé de traitement et d'analyse, sans pour autant fournir des résultats généralisables.

7.5 Sélection des paramètres optimaux

Les précision, rappel et f_1 ont été calculés pour chaque région de la hiérarchie. En sus, les trois scores globaux présentés ci-avant ainsi que les précisions et rappels correspondants ont été calculés à partir des volumes de *labels*. Cette masse d'information étant difficile à analyser, nous nous sommes restreints dans la présentation des résultats au F_1^{micro} et au F_1 de trois régions d'intérêt sélectionnées : l'isocortex, la MB cérébrale (qui inclut le corps calleux) et le LCR (qui inclut les ventricules). Le choix des paramètres optimaux a systématiquement été réalisé à partir du F_1^{micro} comme expliqué [section 7.4](#).

Paramètre β du champ de Markov

La [Figure 7.6](#) représente la répartition des scores F_1 obtenus sur notre base pour les régions LCR, isocortex et MB pour les différentes valeurs de β testées. Les segmentations obtenues chez un individu arbitrairement choisi sont présentées [Figure 7.7](#). On observe comme attendu un optimum pour une valeur inférieure à 1 qui permet de compenser la différence de résolution entre l'atlas et les images cibles. On remarque que la région LCR, qui contient des composantes fines, présente un profil inverse des régions isocortex et MB. En effet, une trop grande importance donnée à la régularisation tend à « remplir » les sillons avec le *label* du cortex. De plus, le contraste entre le signal du LCR et des tissus cérébraux est extrêmement important en pondération T2, ce qui explique qu'une bonne

segmentation de cette région peut être atteinte sans régularisation particulière. Les trois régions approchent tout de même leur optimum autour de l'optimum global sélectionné à partir du F_1^{micro} . Ce choix ne se fait donc pas au détriment d'une classe. Au cours des optimisations suivantes, nous avons donc fixé $\beta = 0,25$.

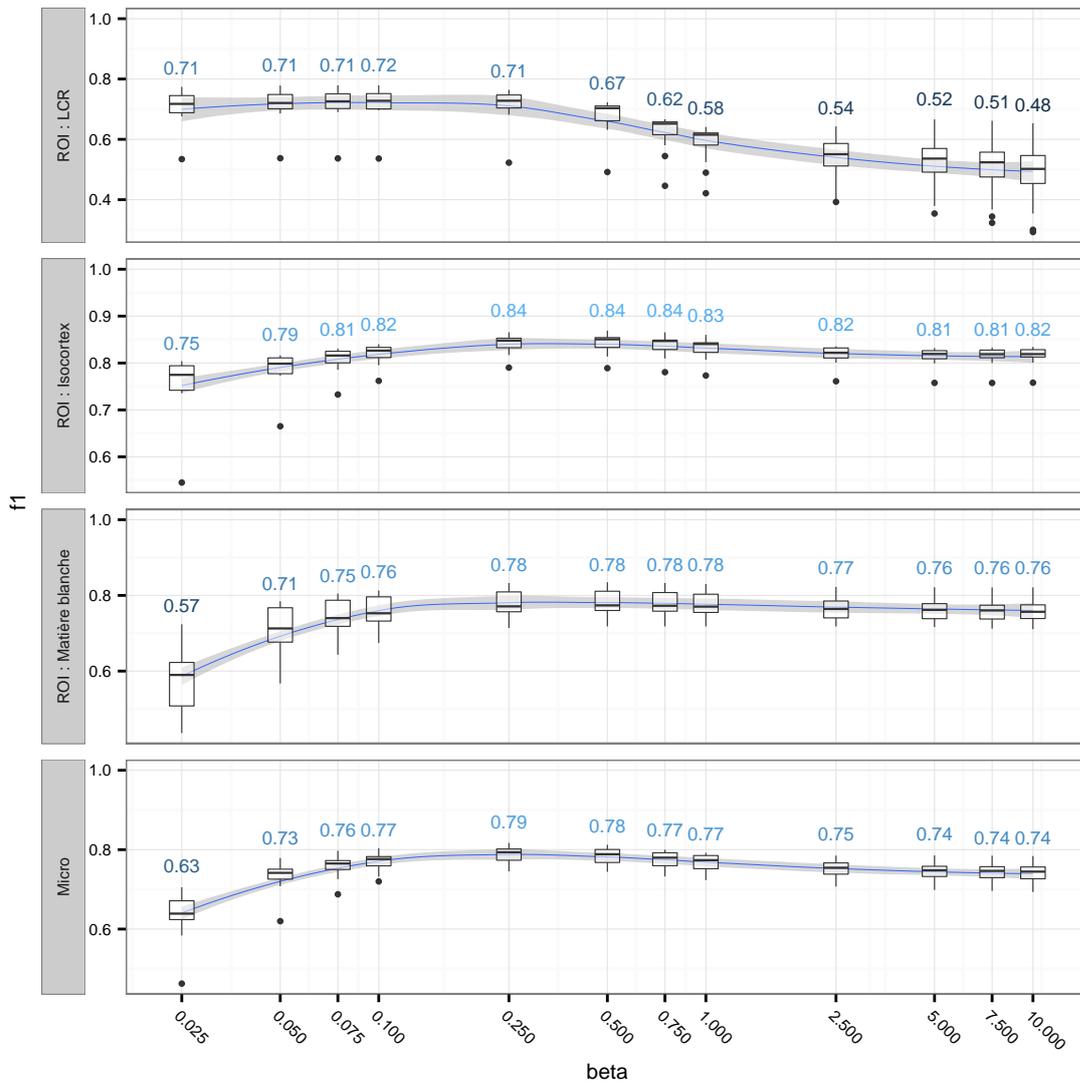


FIGURE 7.6 – Optimisation du paramètre β . Pour chaque valeur testée, un diagramme de Tukey représente les différents quartiles des scores F_1 (du LCR, isocortex et MB) et F_1^{micro} . La valeur moyenne du score est également fournie en bleu. L'abscisse est en échelle logarithmique.

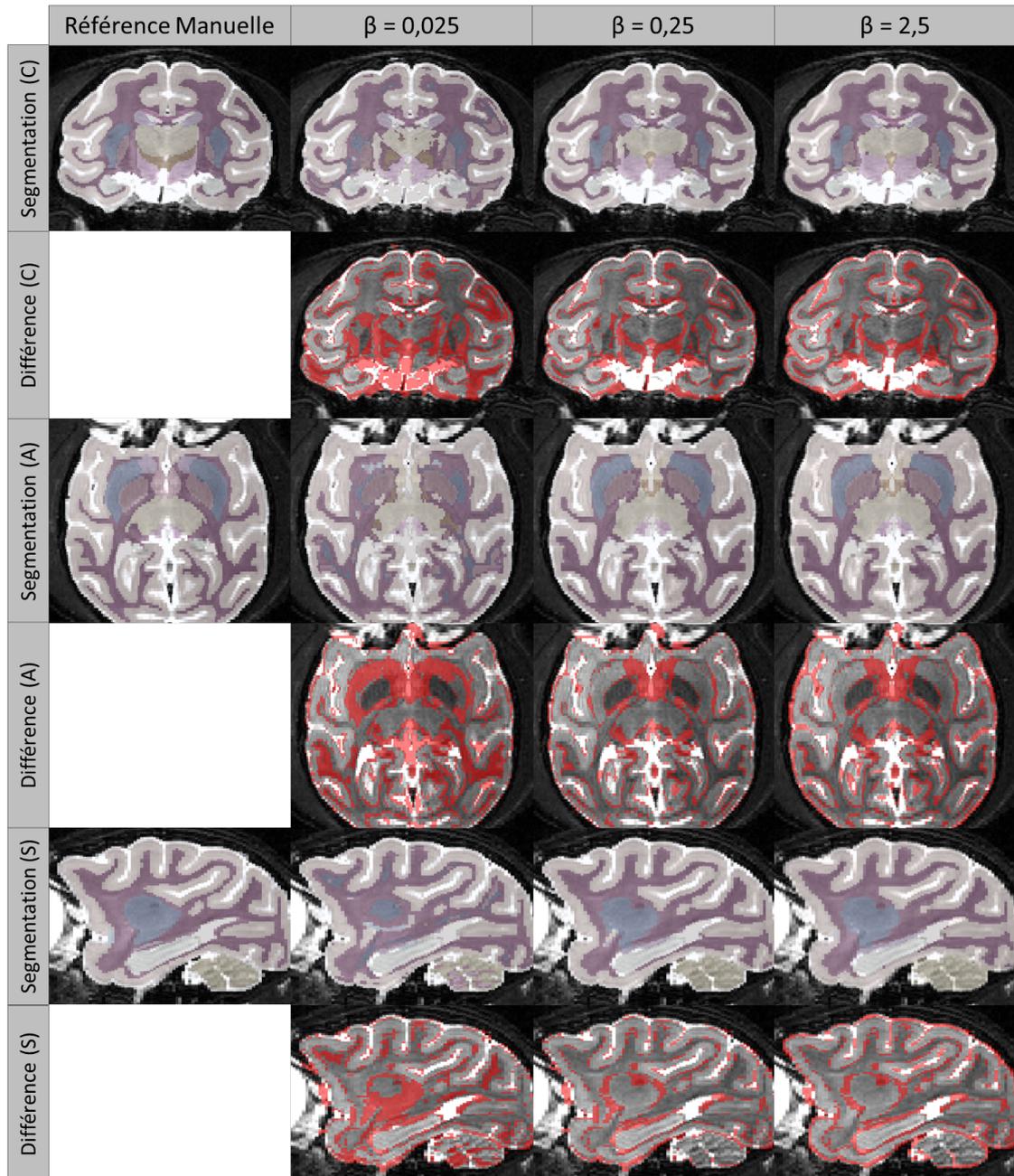


FIGURE 7.7 – Illustration des résultats de segmentation pour 3 valeurs de β différentes. La segmentation manuelle de référence et les segmentations automatiques sont données pour chaque paramètre et chaque incidence (lignes impaires), de même qu’une image d’erreur sur laquelle les voxels dont le *label* donné automatiquement diffère du *label* de référence apparaissent en rouge (lignes paires). C : coronale, A : axiale, S : sagittale.

Paramètre α de l'*a priori*

Les scores de similarités pour les différentes valeurs de α testées sont exposés [Figure 7.8](#). Ici, avec $\beta = 0,25$, l'utilisation de ce paramètre ne fait que diminuer les scores analysés. Encore une fois, seul le LCR présente un profil légèrement différent avec un optimum à $\alpha = 0,8$, mais la répartition des scores F_1 est extrêmement stable pour $\alpha \in [0,6; 1,0]$. La liberté supplémentaire qu'un α faible procure est stationnaire, c'est-à-dire qu'elle influence autant les voxels dont l'*a priori* initial était adapté que ceux où il ne l'était pas. Les résultats montrent que dans notre cas, cet ajout de liberté est plus délétère que bénéfique. Nous avons en conséquence fixé $\alpha = 1$, ce qui revient à conserver telles quelles les probabilités issues de l'atlas lissé.

Influence des différents modules

Les neuf combinaisons d'activation/désactivation des modules de correction de biais, de MRF et de débruitage ont été testées avec les α et β optimaux obtenus précédemment. La [Figure 7.9](#) présente les diagrammes de Tukey pour chacune des combinaisons au sein de chaque ROI sélectionnée, ainsi que pour le score global F_1^{micro} . L'homogénéité des variances permet de réaliser une ANOVA au sein de chaque ROI, mais ne permet pas d'intégrer la ROI comme facteur. Pour sélectionner l'état final d'activation de chaque module, nous avons réalisé une ANOVA avec pour réponse le F_1^{micro} et pour facteur la combinaison **Biais * Markov * Bruit**. Le résultat de cette analyse est résumé [Tableau 7.1](#). Il en résulte que la correction EM de biais apporte bien une amélioration par rapport à la seule correction VIP ($p < 0,05$), et que l'utilisation d'un champ de Markov améliore très significativement le résultat de la segmentation, comparé à une approche où les voxels sont indépendants de type SPM ($p < 10^{-10}$). Le débruitage n'apporte par contre aucune amélioration significative, on n'utilisera donc plus ce module à l'avenir. Aucune interaction n'est non plus significative. Les résultats de segmentation de trois combinaisons de paramètres sélectionnées sont présentées [Figure 7.10](#).

	DL	F	p	
Biais EM	1	6,163	0,0149	*
Markov	1	56,384	$4,61 \cdot 10^{-11}$	***
Bruit	1	1,024	0,3143	
Biais EM \times Markov	1	0,019	0,8914	
Biais EM \times Bruit	1	0,054	0,8175	
Markov \times Bruit	1	2,298	0,1331	
Biais EM \times Markov \times Bruit	1	0,0	0,9955	
Résidus	88			

TABLEAU 7.1 – Résultat de l'ANOVA de formulation $f_1 \sim \text{Biais} * \text{Markov} * \text{Bruit}$. DL = degrés de liberté. Significativité : 0,1 (+) 0,05 (*) 0,01 (**) 0,001 (***)

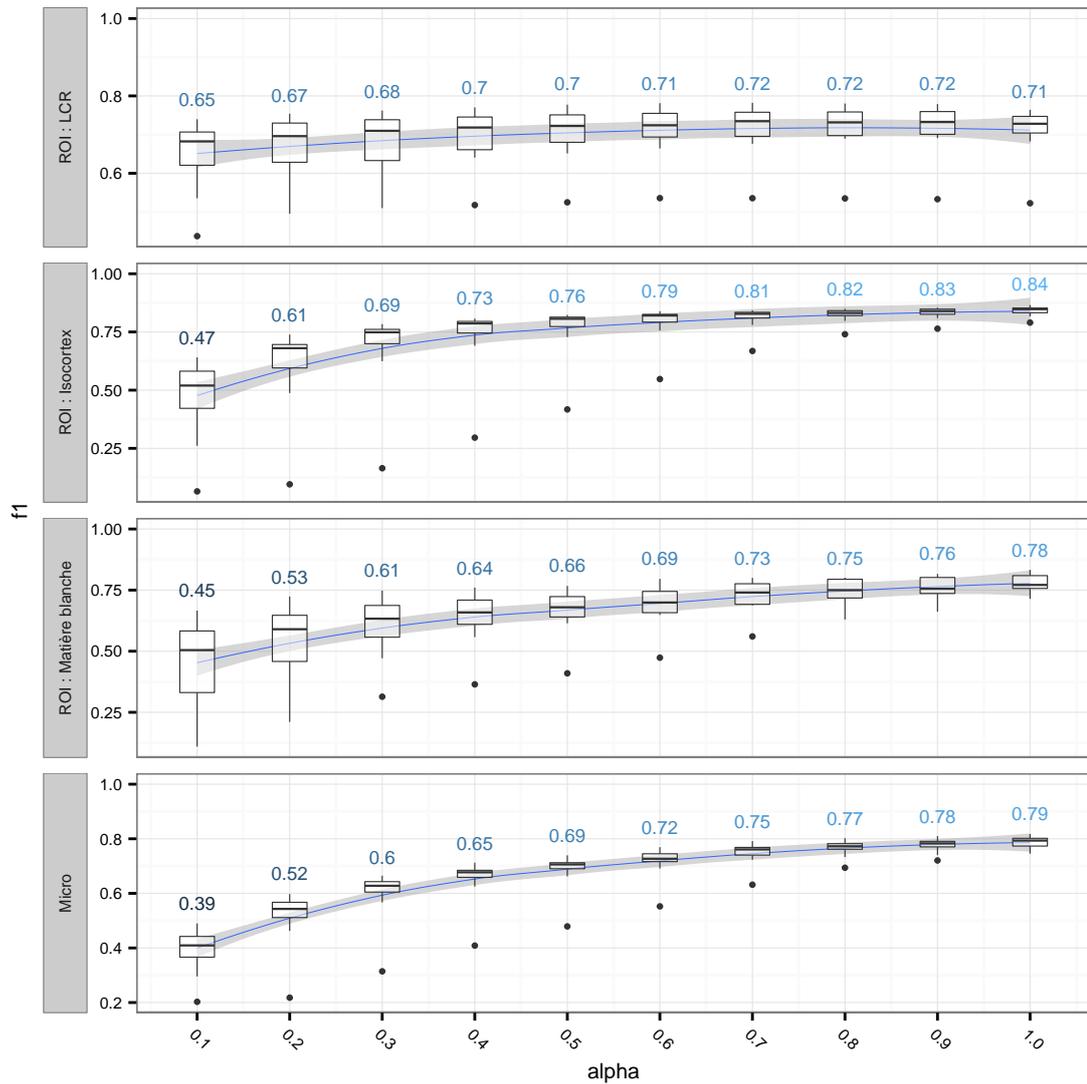


FIGURE 7.8 – Optimisation du paramètre α . Pour chaque valeur testée, un diagramme de Tukey représente les différents quartiles des scores F_1 (du LCR, isocortex et MB) et F_1^{micro} . La valeur moyenne du score est également fournie en bleu.

Comparaison avec le seul recalage d'atlas

Une dernière caractéristique intéressante à quantifier est l'apport de la méthode de segmentation EM par rapport au seul recalage d'atlas. On pourrait en effet s'attendre, en raison de la plus faible variabilité inter-individuelle de la morphologie chez le primate sain, à ce que le recalage non-linéaire de l'atlas vers le sujet cible permette une excellente approximation de la position et du volume des régions anatomiques. Pour quantifier

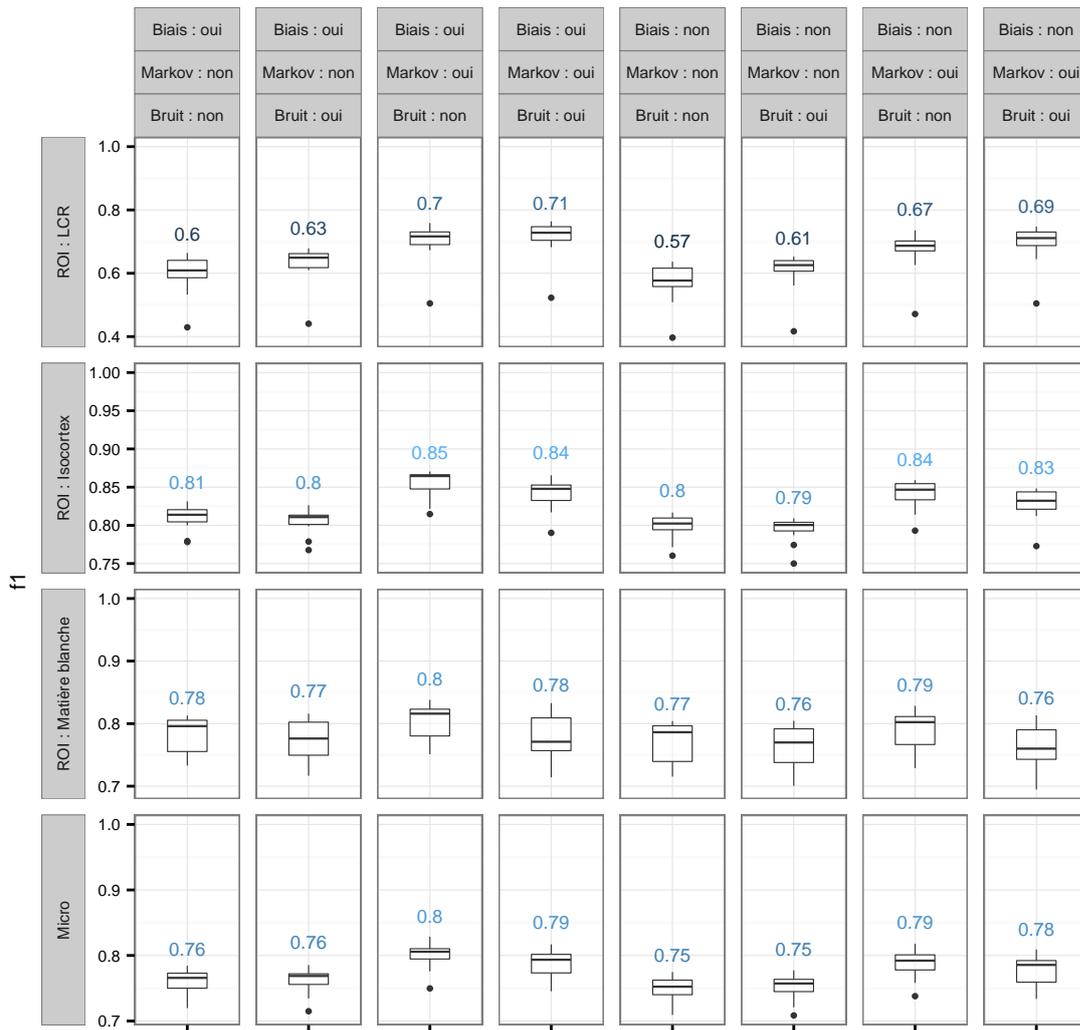


FIGURE 7.9 – Influence de l’activation des modules « champs de Markov », « correction du biais » et « débruitage » sur le score de similarité. Pour chaque combinaison testée, un diagramme de Tukey représente les différents quartiles des scores F_1 (du LCR, isocortex et MB) et F_1^{micro} . La valeur moyenne du score est également fournie en bleu.

l’apport de la méthode de segmentation, nous avons réalisé pour chaque région de la hiérarchie un test de Student entre le score F_1 du recalage et celui de la segmentation ainsi que pour le score F_1^{micro} . En raison des 23 tests réalisés, une correction de Bonferroni a été appliquée pour définir ce qu’était une différence significative. Le seuil habituel $p < 0,05$ est ici posé à $p < 2,17 \times 10^{-3}$.

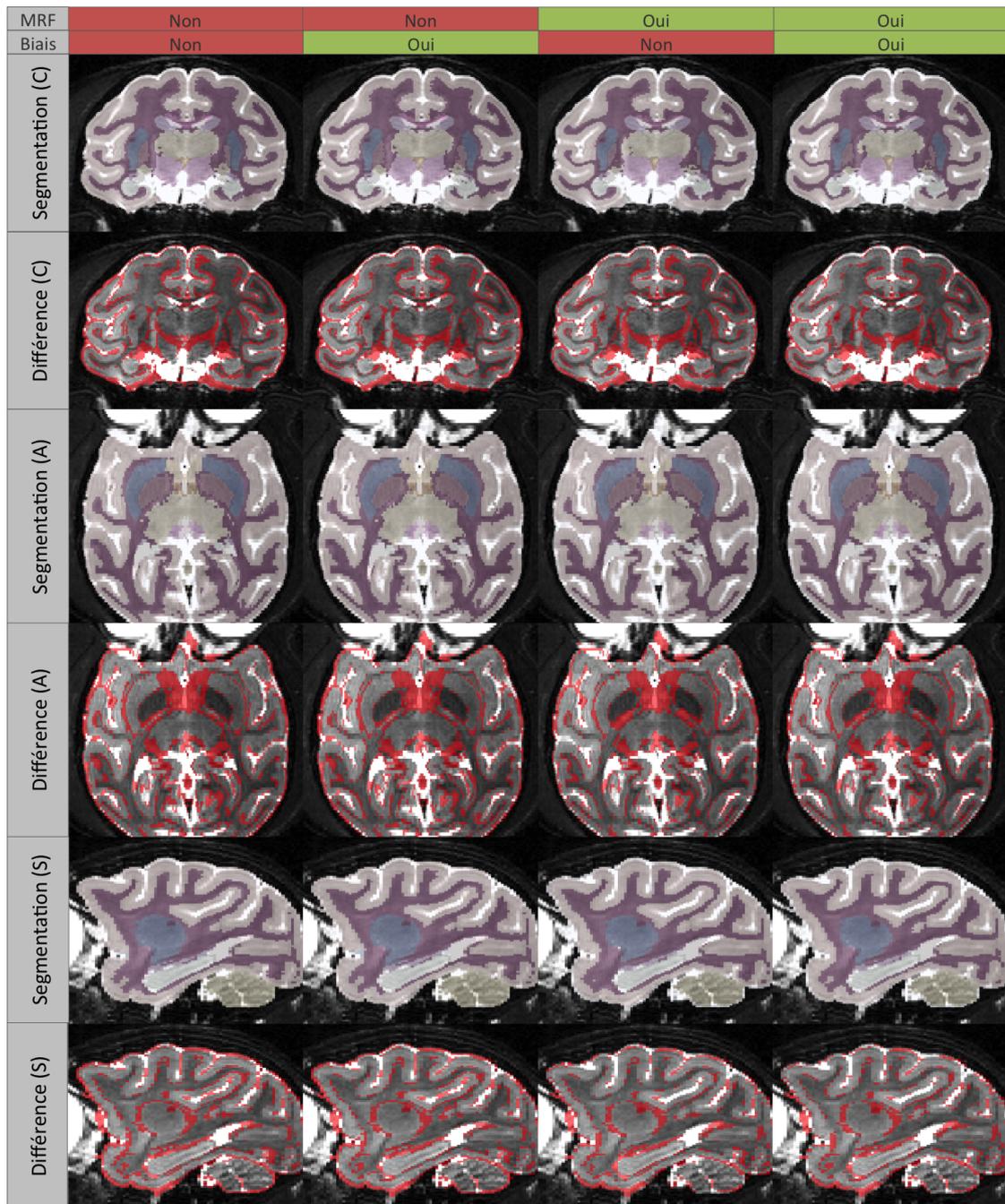


FIGURE 7.10 – Illustration des résultats de segmentation lors de l’activation des modules « biais » et « MRF ». Sont données les segmentations automatiques pour chaque combinaison de paramètres et chaque incidence (lignes impaires) et des images d’erreur sur lesquelles les voxels dont le *label* donné automatiquement diffère du *label* de référence apparaissent en rouge (lignes paires). C : coronale, A : axiale, S : sagittale.

Les résultats de ces tests sont présentés **Tableau 7.2**. Si la segmentation des structures internes (**Figure 7.11**) n'est pas significativement corrigée, celle de régions primordiales pour l'extraction des surfaces corticales et les analyses locales de volumétrie corticale telles que l'isocortex, le LCR et la MB cérébrale l'est très fortement. Seul le corps calleux voit son indice de similarité légèrement baisser avec notre méthode. Rappelons également que les IRMs de la base de validation ont toutes été acquises chez des animaux sains. À n'en pas douter, dans le cas de singes modèles ayant subi une lésion localisée dans une région sous-corticale, un simple recalage ne saurait compenser la forte atrophie générée, au contraire d'une segmentation EM plus souple.

ROI	DL	t	p		$\overline{f_1^{EM}}$		$\overline{f_1^{atlas}}$
F_1^{micro}	17,8	16,8	$1,15 \times 10^{-12}$	***	0,79	>	0,66
Volume intracrânien	21,7	3,36	$1,42 \times 10^{-3}$	**	0,97	>	0,93
LCR	27,8	28,3	$2,37 \times 10^{-22}$	***	0,70	≫	0,29
Ventricules	25,7	24,5	$1,23 \times 10^{-19}$	***	0,69	≫	0,37
Encéphale	21,8	9,42	$1,93 \times 10^{-9}$	***	0,94	>	0,90
Prosencéphale	21,5	8,43	$1,48 \times 10^{-8}$	***	0,94	>	0,89
Mésencéphale	44,0	1,46	$7,63 \times 10^{-2}$		0,79	>	0,77
Rhombencéphale	21,8	4,19	$1,93 \times 10^{-4}$	**	0,92	>	0,86
Isocortex	33,2	20,5	$2,00 \times 10^{-20}$	***	0,84	>	0,74
Matière blanche cérébrale	38,7	8,72	$5,65 \times 10^{-11}$	***	0,77	>	0,70
Corps calleux	37,5	-0,78	$7,81 \times 10^{-1}$		0,61	<	0,63
Striatum	21,5	2,18	$2,03 \times 10^{-2}$		0,81	>	0,78
Noyaux Caudés	45,7	1,80	$3,89 \times 10^{-2}$		0,75	>	0,72
Putamen	46,0	2,40	$1,02 \times 10^{-1}$		0,84	>	0,82
Pallidum	45,5	0,67	$2,54 \times 10^{-1}$		0,71	>	0,69
Subpallium	46,0	0,45	$3,26 \times 10^{-1}$		0,66	>	0,65
Thalamus	46,0	0,74	$2,30 \times 10^{-1}$		0,79	>	0,77
Hypothalamus	45,3	2,00	$2,58 \times 10^{-2}$		0,57	>	0,49
Pallium (Amygdale)	45,7	2,92	$2,71 \times 10^{-3}$	+	0,69	>	0,61
Pallium dorsal (Hippocampe)	45,4	2,29	$1,34 \times 10^{-2}$		0,76	>	0,70
Medulla	46,0	1,75	$4,31 \times 10^{-2}$		0,77	>	0,73
Pont	43,4	3,11	$1,65 \times 10^{-3}$	*	0,75	>	0,67
Cervelet	45,6	4,20	$6,12 \times 10^{-5}$	**	0,92	>	0,87

TABLEAU 7.2 – Amélioration de la segmentation des différentes structures par la segmentation EM en comparaison du recalage d'atlas. Un test de Student est réalisé pour chaque structure, ainsi que pour le F_1^{micro} . Significativité après correction de Bonferroni pour les tests multiples : 0,004 (+) 0,002 (*) 0,0004 (**) 0,00004 (***)

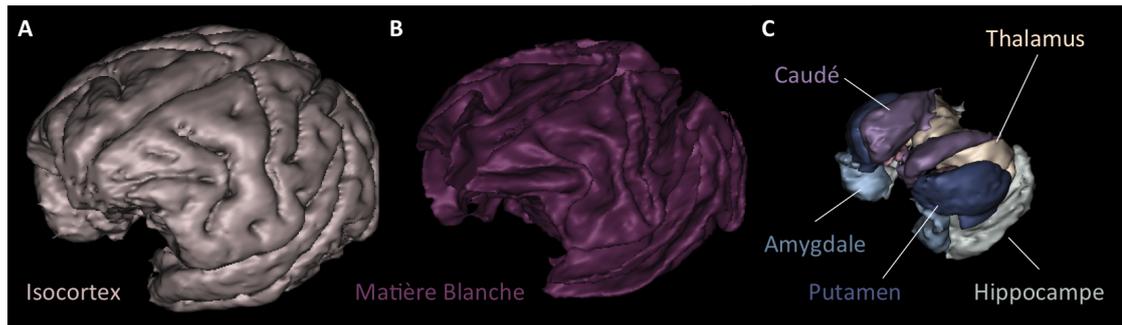


FIGURE 7.11 – Maillage des régions (A) isocortex, (B) matière blanche et (C) des ganglions de la base directement extraits à partir de la segmentation EM d’une IRM arbitrairement sélectionnée.

Conclusion

*Afin de valider la qualité des segmentations obtenues avec notre méthode, nous avons réalisé des segmentations manuelles des structures anatomiques chez 10 macaques sains hébergés à MIRCen. La construction modulaire de notre solution nous a permis de quantifier l’effet de ses différents éléments, ce qui constitue une contribution originale de notre travail. Sur cette base de validation, notre méthode obtient un coefficient de **Dice global de 0,79** avec une variabilité très faible, ce qui constitue un score robuste et tout à fait acceptable pour réaliser des mesures de volumétrie. De plus, le coefficient de Dice de **0,84 obtenu pour le cortex** est particulièrement intéressant pour une région difficile à segmenter en raison de sa grande variabilité inter-individuelle mais décisive pour l’étude des maladies neurodégénératives. Ces résultats sont extrêmement prometteurs et ouvrent des perspectives pour étendre nos algorithmes à d’autres paramètres morphométriques. En particulier, l’extraction des surfaces blanche et piale et des sillons corticaux devra être approfondie et validée avec autant de précision que ce qui a été fait ici pour les structures anatomiques. Le **chapitre 8** présente une application à grande échelle de notre méthode dans le contexte du développement post-natal du cerveau de Macaque.*

Chapitre 8

Application au développement du cerveau de Macaque

La formation du SNC est un processus extrêmement précoce du développement fœtal qui se poursuit jusqu'aux premières années de la vie adulte. Les premières années d'un individu sont donc primordiales et un défaut développemental peut être la cause de nombreuses maladies psychiatriques. L'étude du cerveau chez l'enfant, et en particulier du bébé, est rendue extrêmement difficile par les artefacts de mouvement bien moins évitables que chez l'adulte. La plupart des études du cerveau jeune ont donc eu lieu chez des enfants ayant eu à passer un examen d'IRM pour raison médicale. En raison de sa proximité génétique avec l'Homme, et des contraintes éthiques plus faibles qui permettent l'anesthésie d'un singe nouveau-né, le PNH est un excellent modèle du développement « normal » du cerveau. Ce chapitre présente l'application de notre méthode de segmentation à une base de données dédiées à l'étude du développement du cerveau de Macaque. Cela permet à la fois d'illustrer une application à plus grande échelle de notre méthode (plus de 100 images traitées) et de proposer des résultats de morphométrie inédits dans ce contexte.

8.1 Intérêt du primate non-humain dans les études développementales

Il est difficile de constituer des cohortes de très jeunes enfants sains pour étudier le développement du cerveau humain. Parce qu'il n'est pas acceptable de faire subir une anesthésie à un enfant qui n'en a pas besoin, les études n'ont longtemps pu être appliquées qu'à des sujets inclus pour des raisons médicales : accouchement difficile (Barkovich, 1998), suspicion de maladie neurologique (Ashikaga et al., 1999) ou non-neurologique

(Holland et al., 1986), etc. La constitution d’une cohorte de sujets réellement sains par le *National Institute of Health* (NIH) (projet NIHPD¹) est récente et présente de nombreux défis méthodologiques dus à l’acquisition d’IRM chez des enfants endormis susceptibles d’engendrer de nombreux artefacts de déplacement (Almli et al., 2007).

Les PNHs présentent les avantages d’être génétiquement proches de l’Homme et de pouvoir être imagés sous anesthésie dès leurs premières semaines. Le suivi longitudinal des PNHs est également facilité car le taux de sujets sortant du protocole en cours d’étude est évidemment bien moins élevé que chez l’Homme.

8.2 Études chez le macaque

La première étude développementale menée chez le Macaque par IRM date de 2006 alors que la constitution de la cohorte NIHPD était encore en cours (Malkova et al., 2006). Dans cette étude, 7 macaques rhésus (*Macaca mulatta*, 4 mâles et 3 femelles) ont été suivis longitudinalement entre 1 semaine et 4 ans, chaque sujet étant imagé 12 fois au cours de cette période. Le volume total du cerveau ainsi que celui de la MB cérébrale ont été obtenus par segmentation manuelle des coupes coronales. Les auteurs ont trouvé que le volume du cerveau néonatal représentait 64% de sa taille adulte et ont observé une évolution cubique du volume du cerveau total durant le développement post-natal ainsi qu’une évolution linéaire du volume de MB (Figure 8.1).

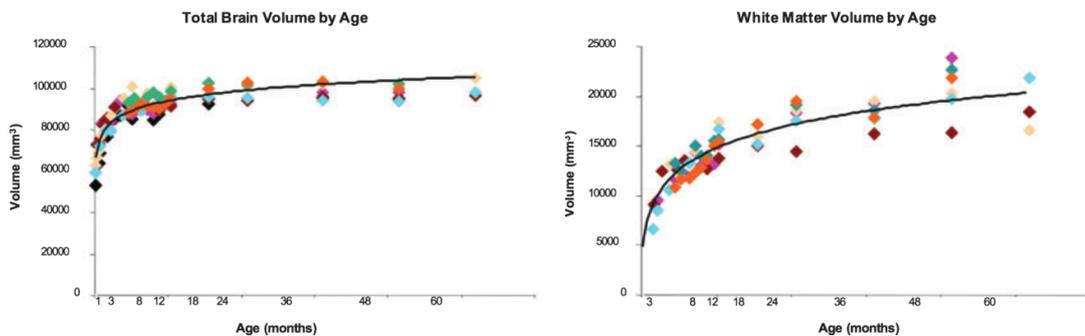


FIGURE 8.1 – Evolution du volume total du cerveau et du volume de MB entre la naissance et l’âge adulte chez le macaque rhésus (Malkova et al., 2006).

En raison de la méthodologie rudimentaire utilisée, les auteurs n’ont pas pu étudier avec plus de précision l’évolution des différentes structures anatomiques (noyaux centraux, cortex, lobes). De plus, si le suivi longitudinal a été poussé, le nombre d’animaux étudiés était faible ce qui explique sans doute la non-significativité de certains résultats et notamment celle de la tendance quadratique du volume de MB. Pour aller plus loin,

1. <http://pediatricmri.nih.gov/nihpd/info/index.html>

[Knickmeyer et al. \(2010\)](#) ont utilisé une méthode automatique ([Styner et al., 2007](#)). Ils ont étudié 37 macaques rhésus (20 mâles et 17 femelles) imagés non-longitudinalement entre 10 et 64 mois, donc plus tardivement que chez [Malkova et al.](#) Une image moyenne a ensuite été construite à partir de 18 images aléatoirement choisies dans l'étude. A ce *template* étaient associées des cartes de probabilités des MG et MB et du LCR ainsi qu'une parcellisation non-probabiliste des lobes corticaux et des structures sous-corticales. Cet atlas a ensuite été recalé linéairement sur toutes les images de l'étude qui ont été segmentées par EM. Un second recalage non-linéaire a permis d'obtenir la parcellisation de chaque image. Les auteurs trouvent dans cet intervalle d'âge une augmentation linéaire du volume intracrânien, une augmentation quadratique du volume total de MB, linéaire dans les cortex cingulaire, visuel temporal, limbique temporal et dans le corps calleux, quadratique dans les cortex moteur frontal, pariétal et auditif temporal, et un profil biphasique dans les cortex préfrontal et insulaire (avec un pic autour de 36-40 mois). Aucune tendance liée à l'âge n'est détectée dans le volume total de MG, mais des spécificités régionales sont observées (augmentation linéaire dans les cortex moteur frontal, visuel temporal, auditif temporal et dans le cervelet, profil biphasique dans le cortex préfrontal avec un pic autour de 40 mois). Toutes les structures internes voient leur volume augmenter de façon linéaire. Un effet de l'âge n'est détecté que pour le volume intracrânien et celui de MB ([Figure 8.2](#)).

Plus récemment, [Liu et al. \(2015\)](#) ont étudié longitudinalement 14 macaques rhésus mâles imagés longitudinalement 5 fois entre 6 et 16 mois. La MG et la MB ont été segmentées à l'aide de FAST disponible dans FSL ([Zhang et al., 2001](#)). Une image moyenne a été construite avec *Advanced Normalization Tools* (ANTs)² et toutes les images de l'étude ainsi que leurs cartes de MG et MB ont été recalées non-linéairement dans l'espace moyen. Les cartes de probabilité ont en sus été modulées par le Jacobien de la transformation afin de conserver les volumes initiaux. Enfin, la parcellisation issue de [Styner et al. \(2007\)](#) a été recalée vers le *template*. Cela a permis aux auteurs de réaliser des mesures voxel-à-voxel ainsi que des mesures par ROI. Les résultats obtenus sont en partie en contradiction avec ceux de [Knickmeyer et al. \(2010\)](#), les auteurs détectant une baisse systématique du volume total et régional de MG entre 6 et 16 mois.

Ces deux dernières études ne s'intéressent pas aux 6 premiers mois du développement qui correspondent à la petite enfance et durant lesquels [Malkova et al. \(2006\)](#) ont montré que l'augmentation du volume cérébral était, de loin, la plus importante. [Scott et al. \(2015\)](#) ont donc étudié deux cohortes de 24 (12 mâles, 12 femelles) et 21 (11 mâles, 10 femelles) macaques rhésus imagés 7 fois entre 1 semaine et 1 an, puis encore à 3 et 5 ans pour la première cohorte. La technique d'analyse est encore différente puisqu'elle ne se base pas sur des segmentations mais uniquement sur le recalage. Seuls les volumes totaux des lobes corticaux (MG et MB incluses) ont été estimés. Les auteurs observent une évolution cubique du volume des lobes frontal, temporal, occipital et du cervelet et une évolution quadratique du volume des autres lobes (pariétal, cingulaire et insulaire).

2. stnava.github.io/ANTs

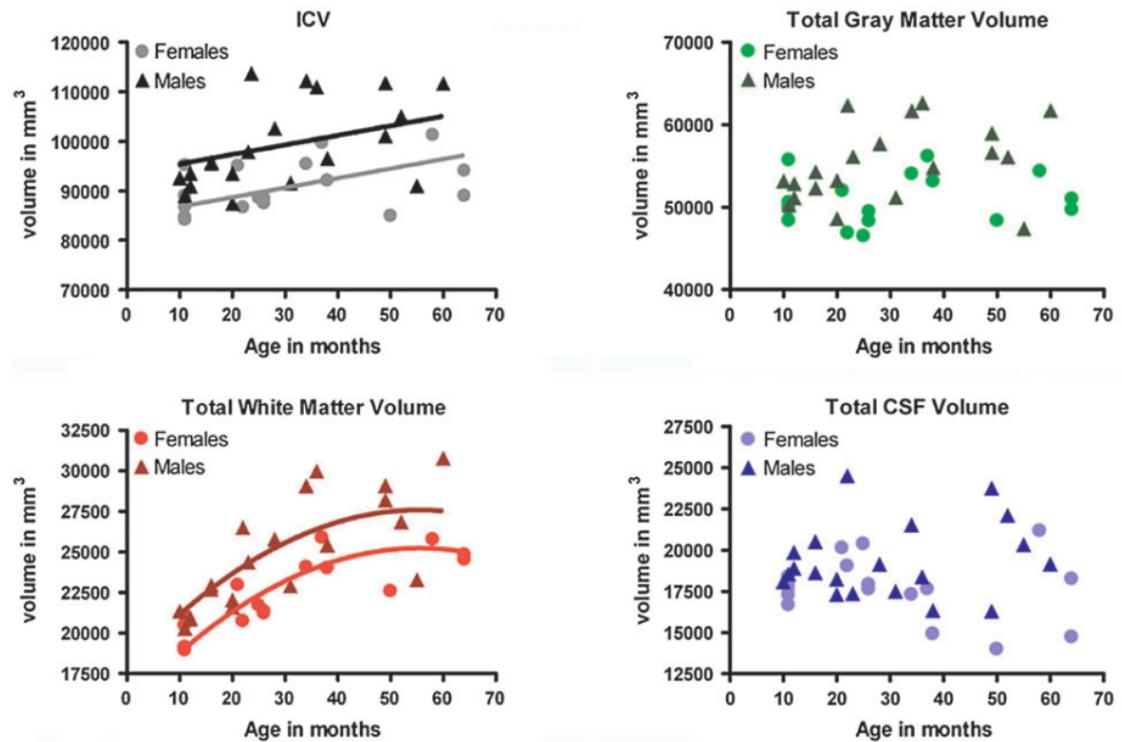


FIGURE 8.2 – Evolution du volume intracrânien total (*intracranial volume, ICV*), de MG (*Gray Matter Volume*), MB (*White Matter Volume*) et LCR (*cerebro-spinal fluid, CSF*) entre 10 et 64 mois chez le Macaque rhésus. (Knickmeyer et al., 2010).

Toutes ces évolutions vont dans le sens d’une augmentation, sauf pour le lobe occipital qui suit un profil biphasique avec un pic autour de 13 semaines. En outre, lorsque les auteurs s’intéressent au volume total du cerveau, ils observent un plateau entre 6 et 10 mois, précédé et suivi par une forte augmentation (Figure 8.3). Cette période est cohérente avec celle de l’étude de Liu et al. (2015) qui observent une baisse du volume de MG mais pas du volume total.

8.3 Base de données UNC-Wisconsin

Quatre études qui s’intéressent toutes au développement post-natal du Macaque sain ont été menées à des âges différents (petite enfance, enfance, voire adolescence), avec des conceptions différentes (longitudinale ou transversale), avec des méthodes différentes (segmentation manuelle ou automatique, recalage) et avec des paramètres morphologiques différents (MG et MB séparées ou non, volume total ou régional, structures sous-corticales, etc.). L’intérêt pour l’Homme de la constitution d’une cohorte à la fois lon-

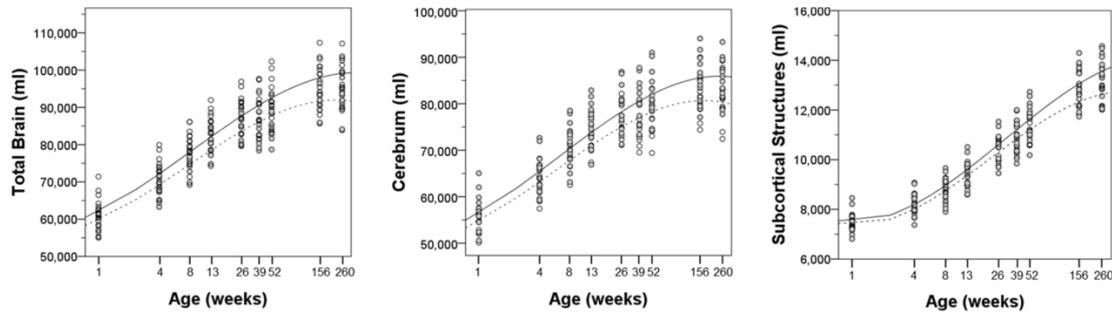


FIGURE 8.3 – Evolution des volumes de l'encéphale (*brain*), des hémisphères cérébraux (*cerebrum*) et des structures sous-corticales chez le macaque rhésus entre la naissance et 5 ans. L'échelle temporelle est logarithmique (Scott et al., 2015).

itudinale et transversale dédiée au développement du Macaque, semblable à celle du NIHPD, est donc évidente. En effet, elle permettrait de comparer l'impact des différentes méthodes de segmentation et d'analyse sur une base commune et d'étudier la variabilité inter-individuelle sur le profil de développement. La mise en place d'une telle cohorte a été réalisée par l'équipe de Martin Styner à l'University of North Carolina (UNC), en collaboration avec l'Université du Wisconsin qui héberge une grande colonie de macaques (Young et al., 2016). Plusieurs examens d'IRM anatomique (T_1 , T_2 , diffusion) ont été réalisés sur cette cohorte de manière longitudinale et les données ont ensuite été mises à la disposition de la communauté scientifique³.

La cohorte est composée de 34 macaques rhésus (*Macaca mulatta*, 20 mâles et 14 femelles). Elle en comportait initialement 36 mais deux sujets ont dû être exclus pour différentes raisons (voir Young et al. (2016)). Les lignées maternelles et paternelles sont connues et la cohorte contient deux couples d'individus ayant la même mère et 18 individus ayant le même père qu'au moins un autre sujet. Le pedigree de chaque sujet est résumé Tableau 8.1.

Il était prévu que chaque singe subisse 5 examens d'IRM également répartis : les sujets âgés de moins de 4 mois lors de leur premier examen devaient subir un scan tous les 3 mois, les autres un scan tous les 4 mois (*i.e.* un singe âgé de 2 mois lors de son premier examen en aurait subi 4 autres à 5, 8, 11 et 14 mois). Le sujet ayant reçu le premier examen le plus précocement était alors âgé de 2 semaines, celui ayant reçu le premier examen le plus tardivement était âgé de 20 mois. L'ensemble des scans de la cohorte devait ainsi couvrir les âges de 2 semaines à 36 mois.

Chaque examen comportait l'acquisition de deux séquences d'IRM anatomiques en pondération T_1 et T_2 et une séquence d'IRM de diffusion (IRMd). Ayant choisi de ne traiter que les images T_1 , nous ne détaillerons ici que cette séquence. Tous les sujets

3. www.nitrc.org/projects/uncuw_macdevmri

Identifiant	Sexe	Lignée maternelle	Lignée paternelle
001	F	1	1
002	M	2	2
004	M	4	4
005	F	5	4/5
006	M	6	6
007	M	7	7
008	F	8	8
010	M	10	9/10
011	F	11	4
012	F	12	12
013	M	13	13
014	F	14	14
015	F	15	9/14
016	M	16	1
017	M	17	3/17
018	M	18	4
019	M	19	1
020	M	20	20
021	F	21	21
022	M	22	4/9
023	F	23	23
024	F	24	24
025	M	25	23
026	F	26	26
027	M	1	27
028	M	28	9
029	M	29	24
030	F	30	2
031	M	31	12
032	F	32	32
033	F	33	9
034	M	18	27
035	M	35	35
036	M	36	10

TABLEAU 8.1 – Sexe et pedigree des individus de la cohorte UNC-Wisconsin (Young et al., 2016). Certains géniteurs ne sont pas connus avec certitude car les macaques étaient hébergés par groupes sociaux. Les pères potentiels sont alors listés.

étaient anesthésiés durant l'examen : par isofluorane pour ceux âgés de moins de 6 mois et par un complexe kétamine/dexmédétomidine pour les autres. La séquence est acquise sur un scanner GE MR750 3 Telsa avec une antenne 8 canaux normalement dédiée à l'Homme. Il s'agissait d'une acquisition en coupe axiale résultant en un volume de champ de vue $140 \times 140 \times 99$ mm et de résolution $0.55 \times 0.55 \times 0.8$ mm.

La mise en place et la gestion de la cohorte, l'acquisition et la mise à disposition des données sont entièrement le fait de l'équipe de Martin Styner à UNC et de leurs collaborateurs à l'Université de Madison. Toutes les informations ci-dessus sont disponibles dans [Young et al. \(2016\)](#).

8.4 Traitement des données

Les données d'imagerie ont été téléchargées à l'aide de l'API Girder⁴ et d'un script écrit en Python. Elles ont ensuite été converties de leur format natif *nrrd*⁵ vers le format *NIfTI*⁶ à l'aide de la commande `crlConvertBetweenFileFormats` de *CRKit*⁷. Les données ont été ensuite entièrement traitées par notre chaîne de traitement. Les 159 images pondérées en T_1 de la base ont tout d'abord été réorientées à l'aide de la sélection manuelle des points CA, CP et PIH puis traitées dans leur résolution native. Les paramètres utilisés sont ceux décrits [chapitre 6](#) et [chapitre 7](#) avec les valeurs de paramètres optimisées $\alpha = 1$ et $\beta = 0,25$, la résolution de ces images étant proche de celle de la base de validation ([chapitre 7](#)) utilisée dans le chapitre précédent.

La qualité de la correction de biais, de l'extraction du cerveau, du recalage et de la segmentation a été visuellement inspectée. Dans un premier temps 102 des 159 segmentations ont été jugées satisfaisantes. Quatorze segmentations supplémentaires ont pu être obtenues en optimisant manuellement les paramètres de l'extraction du cerveau. La correction de biais initiale a échoué dans 6 cas, l'extraction du cerveau dans 7 cas, le recalage dans 29 autres cas et enfin la segmentation dans 1 cas. Le motif principal d'échec du recalage est la différence de morphologie due à l'âge, 28 des images pour lesquelles cette étape a échoué étant acquises à un âge inférieur à 10 mois. Cela montre la nécessité de construire des atlas spécifiques à chaque tranche d'âge comme montré chez l'humain ([Serag et al., 2012](#); [Richards et al., 2015](#)).

Les 116 images pour lesquelles la segmentation a été jugée satisfaisante ont été conservées pour l'analyse volumétrique. En raison du fort taux d'échec chez les sujets jeunes, la base de données analysée est fortement biaisée vers les âges les plus tardifs ([Figure 8.4a](#)). En particulier, aucune image acquise avant 4 mois n'a été intégrée à cette analyse, alors

4. data.kitware.com/api/v1

5. teem.sourceforge.net/nrrd/

6. nifti.nimh.nih.gov

7. crl.med.harvard.edu/software/CRKIT/

que c'est durant cette période que l'évolution morphologique du cerveau est la plus forte.

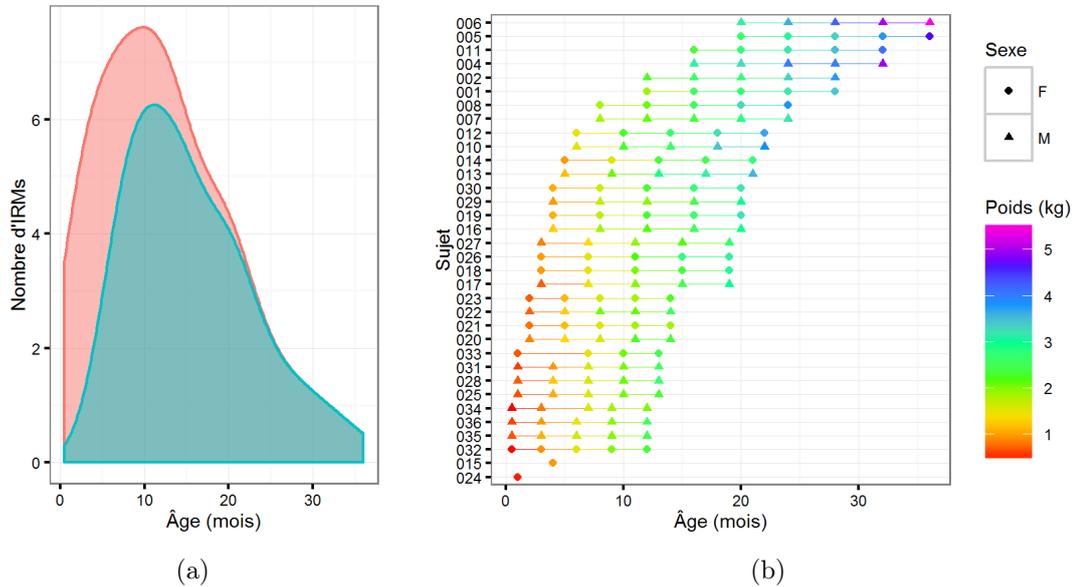


FIGURE 8.4 – (a) Répartition des âges pour l'ensemble de la cohorte UNC-Wisconsin (rouge) et pour les images traitées avec succès (bleu). (b) Âge et poids des sujets lors de chaque scan.

Le volume de chacune des régions de la hiérarchie (voir Figure 6.6) a été calculé à partir des cartes de probabilité *a posteriori* issues de la segmentation EM afin de tenir compte des effets de volume partiel. Aucune correction manuelle n'a donc été portée au résultat de la segmentation.

Les données ont été analysées dans R à l'aide d'un modèle mixte (fonction `lme` du paquet `nlme`), estimé par MV, au sein duquel les ordonnées à l'origine possèdent une variabilité aléatoire liée au sujet. En raison de la non-indépendance entre sujet et âge (Figure 8.4b), nous n'avons pas ajouté d'effet aléatoire du sujet sur la pente de la régression. Nous avons ensuite évalué la significativité de l'effet du temps à l'aide d'un test sur le rapport de vraisemblance (TRV) (fonction `lrtest` du paquet `lmtree`) entre modèles et sous-modèles. L'effet du sexe sur l'ordonnée à l'origine étant en grande partie pris en compte par la variable aléatoire, il a été testé à l'aide d'un modèle linéaire sans correction pour la variabilité inter-individuelle.

Nous avons systématiquement testé l'effet de l'âge ($\text{volume} \sim 1 + (1|\text{sujet})$ vs. $\text{volume} \sim 1 + \text{age} + (1|\text{sujet})$) et du sexe (si l'effet âge est significatif : $\text{volume} \sim 1 + \text{age}$ vs. $\text{volume} \sim \text{sexe} + \text{age}$, sinon : $\text{volume} \sim 1$ vs. $\text{volume} \sim \text{sexe}$) sur le volume. En cas d'effet du sexe et de l'âge, nous avons également testé l'interaction entre ces deux covariables ($\text{volume} \sim \text{age} + \text{sexe} + (1|\text{sujet})$ vs. $\text{volume} \sim \text{age} * \text{sexe} + (1|\text{sujet})$) mais elle n'était jamais significative. En cas d'effet de l'âge, nous avons en-

suite évalué le meilleur modèle de corrélation (linéaire, quadratique, cubique...) entre le volume et l'âge. Pour cela nous avons comparé par TRV l'amélioration de la vraisemblance entre les modèles $\text{volume} \sim \text{poly}(\text{age}, 1) + (1|\text{sujet})$, $\text{volume} \sim \text{poly}(\text{age}, 2) + (1|\text{sujet})$ et $\text{volume} \sim \text{poly}(\text{age}, 3) + (1|\text{sujet})$ en ajoutant, si elle était significative, la covariable `sexe`.

Nous avons également étudié pour chaque région son volume normalisé par celui de l'encéphale. L'analyse est identique à celle appliquée aux volumes non-normalisés.

8.5 Résultats de volumétrie obtenus

Dans cette section, les résultats des différents tests statistiques décrits ci-avant sont présentés pour chaque région de la hiérarchie. On les séparera en quatre ensembles :

- les régions développementales décrites [section 1.2](#) ([Figure 8.5](#));
- les grandes régions cérébrales (isocortex, MB) et le cervelet ([Figure 8.6](#));
- les noyaux gris centraux ([Figure 8.7](#));
- le complexe amygdalo-hippocampique ([Figure 8.8](#)).

Dans chaque figure, les données acquises chez des mâles sont en bleu et celles acquises chez des femelles sont en rose. Lorsqu'une différence liée au sexe est détectée, les deux polynômes de régression qui approximent le mieux les données sont ajoutés en bleu et rose. S'il n'y a pas d'effet du sexe mais un effet de l'âge, un unique polynôme est affiché en vert.

Encéphale (*Brain*)

Le volume de l'encéphale **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 57.3$, $p < 10^{-13}$) et un **dimorphisme** sexuel existe ($\chi^2 = 17.7$, $p < 10^{-4}$). Le sexe n'a par contre aucun impact sur l'effet de l'âge ($\chi^2 = 0.2$, $p = 0.7$). L'effet de l'âge est **linéaire** (effet quadratique non significatif : $\chi^2 = 1.44$, $p = 0.2$) ([Figure 8.5a](#)).

Prosencéphale (*Forebrain*)

Le volume du prosencéphale **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 50.0$, $p < 10^{-11}$) et un **dimorphisme** sexuel existe ($\chi^2 = 17.1$, $p < 10^{-4}$). Le sexe n'a par contre aucun impact sur l'effet de l'âge ($\chi^2 = 0.19$, $p = 0.7$). L'effet de l'âge est **linéaire** (effet quadratique non significatif : $\chi^2 = 2.37$, $p = 0.1$) ([Figure 8.5b](#)).

Lorsqu'on le normalise avec le volume total de l'encéphale, il **décroit** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 26.3$, $p < 10^{-6}$). Il n'y a plus d'effet du sexe ($\chi^2 = 0.034$, $p = 0.9$),

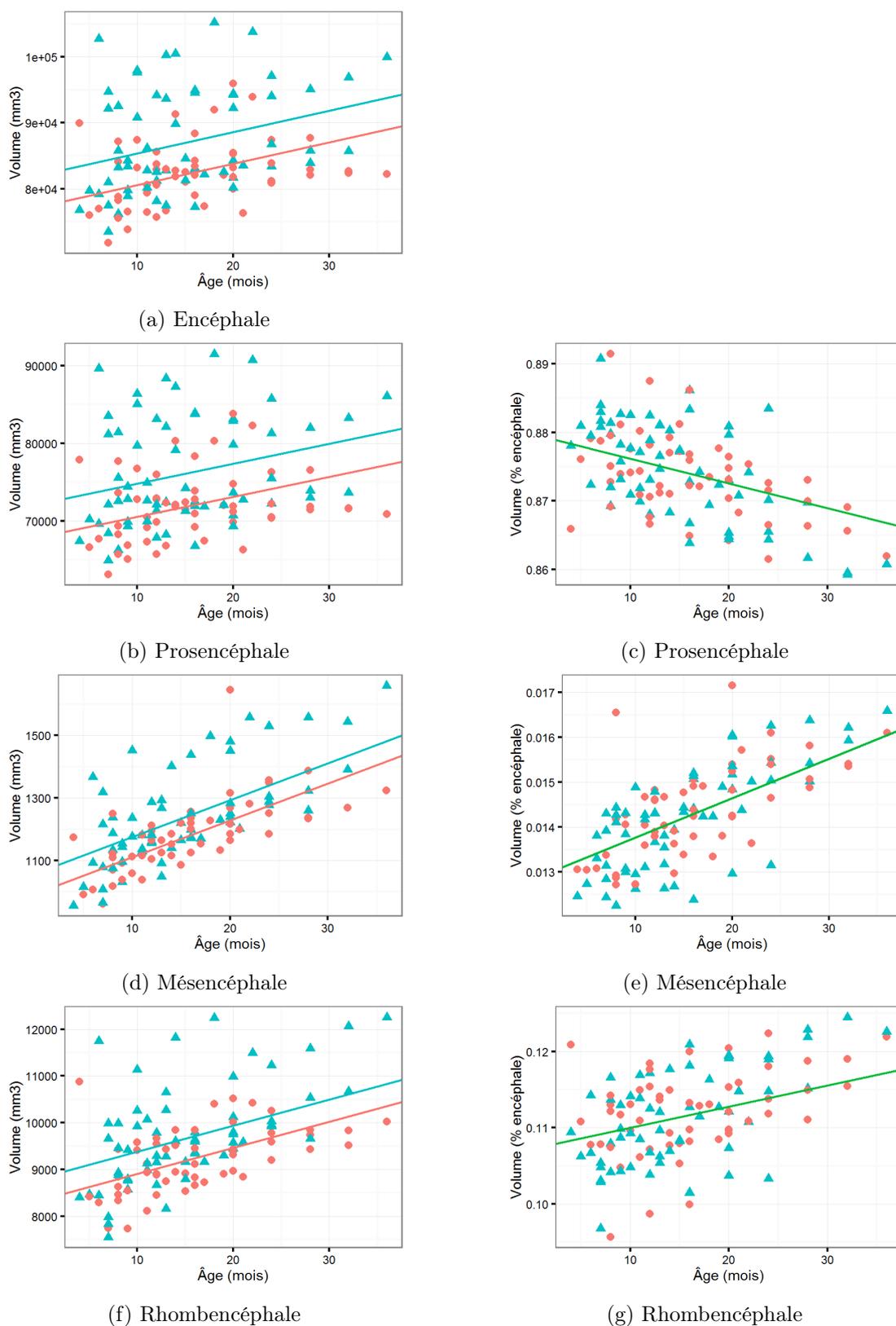


FIGURE 8.5 – Effet de l'âge et du sexe sur le volume de l'encéphale, du prosencéphale, du mésencéphale et du rhombencéphale chez le Macaque. La seconde colonne représente les résultats obtenus après normalisation par le volume de l'encéphale.

le prosencéphale occupe donc la même proportion de l'encéphale chez les mâles et chez les femelles. L'effet de l'âge est **linéaire** (effet quadratique non significatif : $\chi^2 = 2.28$, $p = 0.1$) (Figure 8.5c).

Mésencéphale (*Midbrain*)

Le volume du mésencéphale **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 94.6$, $p < 10^{-21}$) et un **dimorphisme** sexuel existe ($\chi^2 = 12.6$, $p < 0.001$). Le sexe n'a par contre aucun impact sur l'effet de l'âge ($\chi^2 = 0.46$, $p = 0.5$). L'effet de l'âge est **linéaire** (effet quadratique non significatif : $\chi^2 = 2.65$, $p = 0.1$) (Figure 8.5d).

Lorsqu'on le normalise avec le volume total de l'encéphale, il **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 61.3$, $p < 10^{-14}$). Encore une fois, le dimorphisme sexuel disparaît. L'effet de l'âge est **linéaire** (effet quadratique non significatif : $\chi^2 = 1.27$, $p = 0.3$) (Figure 8.5e).

Rhombencéphale (*Hindbrain*)

Le volume du rhombencéphale **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 45.8$, $p < 10^{-10}$) et un **dimorphisme** sexuel existe ($\chi^2 = 15.1$, $p = 0.0001$). Le sexe n'a par contre aucun impact sur l'effet de l'âge ($\chi^2 = 0.56$, $p = 0.5$). L'effet de l'âge est **linéaire** (effet quadratique non significatif : $\chi^2 = 0.69$, $p = 0.4$) (Figure 8.5f).

Lorsqu'on le normalise avec le volume total de l'encéphale, il **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 17.9$, $p < 10^{-4}$). Encore une fois, le dimorphisme sexuel disparaît. L'effet de l'âge est **linéaire** (effet quadratique non significatif : $\chi^2 = 3.13$, $p = 0.08$) (Figure 8.5g).

Cervelet (*Cerebellum*)

Le volume du cervelet **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 19.4$, $p < 10^{-4}$) et un **dimorphisme** sexuel existe ($\chi^2 = 10.7$, $p = 0.001$). Le sexe n'a par contre aucun impact sur l'effet de l'âge ($\chi^2 = 0.12$, $p = 0.7$). L'effet de l'âge est **linéaire** (effet quadratique non significatif : $\chi^2 = 0.83$, $p = 0.4$) (Figure 8.6a).

Lorsqu'on le normalise avec le volume total de l'encéphale, il n'y a plus d'effet ni de l'âge ($\chi^2 = 0.90$, $p = 0.3$), ni du sexe ($\chi^2 = 1.03$, $p = 0.3$) (Figure 8.6b).

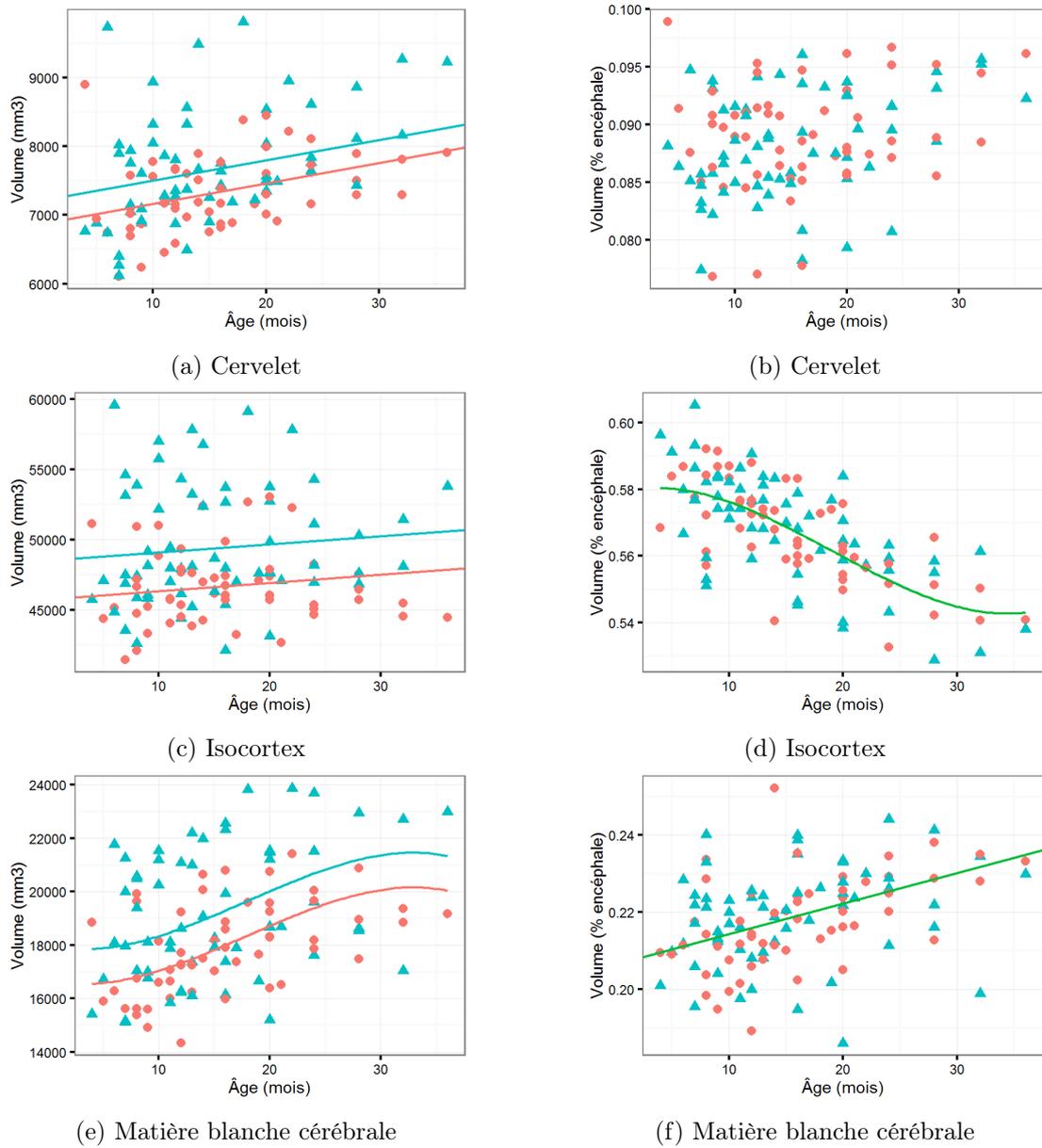


FIGURE 8.6 – Effet de l'âge et du sexe sur le volume du cervelet, de l'isocortex et de la matière blanche cérébrale chez le Macaque. La seconde colonne représente les résultats obtenus après normalisation par le volume de l'encéphale.

Isocortex

Le volume de l'isocortex **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 5.44$, $p = 0.02$) et un **dimorphisme** sexuel existe ($\chi^2 = 18.2$, $p < 10^{-4}$). Le sexe n'a par contre aucun impact sur l'effet de l'âge ($\chi^2 = 0.9$, $p = 0.3$). L'effet de l'âge est **linéaire** (effet quadratique non significatif : $\chi^2 = 1.06$, $p = 0.3$) (Figure 8.6c).

Lorsqu'on le normalise avec le volume total de l'encéphale, il **décroit** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 82.6$, $p < 10^{-19}$). Encore une fois, le dimorphisme sexuel disparaît. L'effet de l'âge est **cubique** ($\chi^2 = 4.09$, $p = 0.04$) (Figure 8.6d).

Matière blanche

Le volume de la MB (MB cérébrale et corps calleux) **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 70.8$, $p < 10^{-16}$) et un dimorphisme sexuel existe ($\chi^2 = 12.5$, $p < 0.001$). Le sexe n'a par contre aucun impact sur l'effet de l'âge ($\chi^2 = 0.3$, $p = 0.6$). L'effet de l'âge est **cubique** ($\chi^2 = 4.8$, $p = 0.03$) (Figure 8.6e).

Lorsqu'on le normalise avec le volume total de l'encéphale, il **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 27.8$, $p < 10^{-6}$). Encore une fois, le dimorphisme sexuel disparaît. L'effet de l'âge est **linéaire** (effet quadratique non significatif : $\chi^2 = 0.064$, $p = 0.8$) (Figure 8.6f).

Noyau caudé

Le volume des noyaux caudés **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 30$, $p < 10^{-7}$) et un **dimorphisme** sexuel existe ($\chi^2 = 7.83$, $p < 0.01$). Le sexe n'a par contre aucun impact sur l'effet de l'âge ($\chi^2 = 0.16$, $p = 0.7$). L'effet de l'âge est **linéaire** (effet quadratique non significatif : $\chi^2 = 2.13$, $p = 0.1$) (Figure 8.7a).

Lorsqu'on le normalise avec le volume total de l'encéphale, il **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 6.47$, $p = 0.01$). Encore une fois, le dimorphisme sexuel disparaît. L'effet de l'âge est **cubique** ($\chi^2 = 4.23$, $p = 0.04$) (Figure 8.7b).

Putamen

Le volume du putamen **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 40.2$, $p < 0.001$) sans dimorphisme sexuel ($\chi^2 = 0.274$, $p = 0.6$). L'effet de l'âge est **quadratique** ($\chi^2 = 4.27$, $p = 0.02$) (Figure 8.7c).

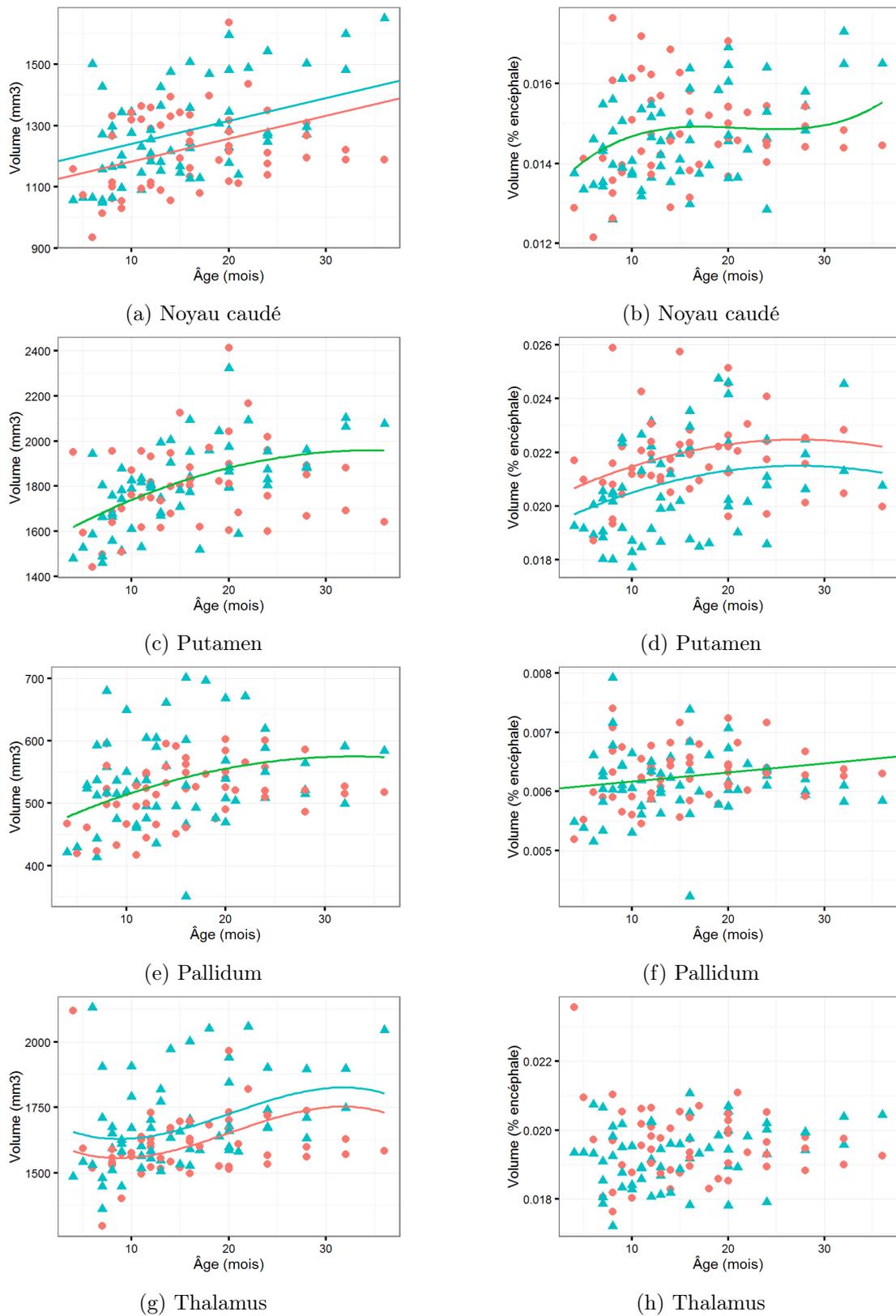


FIGURE 8.7 – Effet de l'âge et du sexe sur le volume du noyau caudé, du putamen, du pallidum et du thalamus chez le Macaque. La seconde colonne représente les résultats obtenus après normalisation par le volume de l'encéphale.

Lorsqu'on le normalise avec le volume total de l'encéphale, il **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 12$, $p < 0.001$). On retrouve cette fois un dimorphisme sexuel : puisqu'il y en a un pour le volume de l'encéphale mais pas pour le volume du putamen, il est normal qu'il réapparaisse pour le ratio des deux ($\chi^2 = 11.8$, $p < 0.001$). L'effet de l'âge est **quadratique** ($\chi^2 = 4.27$, $p = 0.04$) (Figure 8.7d).

Pallidum

Le volume du pallidum **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 35.3$, $p < 10^{-8}$) sans dimorphisme sexuel ($\chi^2 = 3.14$, $p = 0.08$). L'effet de l'âge est **quadratique** ($\chi^2 = 6.9$, $p < 0.01$) (Figure 8.7e).

Lorsqu'on le normalise avec le volume total de l'encéphale, il **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 5.32$, $p = 0.02$), sans dimorphisme sexuel ($\chi^2 = 2.59$, $p = 0.1$). L'effet de l'âge est **linéaire** (effet quadratique presque significatif : $\chi^2 = 3.45$, $p = 0.06$) (Figure 8.7f).

Thalamus

Le volume du thalamus **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 22.7$, $p < 10^{-5}$) et un **dimorphisme** sexuel existe ($\chi^2 = 8.48$, $p < 0.01$). Le sexe n'a par contre aucun impact sur l'effet de l'âge ($\chi^2 = 0.47$, $p = 0.5$). L'effet de l'âge est **cubique** ($\chi^2 = 5.24$, $p < 0.02$) (Figure 8.7g).

Lorsqu'on le normalise avec le volume de l'encéphale, il n'y a pas ni d'effet de l'âge ($\chi^2 = 1.94$, $p = 0.2$), ni d'effet du sexe ($\chi^2 = 2.52$, $p = 0.1$) (Figure 8.7h).

Amygdale (*Pallium*)

Le volume de l'amygdale **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 79.8$, $p < 10^{-18}$) sans dimorphisme sexuel ($\chi^2 = 3.32$, $p = 0.07$). L'effet de l'âge est **quadratique** ($\chi^2 = 8.85$, $p < 0.01$) (Figure 8.8a).

Lorsqu'on le normalise avec le volume de l'encéphale, il **augmente** avec l'âge ($\chi^2 = 48.3$, $p < 10^{-11}$) et on retrouve un dimorphisme sexuel ($\chi^2 = 4.14$, $p < 0.05$). Le sexe n'a par contre aucun impact sur l'effet de l'âge ($\chi^2 = 0.71$, $p = 0.4$). L'effet de l'âge est **quadratique** ($\chi^2 = 5.64$, $p < 0.01$) (Figure 8.8b).

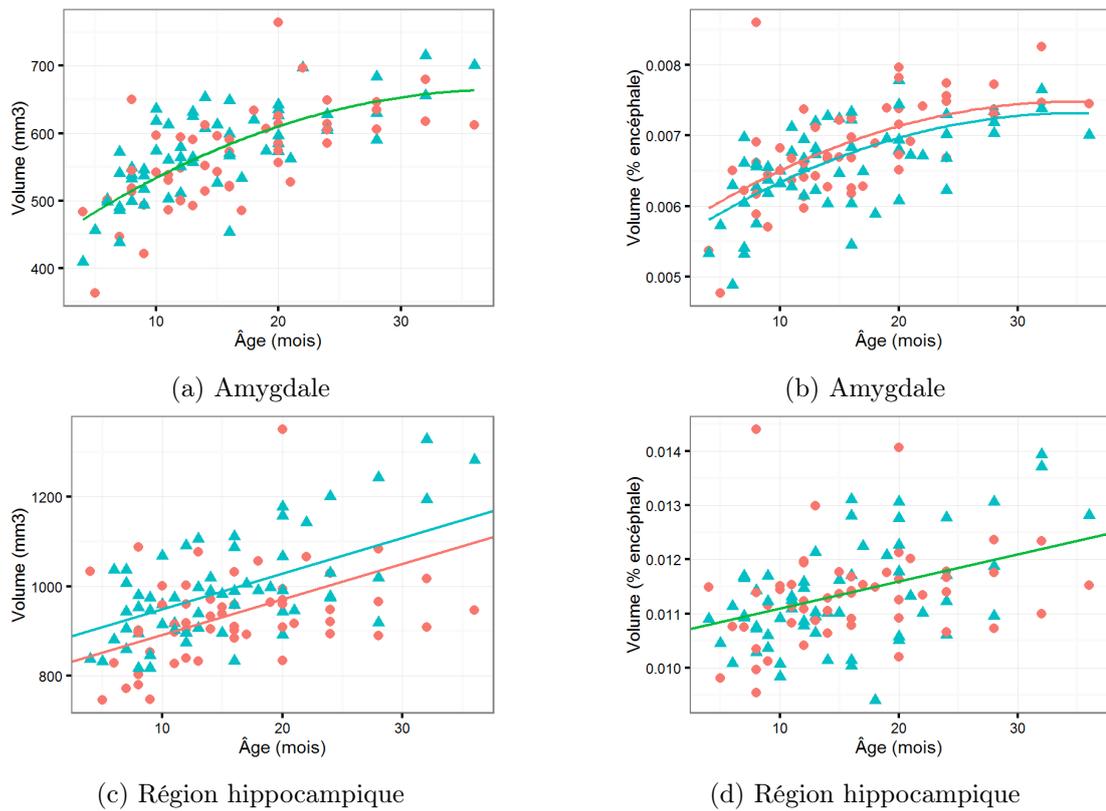


FIGURE 8.8 – Effet de l'âge et du sexe sur le volume de l'amygdale et de la région hippocampique chez le Macaque. La seconde colonne représente les résultats obtenus après normalisation par le volume de l'encéphale.

Région hippocampique (*Dorsal Pallium*)

Le volume de l'hippocampe **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 47.3$, $p < 10^{-11}$) et un **dimorphisme** sexuel existe ($\chi^2 = 11.9$, $p < 0.001$). Le sexe n'a par contre aucun impact sur l'effet de l'âge ($\chi^2 = 1.85$, $p = 1$). L'effet de l'âge est **linéaire** (effet quadratique non significatif : $\chi^2 = 0.73$, $p = 0.4$) (Figure 8.8c).

Lorsqu'on le normalise avec le volume total de l'encéphale, il **augmente** significativement avec l'âge ($\chi^2 = 19.9$, $p < 10^{-5}$), sans dimorphisme sexuel ($\chi^2 = 0.08$, $p = 0.8$). L'effet de l'âge est **linéaire** (effet quadratique non significatif : $\chi^2 = 0.13$, $p = 0.7$) (Figure 8.8d).

Conclusion

*Le Macaque s'est révélé être un excellent modèle pour étudier le développement normal du cerveau, ce qui a conduit à plusieurs études de morphométrie par IRM. Cependant, en raison des grandes différences de conception qui existent entre les expériences dont les résultats ont été publiés, il est compliqué de conclure quant à la dynamique réelle de la forme des différentes régions cérébrales. C'est pourquoi les universités de Caroline du Nord et du Wisconsin ont décidé de constituer une cohorte de macaques suivis longitudinalement par IRM anatomique et de diffusion. La mise à disposition publique de la base de données qui en a résulté nous a permis de mettre en application notre méthode de segmentation sur des données d'imagerie extérieures à MIRCen et de valider ainsi sa bonne généralité. Des **résultats de volumétrie robustes et originaux** ont pu être obtenus pour les macaques âgés de 10 à 36 mois. Nous avons pu néanmoins proposer un modèle d'évolution du volume au cours du développement pour un grand nombre de structures cérébrales. Il faut néanmoins garder à l'esprit que la période au cours de laquelle la croissance est la plus forte était absente de notre étude, l'atlas que nous avons utilisé n'étant pas adapté aux sujets les plus jeunes (0 à 10 mois). Plusieurs enseignements peuvent être tirés : (1) la relativement grande variabilité inter-individuelle confirme l'importance cruciale d'une vaste cohorte dédiée à l'imagerie ; (2) il serait par contre intéressant que sa construction soit réellement longitudinale et non pas mi-longitudinale/mi-transversale afin de pouvoir intégrer au modèle statistique la variabilité inter-individuelle des coefficients polynomiaux ; (3) la constitution d'un **atlas réellement probabiliste et multi-âges** pourrait tout à fait être réalisée à partir des segmentations obtenues sur cette base, et constituerait un apport majeur, tant pour améliorer la robustesse de notre méthode que pour la communauté scientifique en général.*

Troisième partie

Mise en correspondance *in vivo* et
post mortem

Chapitre 9

Reconstruction et analyse de volumes histologiques

L'histologie est une méthode de référence pour l'étude et la caractérisation de la structure moléculaire des tissus. Elle repose sur le marquage de fines coupes de tissus à l'aide de techniques histochimiques ou immunohistochimiques permettant la mise en évidence de composés spécifiques. Ces coupes peuvent ensuite être imagées à une résolution microscopique. Contrairement aux modalités couramment utilisées pour l'imagerie in vivo du cerveau, les techniques classiques d'histologie ne produisent pas de volumes mais des images 2D. Leur mise en correspondance avec des données acquises in vivo nécessite donc la reconstruction de volume 3D à partir de séries de coupes 2D. Ce chapitre s'appuie sur les travaux précédents de l'équipe ; il s'inscrit en particulier à la suite de la thèse de Julien Dauguet ([Dauguet, 2005](#)) pour la reconstruction 3D, les PNHs et la mise en correspondance in vivo/post mortem. Il doit également beaucoup à la thèse de Michel Vandenberghe ([Vandenberghe, 2015](#)) qui a posé les bases de la reconstruction haute résolution de volumes d'immunohistochimie.

9.1 Principes de l'histologie

L'**histologie** se définit comme le domaine de l'étude microscopique des tissus biologiques. Par généralisation, ce terme englobe également l'ensemble des techniques qui permettent cette étude. Ces dernières permettent aujourd'hui d'examiner la structure moléculaire des tissus par le ciblage spécifique des molécules constitutives des organes biologiques (protéines, lipides, acides nucléiques). L'histologie, en permettant d'examiner la constitution fondamentale des tissus, a révolutionné la compréhension du corps humain et en particulier du cerveau. Quatre étapes générales sont constitutives d'une étude histologique : l'**extraction de l'échantillon** par biopsie (*in vivo*) ou par dissection (*post*

mortem), le **traitement de l'échantillon** afin de préserver l'intégrité de sa structure (fixation) et de le préparer pour sa coupe en fines sections (congélation ou parafine), le **marquage** des coupes par des méthodes histochimiques, immunohistochimiques ou immunofluorescentes ainsi que leur montage sur lames de verre, et l'**observation**, directement au microscope optique ou après numérisation haute résolution (Vandenberghe, 2015).

L'histologie se développe à partir du XVII^{ème} siècle lorsque, après la mise au point des premiers microscopes par Galilée (1564-1642) et Cornelis Drebbel (1572-1633), plusieurs scientifiques s'appliquèrent à l'amélioration de ces appareils et à l'étude microscopique des tissus biologiques. Citons Marcello Malpighi (1628-1694) qui étudia au microscope de nombreux organes humains et animaux, Robert Hooke (1635-1703) et son ouvrage *Micrographia* ou encore Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723). Ce principe fut approfondi par Marie François Xavier Bichat (1771-1802) qui généralisa l'étude des tissus membranaires du corps humain. Les premières **colorations** chimiques d'échantillons sont l'œuvre de Joseph von Gerlach (1820-1896) qui développa en 1858 l'utilisation de la carmine comme colorant histologique à partir des travaux précurseurs de John Hill (1717-1775) et Alfonso Corti (1822-1876). La première mise en évidence des cellules nerveuses a ensuite été réalisée en 1873 par Camillo Golgi à l'aide d'une coloration au nitrate d'argent. C'est à partir d'observations réalisées avec cette méthode que Santiago Ramon y Cajal postula la théorie du neurone. À l'aide d'une autre coloration à l'argent développée par Max Bielschowsky (1869-1940), Aloïs Alzheimer (1864-1915) déterminera les lésions caractéristiques de la MA que sont les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires de protéines Tau. Ces colorations, tout comme celles ciblant les corps de Nissl, sont appelées **méthodes histochimiques** car elles reposent sur les réactions chimiques qui se produisent entre la cible et le colorant.

La mise au point de l'**immunohistochimie (IHC)** par Coons et al. (1941) révolutionna les méthodes d'analyse des tissus. Cette technique permet un ciblage extrêmement précis des molécules d'intérêt grâce aux propriétés des **anticorps** qui leur permettent de se lier à un antigène spécifique. La mise en évidence de la cible est réalisée par incubation de l'échantillon avec un anticorps spécifique. Lorsque cet anticorps est attaché à un marqueur fluorescent – on parle alors d'immunofluorescence (IF) –, l'antigène est directement observable à l'aide d'un microscope à fluorescence. Dans le cas général, on couple plutôt l'utilisation de deux anticorps. Un **anticorps primaire** a pour rôle la détection de l'antigène, tandis qu'un **anticorps secondaire**, reconnaît l'anticorps primaire et amplifie le signal. Ce deuxième anticorps est observé soit par microscopie par fluorescence lorsqu'il est lié à une molécule fluorescente, soit par microscopie optique. Dans ce second cas, l'anticorps est lié à une enzyme, la peroxydase de raifort, qui oxyde un substrat que l'on place à son contact. Différents substrats existent, l'un des plus courants étant la 3,3'-Diaminobenzidine (DAB) qui, oxydée, prend une teinte marron (Figure 9.1).

D'autres méthodes histologiques existent comme l'**hybridation *in situ*** qui permet une fixation des acides nucléiques qui composent l'ADN et l'acide ribonucléique (ARN).

Différentes sondes permettent la détection de différents *loci* et une caractérisation de l'expression génétique. La **microscopie électronique** apporte une précision spatiale inégalée (jusqu'à 0,08 nm). Elle se base sur la pulvérisation du tissu avec un faisceau d'électrons et représente l'une des rares façons de dépasser la résolution limite d'**Abbe (1873)**

$$d = \frac{\lambda}{2n \sin \theta}, \quad (9.1)$$

où λ représente la longueur d'onde d'illumination, n l'indice de réfraction du milieu et θ l'angle d'incidence d'illumination. Pour atteindre une telle précision, cette méthode prend avantage de la faible longueur d'onde de la radiation électronique (10^{-3} nm) par rapport à celle de la lumière visible (400-800 nm). La seconde façon de dépasser cette limite consiste à utiliser des méthodes de **microscopie super-résolution**, qui ont été célébrées en 2014 par l'attribution du Prix Nobel de Chimie à trois de leurs inventeurs : Eric Betzig, William E. Moerner et Stefan Hell. La microscopie de déplétion par émission stimulée (STED), mise au point par ce dernier, repose par exemple sur la désactivation sélective du fluorophore d'intérêt à l'aide d'une illumination inhibitrice.

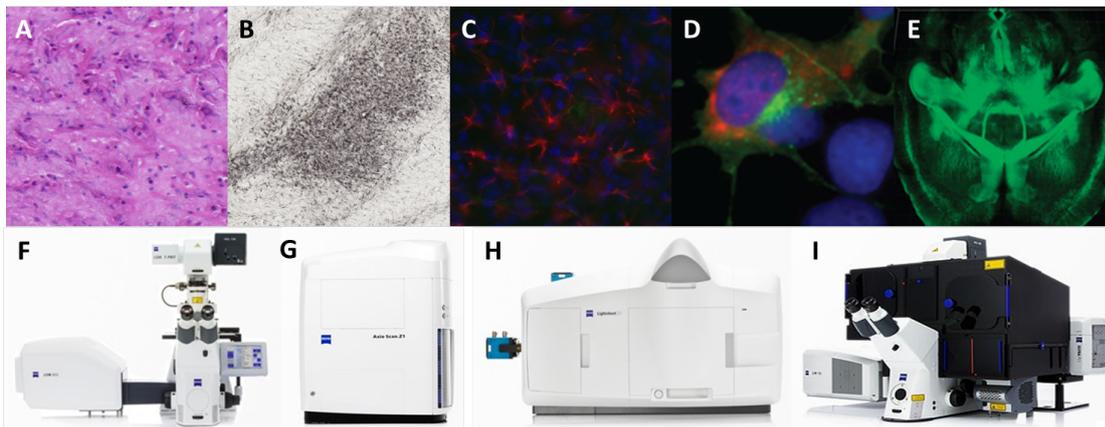


FIGURE 9.1 – Illustration des techniques d'histologie cérébrale et de microscopie. Première ligne : (A) histochimie hématoxyline et éosine (H&E), (B) IHC Iba1 marquant la microglie, (C) IF 4G8/GFAP/DAPI marquant l'A β , les astrocytes réactifs et les noyaux cellulaires, (D) hybridation *in situ* de la synaptobrevine (Zhang et al., 2014), (E) imagerie 3D de tissus clarifiés (Chung et Deisseroth, 2013). Seconde ligne : (F) microscope confocal, (G) microscope lame entière, (H) microscope à fluorescence par feuille de lumière, (I) microscope super-résolution.

La taille des champs de vue que l'on peut imager à l'aide d'un microscope étant inversement proportionnelle au grossissement de l'objectif, seules de petites zones des coupes de tissus marquées peuvent être numérisées à une résolution microscopique. Une première solution est d'abaisser la résolution d'acquisition en utilisant un **scanner à plat**, très employé en biochimie pour la numérisation de gels d'électrophorèse, dont la résolution planaire peut atteindre 5 μm . Le très grand champ de vue de ces scanners permet d'ac-

quérir plusieurs dizaines de lames au cours d'une même session, ce qui en fait un outil de choix pour le traitement à haut-débit. Une seconde solution repose sur la motorisation d'un système classique de microscopie afin de permettre l'agrandissement virtuel du champ de vue. Ce domaine est nommé **imagerie de lames entières** (*whole-slide imaging* (WSI)) ou **microscopie virtuelle**. Ces appareils intègrent à la fois la robotique permettant l'automatisation de l'acquisition et l'informatique permettant la reconstruction 2D des images (*mosaicing*). Ils sont souvent associés à un chargeur de lames afin d'autoriser l'acquisition haut-débit de centaines de lames en une session d'imagerie. Selon le grossissement choisi, la résolution de telles images peut atteindre $0,11 \mu\text{m}$ pour un champ de vue de plusieurs centimètres carrés. Une telle résolution comporte cependant des coûts importants en termes de temps d'acquisition et de volumétrie, les images produites pouvant atteindre plusieurs Giga-octets (Go). Ces techniques permettent donc de conserver au maximum l'information présente en chaque coupe et de mener des études à l'échelle du cerveau entier. La gestion et l'analyse de ces données est par contre difficile et présente un défi majeur qui nécessite le développement de méthodes adaptées.

9.2 Production de coupes histologiques entrelacées à MIRCen

Les protocoles de production histologique sont extrêmement variables d'un laboratoire à un autre. De plus, des contraintes spécifiques à chaque espèce ainsi que de la reconstruction 3D exigent la mise en place de protocoles adaptés. Nous présenterons donc dans cette section les protocoles habituellement utilisés à MIRCen pour la production de séries histologiques chez le Macaque.

Extraction, préparation et coupe du cerveau

Le PNH reçoit une injection intramusculaire d'un ou plusieurs anesthésiques suivi par l'injection intraveineuse d'une dose létale d'un barbiturique. Il est ensuite perfusé en intracardiaque avec une solution physiologique et une solution fixative de paraformaldéhyde (PFA). Le cerveau est ensuite extrait de la boîte crânienne et cryoprotégé par incorporation progressive de saccharose. Après congélation, le cerveau est enduit d'un milieu d'enrobage de couleur verte qui contraste fortement avec la pâleur du tissu cérébral. La coupe est réalisée, le plus souvent selon une incidence coronale, sur un microtome à congélation (Leica Biosystems, Wetzlar, Allemagne). L'épaisseur de coupe est typiquement de $40 \mu\text{m}$ afin de conserver autant que possible l'intégrité des tissus. Les coupes flottantes sont conservées le temps de la procédure dans une solution tampon.

Coloration entrelacée

Les coupes collectées peuvent être divisées en séries entrelacées de sections physiquement proches les unes des autres de telle sorte qu'on puisse considérer qu'une fois les séries reconstruites, elles représentent toutes un même volume. Le nombre de séries choisi va dépendre à la fois du nombre de marqueurs d'intérêt à étudier et de la résolution antéropostérieure souhaitée. En raison de la taille du cerveau de Macaque, les sections ne peuvent être montées sur lames simples – utilisées pour l'étude des rongeurs – et nécessitent l'emploi de lames de verre doubles (76×52 mm), ce qui interdit l'emploi d'automates d'histologie. Les coupes flottantes sont donc colorées manuellement, ce qui entraîne une plus grande variabilité du marquage, et montées sur lame ultérieurement.

Numérisation des données d'histologie

Selon la résolution souhaitée, les lames sont numérisées soit à l'aide d'un scanner à plat ImageScanner III (GE Healthcare Life Sciences, USA) de résolution plannaire $5 \mu\text{m}$, soit avec un microscope WSI Axio ScanZ.1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Iéna, Allemagne). Depuis son acquisition par MIRCen, en décembre 2013, la plupart des acquisitions sont réalisées sur ce dernier. En effet, même à résolution égale (avec un objectif $\times 2,5$, l'Axio Scan permet d'obtenir une résolution planaire de $1,8 \mu\text{m}$), la qualité des images issues du microscope est bien supérieure. Un travail poussé comparant le traitement des images issues de chacun des deux systèmes a été réalisé par Michel Vandenberghe au cours de sa thèse (Vandenberghe, 2015). La Figure 9.2, qui en est tirée, illustre la différence de résolution et de distinction, même dans le cas d'objets biologiques relativement grands.

9.3 Stratégies de reconstruction : état de l'art

Contrairement aux séries de coupes d'IRMs coronales qui peuvent être acquises à l'aide d'une répétition de séquences 2D, le référentiel des coupes histologiques et la transformation qui les y replace ne sont pas connus. La reconstruction du volume 3D ne peut donc se faire par simple empilement. De plus, de nombreuses déformations sont induites par les différentes étapes du traitement des tissus (Figure 9.3). Même à l'intérieur de la boîte crânienne, le volume du cerveau change après la mort du sujet. Son extraction de la boîte crânienne entraîne encore une obstruction des sillons due à la perte du LCR et une perte globale de volume due à la fixation. Le processus de coupe provoque de plus la perte de la structure 3D. Les protocoles d'IHC peuvent à leur tour modifier la composition et donc le volume du tissu. De plus, de nouveaux degrés de libertés sont introduits par la structure 2D des coupes qui ne peuvent être tous compensés lors de leur montage sur lame. L'amplitude des contractions ainsi induites ont été calculées pour le Babouin par Julien Dauguet au cours de sa thèse (Dauguet, 2005). Le rapport entre les volumes

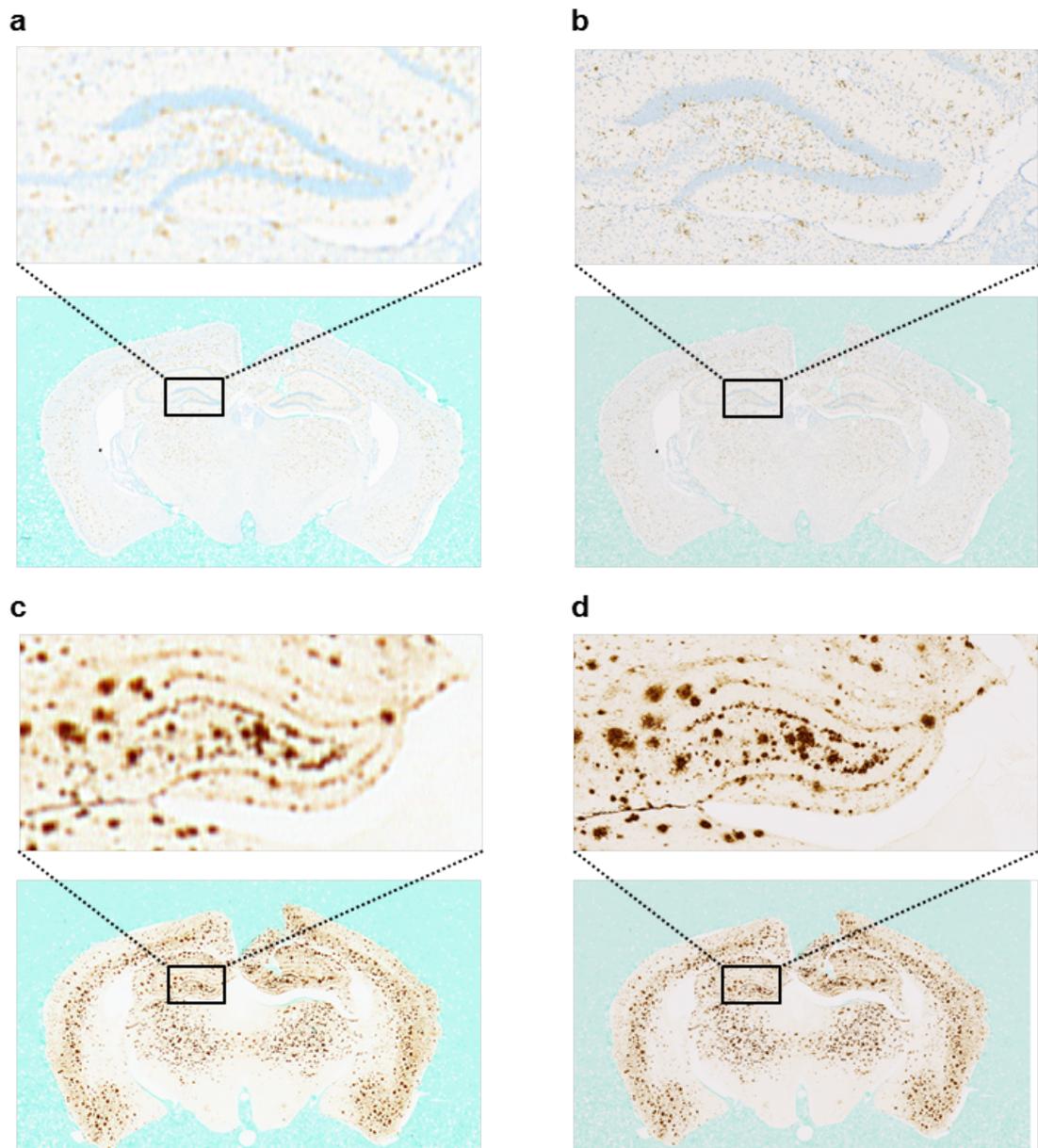


FIGURE 9.2 – Coupes coronales de cerveau de souris acquises avec l'ImageScanner III à 4800 dpi ($5 \mu\text{m}/\text{pixel}$) et l'Axio ScanZ.1. avec un objectif $\times 10$ ($0,44 \mu\text{m}/\text{pixel}$). Les deux premières lignes montrent le marquage de cellules phagocytaires (IHC CD68, en marron) acquises avec l'ImageScanner III (a) et l'Axio ScanZ.1 (b). Les deux dernières lignes montrent le marquage de plaques amyloïdes (IHC 6E10, en marron) acquises avec l'ImageScanner III (c) et l'Axio ScanZ.1 (d). (Vandenberghe, 2015)

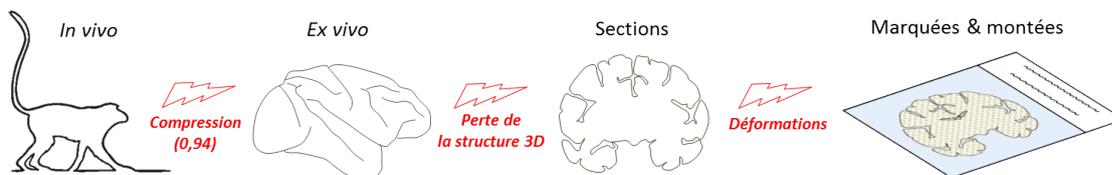


FIGURE 9.3 – Déformations induites par les différentes étapes du traitement histologique. (Librement adapté de Vandenberghe (2015) et Dauguet (2005))

du cerveau mesurés par IRM *in vivo* et *post mortem* était de 0,94. Le rapport entre le volume *in vivo* et le volume histologique reconstruit par recalage rigide était de 0,85.

Les premières reconstructions de volumes histologiques ont été réalisées par recalage propagatif. Il s'agissait d'estimer pour chaque couple de sections adjacentes une transformation rigide ou affine optimisant un critère de similarité. Les transformations étaient ensuite propagées de proche en proche afin de reconstruire le volume final. Ce type de méthode a d'abord été appliqué à la reconstruction de volumes à partir d'autoradiogrammes, c'est à dire d'images quantitatives du métabolisme (Hibbard et Hawkins, 1988). La détérioration des coupes de tissus au cours du traitement *post mortem* peut cependant conduire à des déchirements qui nuisent au processus de recalage. En particulier, l'optimum de la fonction objective peut ne pas correspondre à la meilleure transformation qualitative d'une coupe à une autre. Ourselin et al. (2000) ont donc proposé une méthode de recalage plus robuste, qu'ils ont appliquée à la reconstruction propagative de coupes histologiques (Ourselin et al., 2001). Pour décrire cette méthode, nous conserverons les notations du chapitre 4.

L'appariement par blocs (*block-matching* (BM)) consiste à découper les images référence R et flottante M en blocs de taille donnée et pour chaque bloc M_i centré en \mathbf{x}_i de parcourir un voisinage de \mathbf{x}_i à la recherche du bloc R_j centré en \mathbf{x}_j qui lui est le plus similaire selon une mesure arbitraire. Les transformations optimales \mathbf{T}_i telles que $\mathbf{T}_i(\mathbf{x}_i) = \mathbf{x}_j$ sont conservées et décrivent un champ de transformations. La transformation affine \mathbf{T} qui minimise la somme des carrés des écarts au champ (\mathbf{T}_i) est alors estimée par régression :

$$\hat{\mathbf{T}} = \operatorname{argmin}_{\mathbf{T} \in \mathcal{T}} \sum_i \|\mathbf{T}(\mathbf{x}_i) - \mathbf{T}_i(\mathbf{x}_i)\|_2 . \quad (9.2)$$

L'image M est alors déplacée et le processus précédemment décrit est itéré jusqu'à convergence. Afin de rendre la méthode plus robuste aux anomalies (par exemple lorsqu'une structure est présente dans l'image flottante mais pas dans l'image référence), les appariements dont le critère de similarité est inférieur à un seuil donné sont exclus de la somme des moindres carrés lors de l'estimation de la transformation $\hat{\mathbf{T}}$. De plus, pour accélérer le processus global, qui est dépendant de la taille du voisinage choisi et de la densité des points de test dans ce voisinage, un schéma multi-échelles est utilisé : l'optimisation est d'abord réalisée avec des blocs de grande taille et une densité de points de test faible,

jusqu'à des blocs fins et une densité de points élevée. Le critère de similarité à utiliser dépend, comme pour un cadre de recalage plus classique, du type de signal des images R et M . Les auteurs conseillent de privilégier le CC pour des recalages intra-modalité et le RC ou l'IM pour des recalages multi-modalités. Notons que dans notre utilisation, le CC est toujours utilisé, en considérant qu'à l'échelle d'un bloc les signaux sont toujours soit corrélés, soit anticorrélés.

Le problème posé par la reconstruction propagative est celui de l'effet « banane », décrit par [Malandain et al. \(2004\)](#) et illustré [Figure 9.4](#). Cela consiste à dire que la numérisation des coupes d'un objet ne permet pas de conserver l'information sur la courbure initiale de l'objet. Deux familles de méthodes existent pour résoudre ce problème.

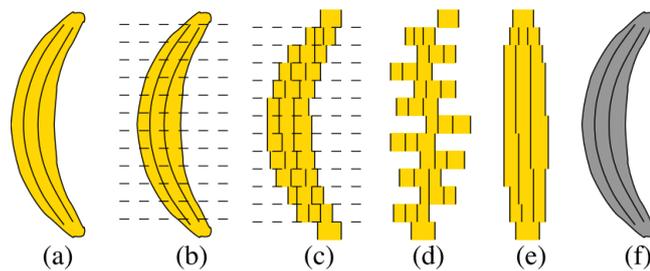


FIGURE 9.4 – Effet « banane ». Un objet incurvé (a) est coupé en tranches fines (b) qui sont ensuite numérisées (c). La reconstruction de l'objet initial à partir des images (d, e) ne permet pas de retrouver la forme originale. Il est donc nécessaire de posséder une référence qui encode la courbure de l'objet (f) ([Malandain et al., 2004](#)).

La **photographie de coupe** (*block-face* (BF)) consiste à placer un appareil photographique fixe en face du plan des sections lors de la coupe. Avant chaque prélèvement de tissu, un cliché est obtenu. Cette photographie BF n'a pas besoin d'être d'extrêmement haute résolution mais elle permet par simple empilement des images de reconstituer le volume dans sa géométrie originale. En effet, à chaque coupe histologique correspond exactement une photographie. Le recalage des coupes histologiques ne se fait donc plus par propagation mais section-à-section entre le volume BF et le volume histologique. Cette méthode, décrite simultanément par [Kim et al. \(1997\)](#) et [Mega et al. \(1997\)](#), est devenue une méthode de choix pour la reconstruction de volumes histologiques ([Bardinet et al., 2002](#); [Meyer et al., 2006](#)). C'est également cette méthode qui a été utilisée par notre équipe ([Dauguet et al., 2007a](#); [Dubois et al., 2010](#); [Lebenberg et al., 2010, 2011](#); [Vandenberghe et al., 2016](#)). La limite de cette modalité photographique est qu'elle n'est pas représentative de la géométrie du cerveau *in vivo* car, comme rappelé [Figure 9.3](#), de grandes déformations sont induites par son extraction de la boîte crânienne. Une solution proposée par [Bardinet et al. \(2002\)](#), [Meyer et al. \(2006\)](#) et [Dauguet et al. \(2007a\)](#) est d'ensuite recalculer à l'aide d'une transformation élastique le volume histologique reconstruit vers le volume IRM. Le ré-échantillonnage de ce volume histologique dans le référentiel IRM peut cependant introduire de nombreux artefacts d'interpolation en raison de son

anisotropie.

Afin de palier une éventuelle absence de modalité BF, ou d'éviter son imperfection, des méthodes basées sur une **référence IRM** ont été proposées par [Kim et al. \(2000\)](#) puis par [Malandain et al. \(2004\)](#). Elles reposent sur la co-estimation d'une transformation 3D globale du volume histologique reconstruit vers un volume IRM acquis *in vivo* ou *post mortem* et de la transformation 2D de chaque coupe de tissu vers la section correspondante du volume IRM. Il s'agit d'un processus itératif au cours duquel la transformation 3D $\mathbf{T}_{H^{(k)} \rightarrow I}$ de l'itération k du volume histologique vers le volume IRM est estimée, puis les transformations 2D $\mathbf{T}_{H_i^{(k)} \rightarrow I_i^{(k)}}$ de chaque coupe histologique vers la coupe IRM correspondante sont obtenues, générant un nouveau volume histologique $k + 1$.

Notons que toutes ces méthodes ont été généralisées, lorsque cela n'était pas prévu dès le début, à des transformations 2D élastiques. Citons [Guest et Baldock \(1995\)](#) pour la reconstruction par propagation, [Kim et al. \(1997\)](#) et [Mega et al. \(1997\)](#) pour la référence BF et [Amunts et al. \(2013\)](#) pour la référence IRM.

A **MIRCen**, nous avons fait le choix de **systématiquement acquérir des photographies BF** lors de la coupe des cerveaux à reconstruire. Dans le cas du Macaque, la coupe s'effectue sur échantillon congelé à l'aide d'un microtome à congélation (Leica Biosystems, Wetzlar, Allemagne). Un appareil photographique EOS5 (Canon, Tokyo, Japon) est fixé au dessus du microtome, de telle sorte que son champ de vue soit situé en arrière de la lame ([Figure 9.5](#)). De cette façon, le photographie est acquise immédiatement après le prélèvement de la coupe précédente en assurant que la surface de coupe soit propre. En effet, l'acquisition d'une IRM avant la mort de l'animal ne peut être assurée en raison de son coût non négligeable, notamment dans le cas des études menées chez le rongeur.

9.4 Reconstruction haut-débit

La reconstruction des volumes histologiques est réalisée pour chaque série de marquage. À chaque coupe histologique est associée une photographie correspondante dont on est sûr qu'elle est issue d'un référentiel qui a conservé la géométrie originale. La résolution à laquelle les coupes sont traitées dépend du contexte de l'étude. On se place généralement, pour l'estimation des transformations au moins, à une résolution relativement proche de celle des photographies. En effet, une résolution plus importante ne permettrait pas d'estimer des transformations plus précises tout en rendant le calcul presque impossible. Dans un premier temps, un **masque du tissu** est obtenu par seuillage automatique par l'algorithme des k -moyennes, le choix de k dépendant de la variabilité du marquage.

Le **PIH** est ensuite calculé à l'aide d'une méthode proposée par [Prima et al. \(2000\)](#) et implémentée par Julien Dauguet. Elle consiste à symétriser l'image dans le plan coronal

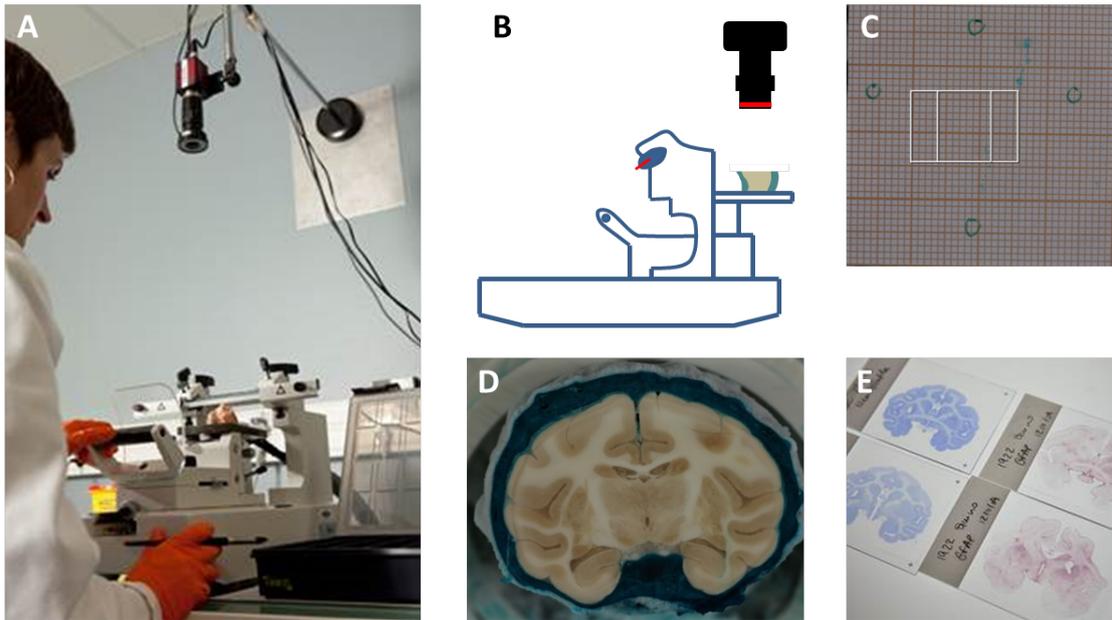


FIGURE 9.5 – Acquisition des modalités photographiques et histologiques : ancienne configuration avec camera numérique Oscar (Allied Vision, Stadtroda, Allemagne) (a), schéma de la nouvelle configuration avec appareil numérique EOS5 (Canon, Tokyo, Japon) (b), feuille de papier millimétré placée sur la surface de coupe pour configurer la résolution des images (c), exemple de photographie BF (d) et coupes montées et marquées (e).

et à recalculer rigide cette image symétrique vers l'image originale. Les coordonnées du PIH sont alors obtenues à partir de la demi-transformation $\mathbf{T}^{(1/2)}$ dont les paramètres sont ceux de la transformation $\mathbf{T}_{\text{sym} \rightarrow \text{ori}}$ divisés par 2. L'application de cette transformation au plan vertical qui sépare en deux le volume englobant permet d'obtenir les coordonnées du PIH. Il est alors aisé de fournir un masque de chacun des hémisphères.

À partir du masque entier du cerveau et des deux masques hémisphériques, on peut estimer une **transformation bi-affine**. Il s'agit d'une transformation affine par morceaux s'appliquant séparément à chaque hémisphère. Cela présente un intérêt même lorsque les hémisphères ne sont pas détachés car une torsion de la coupe autour de cet axe est fréquente. On introduit ainsi un degré de liberté supplémentaire dans la transformation. Le recalage s'effectue alors en 3 étapes (Figure 9.6) :

1. une première transformation rigide $\mathbf{T}_r^{(e)}$ est estimée entre la coupe entière et la photographie associée par appariement de blocs ;
2. deux transformations rigides $\mathbf{T}_r^{(g)}$ et $\mathbf{T}_r^{(d)}$, initialisées par $\mathbf{T}_r^{(e)}$, sont estimées pour chaque hémisphère ;
3. le recalage est affiné par l'estimation de deux transformations affines $\mathbf{T}_a^{(g)}$ et $\mathbf{T}_a^{(d)}$, initialisées par $\mathbf{T}_r^{(g)}$ et $\mathbf{T}_r^{(d)}$, qui permettent de prendre en compte d'éventuelles

contractions du tissu ayant eu lieu au cours du marquage.

Les deux hémisphères sont ensuite linéairement rééchantillonnés dans le référentiel de la photographie, la valeur moyenne des deux hémisphère étant assignée en cas de recouvrement.

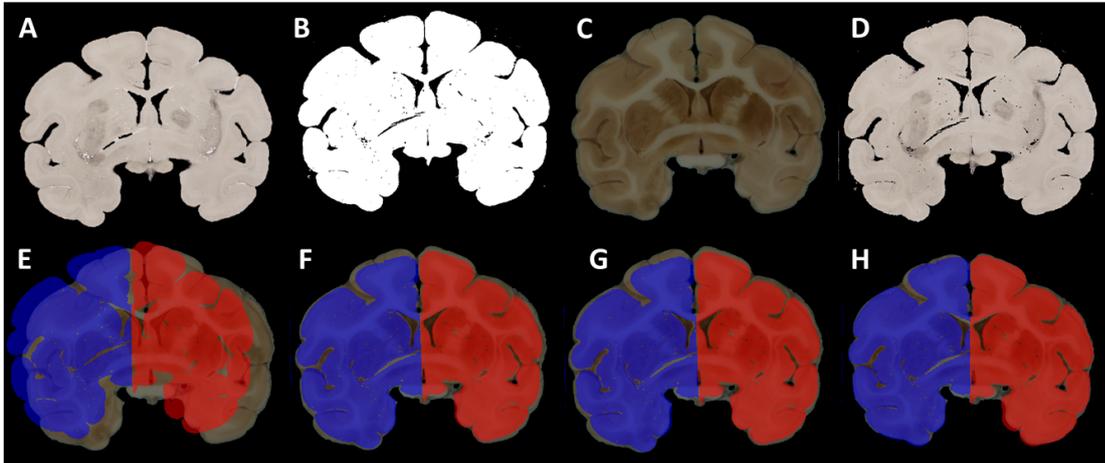


FIGURE 9.6 – Le résultat du recalage bi-affine d'une coupe histologique (a), de masque (b), vers la photo correspondante (c) est visible en (d). La superposition avant recalage est montrée en (e) avec les masques des hémisphères gauche et droit automatiquement obtenus. Un premier recalage rigide est estimé (f) pour initialiser un recalage bi-rigide (g) puis bi-affine (h).

Les recalages coupe à coupe étant indépendants, nous avons développé une chaîne de traitement dans BrainVISA qui autorise la distribution sur un *cluster* de calcul des processus de recalage individuels.

9.5 Mise en registre inter- ou intra-individuelle avec des données d'imagerie multi-modales

Dans la littérature, lorsqu'il y a mise en correspondance de données histologiques et de données d'imagerie IRM ou TEP, c'est le plus souvent le volume *post mortem* qui est transformé vers la géométrie *in vivo*. Ce choix est rationalisé par le fait que cette géométrie est considérée plus « juste » que la géométrie *ex vivo* en raison des nombreuses déformations induites par la manipulation des tissus (Figure 9.3). C'est en tout cas le choix effectué par [Dauguet et al. \(2007a\)](#). Cette façon de faire pose tout de même question : l'application de transformations 3D, qui possèdent donc une composante antéro-postérieure, à des volumes fortement anisotropes entraîne des erreurs de rééchantillonnage non négligeables. Il s'agit d'un dilemme similaire à celui qui peut se poser entre normalisation d'une IRM vers un *template* ou recalage des probabilités *a priori* vers l'IRM, en

particulier lorsqu'on travaille avec des transformations non-inversibles. Le meilleur choix est extrêmement dépendant du contexte et doit se faire, à notre avis, en fonction de la modalité qui doit être la plus préservée des déformations. Lorsqu'on souhaite corrélérer des données *in vivo* et *post mortem* acquises chez un même individu, notamment lorsqu'il s'agit de superviser l'analyse des données *in vivo*, on choisit plutôt une transformation vers ces dernières. Si au contraire on souhaite superviser l'analyse des données histologiques, par exemple à l'aide d'un atlas anatomique, on recalera celui-ci vers la géométrie intermédiaire du volume photographique.

Une fois le sens de la transformation choisi, nous utilisons habituellement un modèle de transformation non-linéaire FFD (voir [sous-section 6.6.2](#)) précédé d'un recalage affine qui peut être réalisé soit par appariement de blocs, soit par la méthode de quasi-Newton décrite [sous-section 6.6.1](#).

Exemple : analyse régionalisée de la réponse inflammatoire dans un modèle de neurodégénérescence striatale par lésion excitotoxique

Deux singes cynomolgus (*Macaca fascicularis*) mâles âgés de 3,8 ans ont reçu une injection d'acide quinolinique (QUIN) de façon bilatérale dans le noyau caudé et unilatérale dans le putamen gauche. Le QUIN est une excitotoxine produite de façon endogène par les macrophages en infiltration et les cellules microgliales lorsqu'elle sont actives. Il active les récepteurs *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA) à des concentrations pathologiques avec une affinité forte pour les régions du striatum, de l'hippocampe et de l'isocortex ([Guillemin, 2012](#)). Cette toxine est donc couramment utilisée pour créer des modèles phénotypiques de la MH chez le rongeur ([Beal et al., 1986](#)) et le primate ([Ferrante et al., 1993](#)). Cette lésion induit une très forte réaction inflammatoire notamment caractérisée par l'activation des astrocytes ([Lavisse et al., 2012](#)), qui expriment alors massivement la protéine acide fibrillaire gliale (Glial Fibrillary Acidic Protein (*GFAP*)) ([Escartin et Bonvento, 2008](#)).

Les macaques ont reçu une injection intramusculaire de kétamine et de xylazine suivie de l'injection intraveineuse d'une dose létale de pentobarbital. Ils ont ensuite été perfusés en intracardiaque avec une solution de NaCl 0,9% suivi de PFA 4%. Les cerveaux ont ensuite été extraits et cryoprotégés par incréments de gradients de PBS-saccharose. Le cerveau a été coupé en sections de 40 μm d'épaisseur sur un microtome à congélation (Leica Biosystems, Wetzlar, Allemagne). Une photographie BF a été acquise toutes les quatre sections. La GFAP a été immunomarkée sur 10 coupes régulièrement espacées révélées à la DAB (distance inter-section : 1,28 mm). Les lames ont été numérisées à la résolution de 0,44 $\mu\text{m}/\text{pixel}$ sur un microscope WSI Axio ScanZ.1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Iéna, Allemagne).

Les volumes photographiques et histologiques ont été reconstruits selon le protocole présenté [section 9.4](#). L'intensité des volumes photographiques et histologiques a été nor-

malisée sur une base coupe à coupe de façon à ce qu'au sein d'un même volume, les moyenne et écart-type de chaque canal soient égaux. Cela permet de compenser la variabilité des marquages inhérente au traitement histologique manuel. Les volumes GFAP ont alors été segmentés en trois classes d'intensité de marquage (aucun, faible et fort) avec l'algorithme des k -moyennes.

Le *template* de l'atlas publié par Styner et al. (2007) (voir [Tableau 6.1](#)) a ensuite été recalé vers le volume photographique en trois étapes : (1) estimation d'une transformation rigide par maximisation de l'IM à l'aide d'une optimisation de Powell, (2) estimation d'une transformation affine par appariement par blocs et (3) estimation d'un champ de déformation non-linéaire FFD par optimisation de l'IM avec un optimiseur L-BFGS-B. Cet atlas contient une parcellisation du cerveau en lobes corticaux et sous-corticaux. Nous lui avons appliqué la transformation estimée et l'avons rééchantillonné dans l'espace du volume histologique par interpolation d'ordre 0 (« plus proche voisin »). Cette parcellisation a été utilisée pour superviser l'analyse du volume des différentes classes de marquage afin de quantifier la réponse inflammatoire [Figure 9.7](#)

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté notre travail sur le traitement de données d'histologie 3D du cerveau de Macaque. La possibilité d'accéder à ce type de données est extrêmement précieuse mais rare et procure une grande quantité d'information biologique. MIRCen justifie d'une grande expertise dans ce domaine de recherche à travers plusieurs thèses réalisées dont celle de Julien Dauguet (Dauguet, 2005). Notre contribution dans ce travail de thèse a été d'automatiser et de paralléliser les procédures de reconstruction de volumes histologiques, ce qui constitue un incrément significatif en rendant ce type de traitement plus efficace et accessible. Au cours de cette thèse, ces processus ont été mis en œuvre à de multiples reprises à l'occasion de projets collaboratifs menés à MIRCen. Nous avons illustré ces réalisations à travers la reconstruction de volumes GFAP et mis en évidence l'intérêt du recalage d'un atlas numérique pour analyser ce type de données, ce qui n'avait été réalisé jusqu'alors que chez le rongeur (Lebenberg et al., 2010; Vandenberghe et al., 2016). Un exemple complet d'analyse histologique 3D relative à un essai thérapeutique, mené en collaboration avec I-STEM, dans la maladie de Huntington est présenté dans le [chapitre 10](#) suivant.

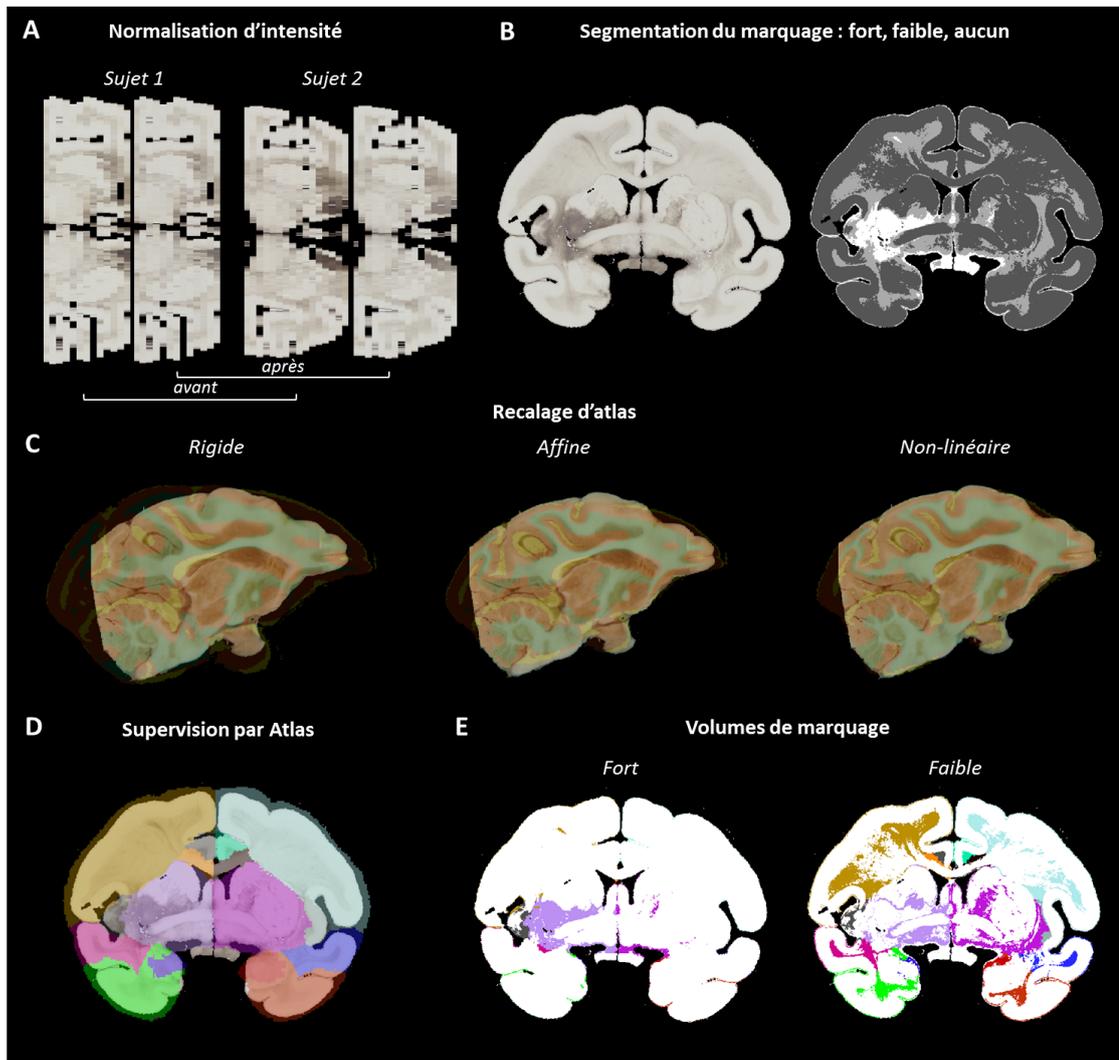


FIGURE 9.7 – Segmentation du marquage GFAP et supervision de l'analyse par atlas.

Chapitre 10

Application à l'étude HD-SCT : greffe de cellules souches après lésion excitotoxique dans le cerveau de PNH

La reconstruction de volumes histologiques et leur mise en registre avec des modalités in vivo sont désormais des domaines de recherche matures qui ont donné naissance à des applications à grande échelle que ce soit en terme de volume (Amunts et al., 2013) ou de nombre de sujets (Lebenberg et al., 2011; Vandenberghe et al., 2016). Leur mise en pratique pour la caractérisation de nouvelles techniques ou agents d'imagerie reste pourtant confidentielle. Dans ce chapitre, nous proposons un cadre général permettant une telle caractérisation et nous l'éprouvons dans le contexte du suivi longitudinal d'une greffe de cellules souches neurales chez un modèle primate de la maladie de Huntington.

10.1 Caractérisation d'un signal *in vivo* supervisée par histologie : état de l'art

Comme rappelé au [chapitre 9](#), l'étude des phénomènes physiopathologiques repose sur l'emploi d'une grande variété de modalités d'imagerie. D'un côté, les techniques *in vivo* telles que l'IRM ou la TEP permettent d'appréhender l'anatomie et la fonction des organes de manière longitudinale ; de l'autre, l'histologie est considérée comme la méthode de référence pour la caractérisation des tissus, dont les coupes peuvent être imagées avec une résolution microscopique. L'H&E est la coloration histochemique la plus courante en anatomopathologie. Ce type de marquage repose sur les propriétés physico-chimiques

du tissu et du colorant et leur analyse requiert l'expertise d'un pathologiste afin de reconnaître l'aspect sain ou pathologique des différentes structures biologiques. L'IHC, plus moderne, repose sur la grande spécificité des anticorps dirigés contre des antigènes identifiés pour proposer une coloration très spécifique. En théorie, un marquage positif est directement lié à la présence de la cible dans le tissu. Grâce à leur très haute résolution – elles peuvent être acquises à l'aide de microscopes à fluorescence ou à transmission – et à leur grande spécificité, les images d'immunohistochimie possèdent un intérêt certain pour la caractérisation de modalités d'imagerie *in vivo* et pour valider la spécificité d'agents de contraste magnétiques ou de radioligands TEP (Mega et al., 1997; Piert et al., 2009; Lavis et al., 2012).

Dans la pratique courante, il n'est pas rare pour un opérateur de réaliser des comparaisons entre des sections IRM et des coupes histologiques dont la proximité est évaluée visuellement. La mise en registre de sections 2D, ayant de plus subi de grandes déformations, et de volumes 3D est, en effet, un défi non trivial en traitement d'images. Cependant, la non-prise en compte des différences entre incidences de coupe peut mener à des associations spatiales erronées. La recherche sur la mise en correspondance automatique de coupes histologiques et de volumes IRM ou TEP a vingt ans (Mega et al., 1997; Bürgel et al., 1999). Comme rappelé au chapitre 9, plusieurs méthodes permettant de retrouver la géométrie 3D du cerveau existent, que ce soit par recalage propagatif (Ourselin et al., 2001), référence photographique BF (Bardinet et al., 2002) ou référence IRM (Malandain et al., 2004). Plus récemment, des méthodes pour l'imagerie microscopique d'échantillons conservant la géométrie ont été proposées : citons le microscope à lame-scanner (*knife-edge scanning microscope, KESM*) (Mayerich et al., 2008), la tomographie bi-photon (Ragan et al., 2012) et surtout les techniques de clarification couplées à un microscope à feuille de lumière (Ertürk et al., 2012; Chung et Deisseroth, 2013; Renier et al., 2014; Susaki et al., 2014). Ces dernières promettent de révolutionner la production et l'analyse des données d'histologie et commencent à être appliquées à la caractérisation de modèles (Liebmann et al., 2016), mais restent restreintes à des échantillons de petite taille, interdisant pour l'instant leur application au primate. Quoi qu'il en soit, les techniques d'histologie 3D possèdent un coût non négligeable en terme de production et de traitement des tissus, et, si des études à grande échelle ont eu lieu chez le rongeur (Lebenberg et al., 2011; Oh et al., 2014; Vandenberghe et al., 2016), leur application chez le PNH et l'Homme reste prototypique à ce jour (Dauguet et al., 2007b; Amunts et al., 2013).

Malgré les avancées en reconstruction de données d'histologie et en recalage multi-modal, peu d'analyses quantitatives du signal TEP ou IRM supervisées par l'histologie ont été réalisées. L'examen de 40 articles parus depuis 1999 traitant du recalage des modalités IRM et histologiques n'a permis de mettre à jour que 6 études au cours desquelles a été réalisée une analyse quantitative du signal *in vivo* à partir d'un marquage histochimique (Osechinskiy et Kruggel, 2009; Bol et al., 2012; van Engelen et al., 2012) ou immunohistochimique (Stille et al., 2013; Coquery et al., 2014; Goubran et al., 2015).

10.2 Approche thérapeutique par cellules souches dans la maladie de Huntington

Les thérapies basées sur l'utilisation de cellules souches (CS) sont porteuses de promesses pour le traitement des maladies neurologiques dont un des symptômes est une perte neuronale importante mais localisée comme dans le cas des AVCs, de la sclérose en plaques ou des MH et MP (Lindvall et Kokaia, 2006; Ross et Akimov, 2014). La MH est une maladie neurodégénérative génétique caractérisée par la répétition anormale du triplet de nucléotides *CAG* sur le gène *HTT*, qui code pour la protéine Huntingtine. Bien que cette protéine soit exprimée de façon ubiquitaire dans le corps humain, elle conduit préférentiellement à une mort progressive des neurones striataux puis de différentes régions cérébrales. Plusieurs études ont montré la capacité de CS fœtales ou pluripotentes à améliorer les performances cognitives chez plusieurs modèles animaux (Palfi et al., 1998; Mu et al., 2014) ainsi que chez des patients (Bachoud-Lévi et al., 2000). Le suivi longitudinal de ces greffes est d'une importance primordiale, et plusieurs techniques permettant l'étiquetage des cellules transplantées ont été développées (Modo et al., 2004; Guzman et al., 2007; Kraitchman et al., 2008).

La réglementation éthique actuelle rend extrêmement compliquée l'utilisation de CS fœtales pour la recherche et la thérapie. Une alternative prometteuse est l'utilisation de cellules souches pluripotentes induites (CSPi), c'est à dire de cellules, souvent issues du fibroblaste, reprogrammées à l'aide d'un cocktail de facteurs permettant la réactivation des gènes qui ne sont normalement exprimés qu'au sein des CS embryonnaires non différenciées. Plusieurs méthodes existent, selon qu'on utilise les facteurs de Yamanaka (Takahashi et Yamanaka, 2006; Takahashi et al., 2007) ou ceux de Thomson (Yu et al., 2007). Comme pour toute greffe, l'importance de la réponse immunitaire du patient face aux cellules transplantées est une caractéristique majeure expliquant l'acceptation ou le rejet du greffon. Dans un cadre thérapeutique, deux stratégies existent : soit une **autogreffe** de CS développées à partir du fibroblaste du patient, soit une **allogreffe** de CS développées à partir des cellules d'un donneur compatible. La durée de production des CSPi rend la seconde solution sans doute plus viable à long terme à travers la constitution de banques de CS. De plus, dans le cas de la MH qui est une maladie génétique, les autogreffes ne sont pas envisageables.

C'est dans ce contexte qu'un projet portant sur l'évaluation préclinique d'une thérapie cellulaire de la maladie de Huntington fondée sur l'utilisation de cellules souches pluripotentes (HD-SCT) a été mené à MIRCen, en collaboration avec l'Institut des Cellules Souches pour le Traitement et l'Étude des maladies Monogéniques (I-STEM). Il visait à démontrer le potentiel thérapeutique et la sûreté d'allogreffes de CSPi dans un modèle Macaque de la MH et de développer et valider les protocoles de production permettant la constitution de banques de cellules humaines de grade clinique. Le modèle utilisé n'était pas un modèle génétique mais phénotypique, par lésion QUIN, ce qui autorisait la transplantation de cellules issues des sujets. Un suivi longitudinal des macaques

par IRM a été réalisé au cours de l'étude, mais il était difficile de différencier le signal dû à la réponse inflammatoire de celui dû à la greffe. Nous avons donc proposé d'utiliser les coupes histologiques produites *post mortem* chez un macaque dont la greffe n'avait pas été rejetée pour superviser l'analyse IRM et caractériser le signal généré par le greffon et par la cicatrice gliale.

10.3 Acquisition des données

Un macaque cynomolgus (*Macaca fascicularis*) adulte a reçu des injections de QUIN de façon bilatérale dans le noyau caudé et unilatérale dans le putamen gauche. Deux semaines plus tard, le macaque a reçu, dans les régions lésées, une transplantation de CSPi exprimant la *Green Fluorescent Protein* (GFP) générée à partir de cellules striatales. Six mois après la transplantation, une IRM anatomique a été acquise sur un aimant Varian 7 T (Agilent, Santa Clara, USA) avec une séquence d'écho de spin rapide en pondération T_2 (70 coupes coronales, épaisseur de coupe 1mm, TE : 52,5 ms, TR : 8000 ms, champ de vue : $115,2 \times 115,2$ mm) sur une matrice 256×256 . Un *zero-filling* vers une matrice $512 \times 512 \times 70$ a généré une résolution finale de $0,225 \times 0,225 \times 1,0$ mm. Deux semaines plus tard, le macaque a été anesthésié par injection intramusculaire de kétamine et de xylazine avant injection intraveineuse d'une dose létale de pentobarbital. Il a ensuite été perfusé en intracardiaque avec une solution de NaCl 0,9% suivi de PFA 4%. Le cerveau a été extrait et cryoprotégé par incréments de gradients de PBS-saccharose. Le cerveau a été coupé en sections de $40 \mu\text{m}$ d'épaisseur sur un microtome à congélation (Leica Biosystems, Wetzlar, Allemagne). Une photographie BF a été acquise toutes les quatre sections. Quatre séries de 10 sections régulièrement espacées (distance inter-section : 1,28 mm) ont été sélectionnées pour l'histologie. Trois séries ont respectivement servi à la mise en évidence par IHC de la GFAP, la GFP et la *Dopamine- and cAMP-Regulated neuronal PhosphoProtein* (DARPP-32). La dernière série a été utilisée pour une coloration H&E. Les lames ont ensuite été numérisées à la résolution de $0,44 \mu\text{m}/\text{pixel}$ sur un microscope WSI Axio ScanZ.1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Iéna, Allemagne).

La GFAP est une protéine des filaments intermédiaires exprimée par la plupart des astrocytes réactifs (Sofroniew et Vinters, 2010). Elle peut donc être utilisée comme un marqueur de la réponse inflammatoire dans le SNC. La GFP est une protéine naturellement fluorescente très couramment utilisée comme indicateur de l'expression d'un gène. Elle est ici utilisée comme un marqueur des cellules transplantées qui ont été conçues pour l'exprimer. La DARPP-32 est une protéine exprimée dans le circuit dopaminergique. Elle a permis ici de marquer les neurones striataux. Un examen des coupes histologiques a permis de détecter une perte neuronale importante dans les régions lésées. Il a également révélé la présence d'une forte cicatrice gliale (GFAP-positif) autour des cellules transplantées (GFP-positives). L'objectif de notre travail a alors été d'évaluer la capacité de trois modalités différentes (IRM, BF et H&E) à distinguer les régions « striatum »,

« greffe » et « cicatrice gliale ». Les différentes modalités ainsi que les coupes histologiques sont présentées [Figure 10.1](#).

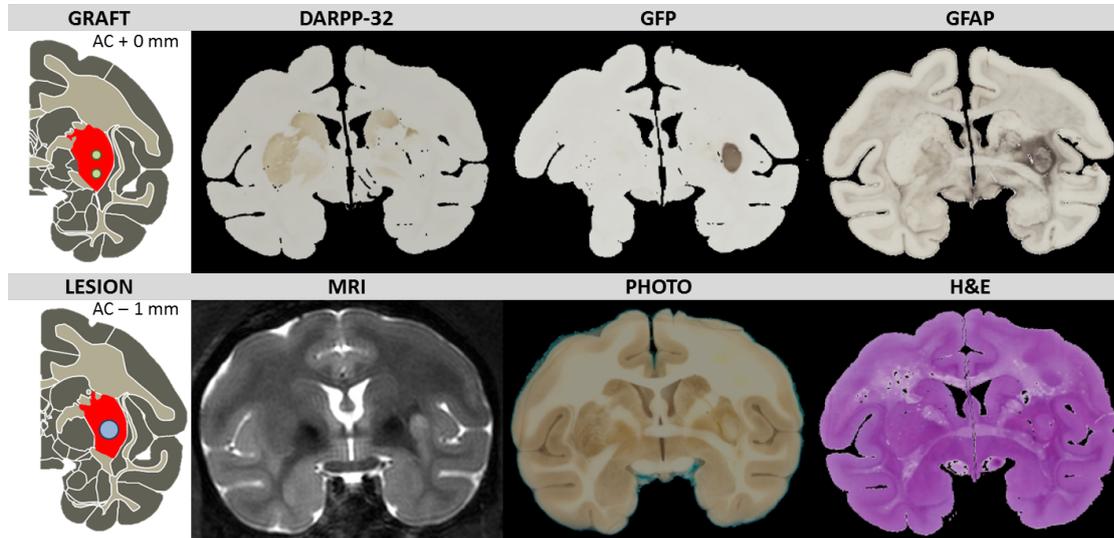


FIGURE 10.1 – Modalités d'imagerie de l'étude recalées dans le référentiel BF. Les marquages IHC de référence sont présentés sur la première ligne et les modalités évaluées sur la seconde. Les positions des sites de lésion et de transplantation dans le putamen (en rouge) sont également présentées (première colonne).

10.4 Recalage et segmentation

L'intensité de l'IRM a d'abord été corrigée à l'aide de l'outil de correction de biais VIP de BrainVISA. En se basant sur la résolution antéropostérieure du volume photographique, toutes les modalités ont ensuite été rééchantillonnées à la même résolution mésoscopique de $160 \mu\text{m}$ par une combinaison de sous-échantillonnage médian, efficace pour les grandes différences de résolution, et d'interpolation *spline* cubique. Les coupes histologiques ont ainsi été très fortement sous-échantillonnées de sorte que les marqueurs d'intérêt soient détectables et assimilables à des régions faisant sens du point de vue des modalités IRM et BF. Au contraire, la résolution antéropostérieure de l'IRM a augmenté, facilitant l'extraction et la comparaison des coupes coronales.

Les 4 volumes histologiques ont été reconstruits, selon le protocole de la [section 9.4](#), par appariement par blocs bi-affines. En suivant la même procédure, l'IRM a été recalée vers le volume BF à l'aide d'une transformation non-linéaire *FFD*. Les 10 coupes coronales correspondant aux coupes histologiques marquées ont été extraites des volumes IRM et BF. La [Figure 10.1](#) présente ainsi les différentes modalités recalées pour une coordonnée antéropostérieure donnée. Le marquage positif a ensuite été automatiquement

segmenté à partir des volumes IHC. En raison de la forte spécificité du marquage, un protocole simple a pu être utilisé. Pour chaque série (GFP, GFAP, DARPP-32), une région d'intérêt a été produite à l'aide de l'algorithme des k -moyennes avec $k = 2$: « marquage positif » ou « marquage négatif ». Les segmentations ont ensuite été raffinées par filtrage des petites composantes connexes. Le seuil de filtrage a été fixé à 50 pixels pour les classes GFP et DARPP-32 et 25 pixels pour la classe GFAP. Ce dernier seuil est moins strict en raison de la nature moins compacte de la cicatrice gliale. La [Figure 10.2](#) résume les procédés de recalage et de segmentation utilisés.

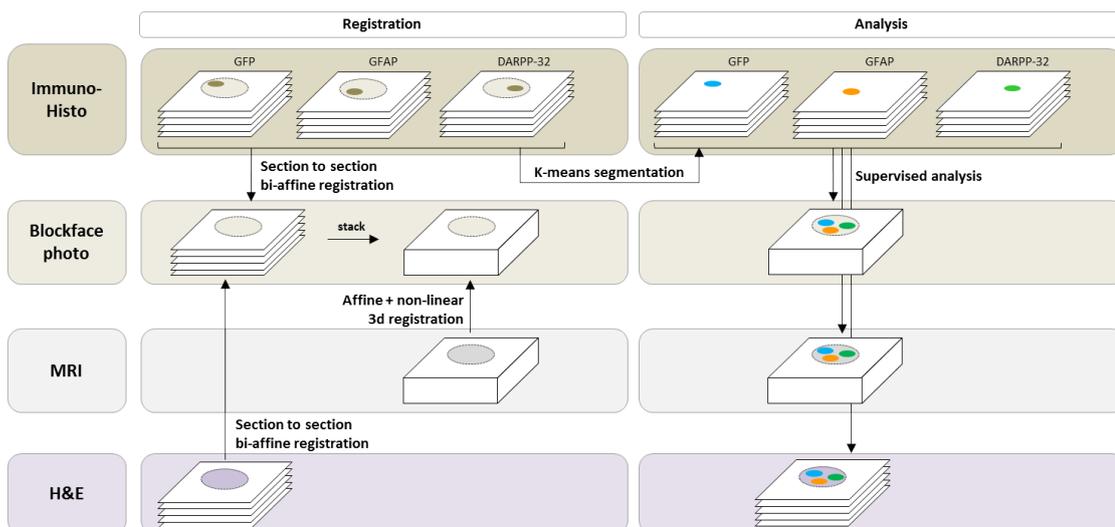


FIGURE 10.2 – Diagramme résumant les processus de recalage et d'analyse déployés dans cette étude. Un recalage affine coupe à coupe a été réalisé entre les volumes histologiques et BF, et un recalage non-linéaire 3D a été utilisé pour la mise en registre IRM/BF. Des ROIs ont été automatiquement obtenues à partir des volumes IHC et transférées aux modalités non spécifiques afin de superviser l'analyse de leur signal.

Validation du recalage

La qualité des recalages de l'histologie vers le BF a été évaluée par sélection de points de repère définis soit par les points de saillance des structures anatomiques connues soit par les lésions apparentes. Quinze à 22 points, équirépartis entre le cortex et les noyaux gris centraux, ont été sélectionnés manuellement sur chaque coupe ([Figure 10.3](#)). Les structures sous-corticales étant celles d'intérêt dans cette étude, c'est à la qualité de leur recalage que l'on portera le plus d'intérêt. Les résultats quantitatifs sont présentés [Tableau 10.1](#). Les erreurs de recalage sont particulièrement faibles dans les régions sous-corticales, entre 2 et 3 pixels en moyenne, ce qui accrédite le transfert des ROIs histologiques vers le référentiel BF.

Pour valider le recalage de l'IRM vers le BF, 13 points de repères anatomiques ont été sélectionnés sur chaque volume. Les points de saillance étant bien plus rares en 3D qu'en 2D, ce sont les points extrêmes de structures anatomiques bien définies qui ont été utilisés (ventricules, sillons, corps calleux, CA, CP, *etc.*). Les erreurs de recalage dans la direction antéro-postérieure sont très inférieures à la distance inter-coupe (1,28 mm); on peut donc considérer que la mise en correspondance de sections coronales IRM et BF est de bonne qualité.

10.5 Analyse du signal par permutations

Les voxels contenus dans chacune des trois ROIs ont été extraits des modalités IRM, dont les observations prennent leur valeur dans \mathbb{R} et des modalités BF et H&E, dont les observations prennent leur valeur dans \mathbb{R}^3 . Les ROIs transférées sur chaque modalité ainsi que les histogrammes des observations correspondantes sont exposés [Figure 10.4](#). Les observations dans chaque classe sont nombreuses, spatialement corrélées et pas obligatoirement normales ce qui invalide les hypothèses du test de Student. De plus, un test statistique non paramétrique, qui pourrait être utilisé avec des données non-normales, n'apporterait aucune information sur le pouvoir discriminant de chaque modalité. Les approches par classification supervisée fournissent un cadre bien plus flexible. D'une part, il est possible de calculer des scores de classification qui informent directement sur la capacité à distinguer les observations issues des classes « terrain », d'autre part, la très grande variété d'algorithmes disponibles permet d'évaluer différentes hypothèses. Surtout, la significativité des scores de classification, comparés à des observations aléatoires, peut être quantifiée à l'aide de tests de permutations ([Golland et Fischl, 2003](#); [Ojala et Garriga, 2009](#)). L'idée derrière ces tests est de simuler la fonction de densité de l'hypothèse nulle en générant des observations aléatoires à partir de données réelles par permutations de leurs *labels*.

Les trois modalités étudiées ont été traitées séparément. Le jeu de données a d'abord été séparé de façon égale en un ensemble d'apprentissage et un ensemble de validation, et la capacité de la modalité à séparer les observations issues de chaque couple de classes a été évaluée. Pour cela, les données de validation ont été classifiées par régression logistique. Le principe de ce modèle est d'estimer la fonction de réponse qui associe une valeur à une classe. Soient $X \in \{-1, 1\}$ le *label* d'une observation, la probabilité $P(X = 1 | \mathbf{y})$ est supposée être une fonction logistique d'intercept c et de coefficients \mathbf{b} :

$$P(X = 1 | \mathbf{y}) \propto \frac{\alpha_1}{\log(1 + \exp(-(\mathbf{y}^\top \mathbf{b} + c)))} \quad (10.1)$$

où α_1 est la probabilité *a priori* d'observer la classe 1. Les paramètres c et \mathbf{b} sont appris sur l'ensemble d'apprentissage par maximisation de la vraisemblance. Ici, l'apprentissage et la classification ont été réalisés avec la librairie python Scikit Learn ¹ ([Pedregosa et al.](#),

1. scikit-learn.org

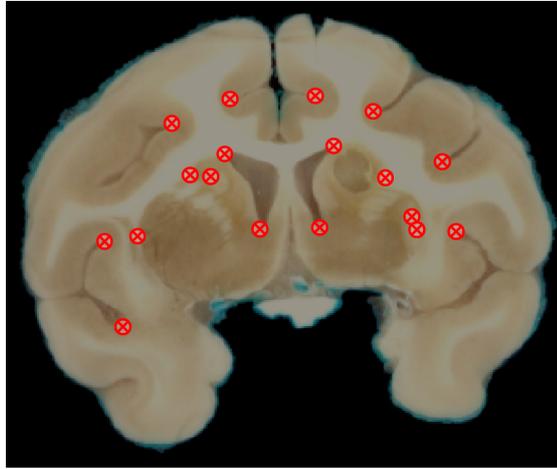


FIGURE 10.3 – Points de validation 2D sur une section BF sélectionnée arbitrairement.

Modalité	Sous-cortical	Cortical	Total
DARPP-32	373 ± 261	536 ± 331	456 ± 309
GFP	446 ± 533	548 ± 318	498 ± 440
GFAP	489 ± 269	579 ± 377	534 ± 330
H&E	308 ± 187	385 ± 267	346 ± 232
	Antéropostérieur	Dorso-ventral	Latéral
IRM	360 ± 218	267 ± 189	227 ± 280

TABLEAU 10.1 – Moyenne et écart-types des écarts en μm entre points de repères pour les différentes modalités. Pour les modalités histologiques, les écarts pour les points situés dans les structures corticales ou sous-corticales sont séparés. Pour l'IRM, on sépare les écarts selon l'axe de mesure (dans le référentiel BF).

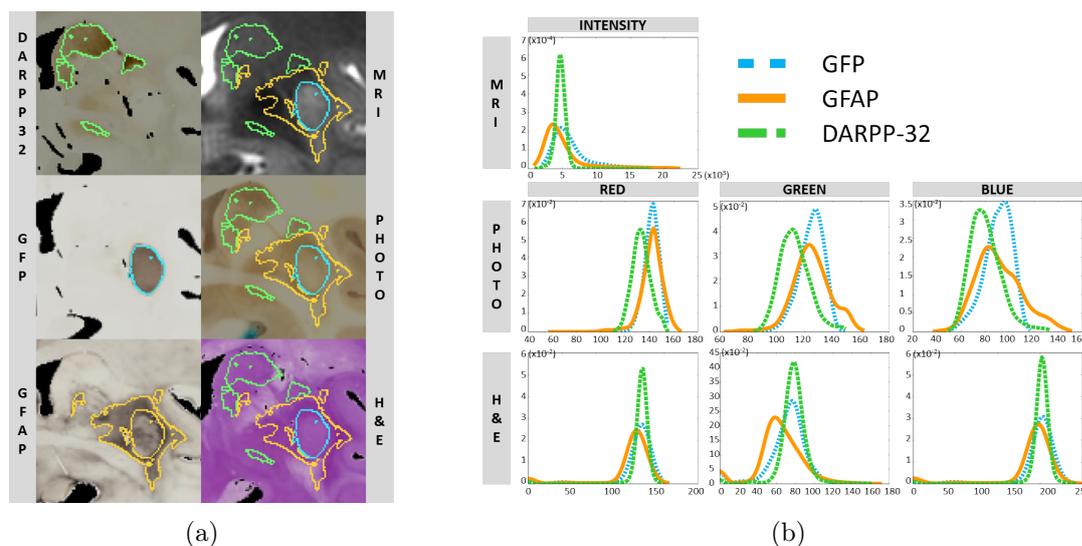


FIGURE 10.4 – Les ROIs obtenues à partir des coupes IHC ont été transférées aux modalités non spécifiques (a). Les voxels contenus dans ces régions ont été extraits et transformés en observations dont les profils sont tracés (b).

2012). Nous avons choisi de pénaliser la norme L^1 de \mathbf{b} . La fonction objective minimisée est alors :

$$f(c, b) = \|\mathbf{b}\|_1 + \sum_{i=1}^n \alpha_{x_i} \log \left(1 + \exp \left(-x_i \left(\mathbf{y}_i^\top \mathbf{b} + c \right) \right) \right) \quad (10.2)$$

avec n le nombre d'observations dans l'ensemble d'apprentissage. Le modèle généré a ensuite été utilisé pour classifier l'ensemble de validation. Pour mesurer la qualité de la classification obtenue, et pour donner autant de poids aux deux classes quelles que soient leur taille, nous avons utilisé la précision pondérée définie par

$$a = \frac{\sum_{i=1}^n w_{x_i} \delta_{x_i}^{p_i}}{\sum_{i=1}^n w_{x_i}} \quad (10.3)$$

où \mathbf{x} est le vecteur contenant les *labels* originaux associés à chaque observation, \mathbf{p} est celui contenant les *labels* prédits, $w_j = 1/\alpha_j$ et δ est le symbole de Kronecker tel que $\delta_i^j = 1$ si et seulement si $i = j$.

L'analyse de cette métrique nécessite une interprétation statistique afin de détecter les cas où l'effet du hasard ne peut être écarté. Trois hypothèses nulles doivent être testées afin d'écartier les cas où (1) les populations sont indifférentiables, (2) la classification n'est pas meilleure qu'une classification aléatoire et (3) la classification n'est pas meilleure que celle d'une régression logistique aléatoire. Bien que ces trois hypothèses puissent sembler proches, elles décrivent en réalité des phénomènes différents qui doivent être évalués différemment. Les tests par permutations consistent à simuler la distribution de la métrique étudiée sous l'hypothèse nulle par permutation des *labels*. On note ainsi e^*

les scores de précision obtenus sur les données originales et $\mathbf{a} = (a_i ; 1 \leq i \leq K)$ les scores obtenus à partir de K permutations différentes, classés par valeur croissante. La probabilité qu'une précision supérieure à a^* soit issue de l'hypothèse nulle est définie par (Ojala et Garriga, 2009)

$$P(T > a^*) = \frac{\text{rank}(a^* \text{ in } \mathbf{a})}{K + 1} . \quad (10.4)$$

Les trois hypothèses nulles ont été simulées de la façon suivante :

1. « *Il n'y a pas de différence entre les populations des deux groupes* »
 Cette hypothèse nulle est identique à celle réalisée lors d'un test de Student ou de Wilcoxon. Pour générer la répartition des scores sous cette hypothèse, on réalise K permutations des *labels* de l'ensemble du jeu de données (ensembles d'apprentissage et de validation), puis on applique le processus d'apprentissage et de classification précédemment décrit.
2. « *La classification est aussi bonne que celle d'un classificateur aléatoire* »
 Il s'agit d'une autre façon de comparer les résultats à ceux obtenus par hasard, sauf qu'ici la chance n'est pas encodée par les observations mais par le classificateur. On simule ici l'hypothèse nulle par permutations, mais elle aurait tout à fait pu être obtenue analytiquement.
3. « *La classification est aussi bonne que celle d'une régression logistique aléatoire* »
 Cette hypothèse sert à vérifier que la qualité de la segmentation n'est pas uniquement due au choix du type de classificateur, mais que l'étape d'apprentissage a bien un impact. En effet, si on se place dans le cas unidimensionnel, la classification est au final réalisée par le placement d'un seuil. Une classification par seuillage aléatoire est bien différente d'une classification complètement aléatoire comme en 2. Pour simuler cette hypothèse nulle, K permutations sont effectuées sur les *labels* de l'ensemble d'apprentissage uniquement, et les modèles ainsi générés sont appliqués à la classification des données de validation réelles. Attention, une non significativité d'après ce test ne signifie pas que la modalité ne permet pas de différencier les deux groupes. Au contraire, dans le cas où les valeurs sont parfaitement séparées (par exemple si toutes les observations d'un même groupe prennent la même valeur), un seuillage automatique possèdera de grandes chances de bien classer les données.

Pour chaque test, nous avons réalisé 1000 permutations, ce nombre étant nécessaire pour détecter des résultats significatifs au seuil de 0,05 après correction de Bonferroni.

10.6 Résultats et discussion

Les scores de précision, exposés [Tableau 10.2](#), varient entre 0,48 et 0,84 mais, étant donné que la précision moyenne d'un classificateur aléatoire est 0,5, les tests statistiques sont nécessaires pour affirmer leur significativité (présentée après correction de Bonferroni). Les résultats montrent que l'effet de la chance ne peut être exclu lorsqu'on

différencie les classes GFP et GFAP avec les modalités IRM et BF. L'IRM ne peut être utilisée non plus pour distinguer avec certitude les observations GFAP des observations DARPP-32. Une fois obtenue l'assurance de la significativité de la précision, il faut s'intéresser au score en lui-même pour analyser l'effet taille et comprendre la confiance que l'on peut avoir dans le résultat des classifications.

La modalité BF obtient les meilleurs scores de classification, en particulier lorsqu'il s'agit de séparer le striatum (DARPP-32) des autres classes. Ses scores de précision de 0,83 et 0,84 signifient que plus de 80% des observations sont bien classifiées dans ces deux cas. L'IRM s'en sort particulièrement bien pour différencier la greffe (GFP) des autres classes avec des scores de 0,67 et 0,62. Cela signifie que l'utilisation de cette modalité pour le suivi longitudinal de la greffe est adapté. Ces résultats confirment que l'hypersignal T_2 visuellement détecté est bien généré par les cellules transplantées et non par la réponse inflammatoire qui possède elle un signal hypo-intense. De façon intéressante, ces résultats ont depuis été corroborés dans une étude qui fait suite à HD-SCT actuellement menée à MIRCen. Au cours de cette étude, qui a vu moins de greffes être rejetées, un hypersignal a systématiquement été détecté au sein du greffon.

		H&E	BF	IRM
Précision pondérée				
DARPP-32	GFAP	0,74	0,83	0,48
DARPP-32	GFP	0,60	0,84	0,67
GFAP	GFP	0,63	0,51	0,62
$P(\text{ groupe aléatoire } > a)$				
DARPP-32	GFAP	<i>0,001</i>	* <i>0,001</i>	* 1,0
DARPP-32	GFP	<i>0,001</i>	* <i>0,001</i>	* <i>0,001</i> *
GFAP	GFP	<i>0,001</i>	* 0,044	<i>0,001</i> *
$P(\text{ classifieur aléatoire } > a)$				
DARPP-32	GFAP	<i>0,001</i>	* <i>0,001</i>	* 1,0
DARPP-32	GFP	<i>0,001</i>	* <i>0,001</i>	* <i>0,001</i> *
GFAP	GFP	<i>0,001</i>	* 0,17	<i>0,001</i> *
$P(\text{ LogReg aléatoire } > a)$				
DARPP-32	GFAP	0,021	<i>0,001</i>	* 1,0
DARPP-32	GFP	0,023	<i>0,001</i>	* <i>0,001</i> *
GFAP	GFP	0,022	0,39	0,16

TABLEAU 10.2 – Scores de précision obtenus par régression logistique pour chaque modalité et p -value des tests de permutation réalisés. Les p ayant atteint la valeur minimale possible pour 1000 permutations sont écrits en italique. La sélection des scores significatifs est réalisée après correction de Bonferroni.

Au cours de notre étude, nous n'avons pu travailler que sur un seul animal, ce qui nous a obligé à réaliser une classification croisée au niveau du voxel. En raison de la très

forte corrélation spatiale qui existe au sein des images, il est évident que les ensembles d'apprentissage et de validation sont ici très similaires. Dans une étude de groupe, on lui aurait préféré une stratégie dite *leave-one-image-out* au cours de laquelle la séparation entre ensembles d'apprentissage et de validation se réalise au niveau des images. Une autre façon de diminuer la corrélation entre les deux ensembles aurait été de séparer les données au niveau de blocs de pixels afin de forcer les voxels corrélés spatialement à appartenir au même ensemble. Nous pensons néanmoins qu'en raison de l'extrême simplicité du modèle utilisé, le risque de sur-apprentissage est très restreint et que les résultats de classification n'ont pas été impactés. Cette question doit tout de même être posée, en particulier lorsqu'on travaille avec des modèles flexibles tels que les forêts aléatoires ou les réseaux de neurones.

Il est également possible qu'en raison de sa simplicité, notre modèle sous-apprendre et ne soit donc pas capable de séparer des observations pourtant visuellement différentes. Une façon de mieux prédire le pouvoir discriminant de l'œil humain pourrait être d'intégrer une information de texture à l'aide de convolutions par des filtres non-linéaires. Par exemple, il a été montré que le fonctionnement des filtres de Gabor est proche de celui du réseau visuel primaire chez le mammifère (Daugman, 1985), et leur association à des forêts aléatoires a montré d'excellentes performances pour la classification d'images histologiques (Vandenberghe et al., 2015).

Conclusion

*L'objectif de l'étude présentée dans ce chapitre était de **caractériser avec une grande précision et spécificité le signal IRM** dans et autour d'une greffe de CS réalisée chez un macaque lésé en utilisant des données histologiques originales produites post mortem. Nous avons pour cela mis en registre le volume IRM avec des coupes histologiques, grâce aux outils présentés au chapitre précédent. Cela a permis de lever de façon rigoureuse l'incertitude quant à l'origine des hyper- et hypo-signaux IRM dans le cerveau du macaque étudié, le premier étant en fait généré par la greffe et le second par la cicatrice gliale. Afin de quantifier le pouvoir discriminant de cette modalité, ainsi que celui de deux autres modalités pour comparaison, nous avons également réalisé une classification supervisée des voxels de l'image et analysé statistiquement les scores de classification obtenus. Il en résulte que l'IRM permet de distinguer le greffon du parenchyme striatal et peut donc être utilisée pour le suivi longitudinal des greffes de cellules souches. Ces résultats permettent d'envisager plus sereinement l'interprétation des examens IRM qui seront réalisés au cours des prochaines études. Ce travail constitue une contribution originale dans ce domaine qui a fait l'objet d'une publication (Balbastre et al., 2016).*

Quatrième partie

Discussion et perspectives

Le projet de thèse présenté dans ce manuscrit avait trois objectifs complémentaires. Deux d'entre eux étaient principalement méthodologiques : il s'agissait (1) de **développer des mécanismes de traitement d'images robustes pour permettre la segmentation des différents types de tissus cérébraux dans des IRMs de cerveaux de macaques** avec pour potentiel prolongement la possibilité d'appliquer ces algorithmes à l'extraction des surfaces et des sillons corticaux et (2) **d'automatiser et de paralléliser les mécanismes de reconstruction de volumes histologiques** à partir de coupes de tissus prélevées *post mortem* et marquées par immunohistochimie. Le troisième objectif était directement applicatif et consistait à **évaluer le potentiel des mesures morphométriques développées comme biomarqueur** pour l'étude préclinique des maladies neurodégénératives ou assimilées. Tous ces travaux se sont inscrits dans le cadre de l'étude des primates non-humains, pour lesquels très peu d'outils de traitement et d'analyse adaptés existent aujourd'hui en raison de la faible proportion de sujets qu'ils représentent à l'échelle de la recherche biomédicale. Pourtant, le rôle qu'ils jouent dans le processus de la recherche translationnelle est primordial. Les méthodes développées au cours de ce travail de thèse trouvent d'ores et déjà un vaste champ d'application en apportant à ce domaine de recherche de nouvelles possibilités d'analyse par rapport à l'état de l'art.

Dans la **première partie** de ce manuscrit, nous nous sommes concentrés sur la recherche menée chez l'Homme dans ce domaine. Celle-ci est en effet ancienne et abondante et permet de mettre en perspective les travaux développés au cours de cette thèse chez le Macaque, avec des applications potentielles telles que celles aujourd'hui déjà réalisées en clinique. Dans le **chapitre 1**, nous avons rappelé le lien fort qui existe entre localisations anatomique et fonctionnelle au sein du système nerveux central et décrit la forte variabilité de la morphologie qui existe chez l'Homme. Il a permis d'appréhender les difficultés que posent les problèmes des études de population et l'importance de posséder des repères anatomiques consistants entre individus. Dans le **chapitre 2**, nous avons présenté les différentes métriques pouvant être utilisées pour caractériser la morphologie cérébrale – la volumétrie des structures sous-corticales, la volumétrie voxel-à-voxel, les mesures caractéristiques des sillons corticaux (ouverture, longueur, courbure, *etc.*) ou encore l'épaisseur corticale – ainsi que les méthodes automatiques d'extraction et d'analyse associées. Une sélection d'applications en recherche clinique a également été présentée avec une attention toute particulière portée sur les maladies neurodégénératives qui constituent un centre d'intérêt important dans notre laboratoire de recherche. Dans le **chapitre 3**, nous avons

décrit plusieurs algorithmes permettant de classifier les voxels d'une IRM en différentes classes de tissus. Les méthodes basées sur les modèles de mélanges gaussiens ont été particulièrement explorées en raison de leur très bonne adéquation avec ce type de problème, en particulier dans un cadre bayésien. De ce fait, les logiciels de morphométrie basés sur l'IRM les plus usités reposent tous sur ce type de modèles (SPM, FreeSurfer, FSL, *etc.*). L'apport des champs aléatoires de Markov dans ces modèles a également été étudié puisqu'ils permettent une plus grande robustesse au bruit de mesure. Enfin, les méthodes automatiques de recalage d'images, extrêmement précieuses pour la normalisation des IRMs et l'utilisation d'atlas anatomiques et/ou probabilistes, ont été introduites dans le **chapitre 4**. Ces chapitres posent le cadre mathématique au sein duquel les travaux de recherche de cette thèse ont été présentés par la suite.

La **deuxième partie** du manuscrit a été consacrée aux développements méthodologiques que nous avons proposés pour la segmentation d'IRMs du cerveau de Macaque. Nous avons exposé dans le **chapitre 5** les difficultés ainsi que les enjeux du traitement d'images chez le PNH. En particulier, l'absence d'algorithmes de mesure communs à la recherche clinique et préclinique constitue un réel frein à un transfert efficace des résultats obtenus chez l'animal à l'Homme. Le faible nombre d'outils développés pour le Macaque s'explique par les difficultés posées par la petite taille de son cerveau, ce qui complique la production d'une imagerie *in vivo*. Pourtant, de très nombreuses applications sont envisageables avec ces méthodes, tant dans le cadre des études du développement, du vieillissement, ou de la neurodégénérescence dans ces modèles que pour l'analyse de données fonctionnelles telles que la TEP.

Nous avons dédié le **chapitre 6** à la description de notre algorithme de segmentation des tissus en régions anatomiques. Dans le cadre de l'analyse d'IRMs de Macaque acquises à haut champ, le choix primordial que nous avons fait a été celui de superviser la segmentation à l'aide d'un atlas anatomique multi-régions. En effet, dans ces images, le signal RMN est extrêmement variable d'une région à l'autre. En particulier, le pallidum présente un fort hypo-signal qui empêche une segmentation en seulement trois classes MG, MB et LCR (**Figure 5.5**). De plus, les structures sous-corticales occupent une proportion plus importante du prosencéphale que chez l'Homme; dans un cadre à trois classes, un important travail morphomathématique serait donc nécessaire pour séparer le cortex des autres régions grises, rendant la prise en compte d'une quatrième classe « sous-corticale » indispensable.

L'inconvénient d'un MMG à 18 classes comme le nôtre est qu'il est bien plus gourmand en termes de mémoire requise et de charge de calcul. Cependant, les stations de travail actuelles possèdent plusieurs dizaines de Giga-octets de mémoire vive et de nombreuses unités de calcul et restent de plus très abordables vis-à-vis du coût d'un scanner IRM. C'est donc une difficulté qui peut être aisément surmontée. Un autre désavantage d'un tel modèle est l'augmentation du nombre des degrés de liberté qui complique la détection de l'optimum global dans l'espace des paramètres et diminue la robustesse du processus. Il est alors nécessaire d'initialiser le modèle au plus proche de la solution. C'est pourquoi

nous avons porté une attention particulière au pré-traitement des images : estimation non-paramétrique du biais, extraction du cerveau, recalage de l’atlas et initialisation des paramètres du mélange.

Les outils *Morphologist* d’extraction des surfaces corticales et des sillons ont été uniquement validés chez l’Homme et sont en général peu adaptées aux IRMs du cerveau de Macaque du fait de leur faible résolution et de la difficulté de mener à bien les étapes préalables de segmentation des tissus. Grâce à notre contribution dans ce domaine, nous avons pu appliquer ces dernières étapes de traitement sur des IRMs de cerveau de Macaque et obtenir des premiers résultats d’extraction de surfaces et de sillons très prometteurs. Il devrait être possible d’améliorer encore ces résultats en tirant partie des cartes de probabilités *a posteriori* d’appartenance aux différentes classes que nous avons obtenues avec notre approche et qui devraient permettre d’obtenir une précision inférieure à la résolution d’un voxel. Tout cela montre le potentiel impact que notre méthode pourrait avoir dans l’avenir pour l’extraction de mesures morphométriques fines, et notamment comment elle pourrait être intégrée et venir enrichir les nombreux outils développés pour l’Homme.

La qualité des segmentations obtenues par notre méthode a été validée dans le **chapitre 7**. Cette partie du travail de thèse a été primordiale car si elle a nécessité un travail très important pour produire les segmentations de référence, elle nous a permis d’évaluer quantitativement non seulement la méthode dans sa globalité mais également chacune des sous parties qui la constituent ce qui est, à notre connaissance, sans équivalent. Il a ainsi été possible d’identifier les modules et étapes clés et de les optimiser. Nous avons tout d’abord sélectionné quantitativement les meilleures valeurs pour deux paramètres ayant un fort impact sur notre modèle : **le paramètre β du MRF**, qui module le biais favorisant les structures compactes induit par le champ aléatoire, et **le paramètre α de l’*a priori***, qui rend ce dernier plus ou moins équiprobable. Pour le MRF, la valeur optimale $\beta = 0,25$ a été obtenue. En raison de la différence de résolution entre l’atlas du CIVM, à partir duquel les statistiques des cliques ont été estimées, et les images cibles, il était attendu que la valeur $\beta = 1$ ne soit pas idéale. Notons que, dans la plupart des algorithmes utilisant des MRFs, les probabilités *a priori* des cliques ne sont pas estimées à partir d’une segmentation de référence mais communes à toutes les classes. La valeur optimale de β est alors difficile à prédire et ce choix pourrait s’avérer non adapté à toutes les classes, d’autant que nous avons montré que les probabilités de cliques optimales dépendent de la résolution ou de la taille de la structure (**Figure 7.5**). Autrement dit, plus une classe est prédominante, plus il faudrait qu’elle possède un β élevé. Une évaluation précise de cette approche et de la nôtre serait intéressante, et nous pensons qu’elle favoriserait l’utilisation de statistiques apprises à partir d’images de référence. Le paramètre α ne s’est pas, quant à lui, révélé intéressant à moduler, sa valeur par défaut $\alpha = 1$ étant la valeur optimale définie grâce à notre base de validation. Il serait sans doute préférable d’évaluer l’impact de la variance du noyau gaussien utilisé pour générer les probabilités *a priori*, et cela devra faire l’objet d’une étude ultérieure.

Nous avons également profité de la modularité de notre implémentation pour évaluer en particulier l'impact de trois éléments utilisés pour modéliser le signal IRM : (1) **la corrélation spatiale intégrée par les MRFs**, (2) **l'estimation paramétrique du biais** (en opposition à la seule estimation non-paramétrique de l'outil VIP de BrainVISA) et (3) **le module de débruitage** prenant en considération les probabilités *a posteriori* générées par l'algorithme EM. Il s'est révélé que, si le MRF et l'estimation EM du biais ont un impact significatif sur la qualité de la segmentation, le module de débruitage n'apporte quant à lui qu'une légère amélioration dont on ne peut exclure qu'elle soit due au hasard. Cela peut être causé par un mauvais choix du noyau de filtrage (ici un simple filtre séparable par moyenne glissante) ou à une distribution non gaussienne du bruit dans nos images, qui n'est valide que dans le cas d'un rapport signal sur bruit élevé (Gudbjartsson et Patz, 1995). En raison du surcoût algorithmique induit par ce module, nous avons décidé de le désactiver lors de l'utilisation standard de notre chaîne de traitement.

Dans le **chapitre 8**, nous avons mis en œuvre notre algorithme de segmentation sur une base d'IRMs acquises de manière longitudinale par les universités de Caroline du Nord et du Wisconsin chez des macaques âgés de 2 semaines à 36 mois. Le but était de faciliter l'étude du développement cérébral normal, étude rendue très compliquée chez l'Homme par la difficulté d'inclure des nouveaux-nés et des enfants sains dans les cohortes d'imagerie. Les équipes porteuses de ce projet, notamment celle de Martin Styner, ont décidé de rendre publique cette base de données, comme il est de plus en plus courant de le faire chez l'Homme. Nous avons vu trois avantages majeurs à appliquer nos méthodes sur cette base : (1) **s'assurer de sa bonne généralité**, notamment lorsqu'elle est appliquée à des images pondérées en T_1 et acquises sur un autre aimant et dans un autre centre ; (2) **comparer les résultats de volumétrie obtenus à la littérature existante** et (3) **confirmer la nécessité de construire des atlas probabilistes multi-âges** à partir des images segmentées.

Le premier résultat d'intérêt que l'on peut tirer de notre étude de cette base est l'âge des macaques – autour de 10 mois – à partir duquel l'utilisation de notre atlas est adaptée. En effet, un fort taux d'échec a été observé chez les sujets jeunes (**Figure 8.4a**). En particulier, aucune image acquise à moins de 4 mois n'a pu être traitée avec succès. Notre méthode a cependant permis de décrire de façon précise l'évolution du volume des différentes régions anatomiques au cours du développement chez le Macaque, que ce soit en proportion du volume de l'encéphale ou de manière absolue. Cette caractérisation hiérarchique est à notre connaissance originale. Il reste cependant compliqué de comparer nos résultats de volumétrie avec ceux décrits dans la littérature, tant la variabilité est forte tant dans la constitution des cohortes (imagerie longitudinale ou transversale, âge des sujets, système d'imagerie, *etc.*) que dans la méthodologie de segmentation et d'analyse mise en œuvre (manuelle, MMG, recalage). Cela confirme l'importance cruciale de constituer une cohorte telle que celle-ci afin de générer des données normatives utiles pour l'étude ultérieure de modèles de développement pathologique.

Une perspective extrêmement intéressante de ce travail serait **la constitution d'un atlas probabiliste âge-dépendant** comme il a pu en être réalisés chez l'Homme (Se-[rag et al., 2012](#)). Cette construction pourrait être rendue possible par l'utilisation de nos résultats préliminaires de segmentation, aidée par une correction manuelle des voxels mal classifiés, voire une segmentation additionnelle des images dont la morphologie n'était pas adaptée à notre atlas. La construction d'un atlas probabiliste à partir de ces données est ensuite un processus bien maîtrisé, et de nombreux outils « prêt-à-l'emploi » existent ([Avants et al., 2010](#)). Nous sommes convaincus qu'un tel atlas réellement probabiliste améliorerait significativement les résultats de segmentation de notre méthode s'il remplaçait l'atlas non-probabiliste utilisé aujourd'hui. Il intégrerait en effet mieux la variabilité inter-individuelle qui existe dans la position des sillons et dans la forme et la taille des différentes structures, et ce en fonction de l'âge.

Si l'amélioration de l'atlas utilisé est la piste la plus évidente permettant d'améliorer les résultats de segmentation obtenus avec notre méthode, d'autres approches sont possibles. Plutôt qu'adapter les paramètres du MRF à la résolution de l'IRM cible, nous pensons qu'un rééchantillonnage de l'image vers une grille de résolution fixée, comme c'est le cas au cours des traitements réalisés chez l'Homme avec FreeSurfer, associé à une normalisation rigide, par exemple par alignement des plans inter-hémisphériques et CA-CP, pourrait diminuer l'effet de l'orientation des structures et de la résolution de l'image sur la segmentation. Le module de débruitage proposé s'est également révélé peu efficace. Il serait intéressant de comparer son effet à celui d'algorithmes modernes de débruitage tels que la méthode des moyennes non-locales ([Coupe et al., 2008](#)). En outre, la qualité des IRMs acquises pourrait sans doute être améliorée par l'utilisation d'antennes volumiques à bobines multiples ([Gilbert et al., 2016](#)), afin de limiter les interférences du champ B_1 , et de séquence autocorrectrices ([Marques et al., 2010](#)) ou super-résolution – basées sur des acquisitions 2D selon différentes incidences – ([Rousseau et al., 2010](#); [Gholipour et al., 2010](#)).

Nous n'avons pas abordé de manière détaillée dans ce manuscrit la segmentation d'IRMs acquises chez des sujets modèles de pathologies, notamment générés par lésion excitotoxique. Nous avons pourtant déjà réalisé une telle application, dont les résultats ont fait l'objet d'une communication et sont présentés dans l'[annexe A](#). Une version antérieure de notre algorithme, basée sur un autre atlas anatomique ([Rohlfing et al., 2012](#)) et n'intégrant ni correction de biais, ni MRF, a été utilisée pour segmenter les noyaux caudés à partir d'images acquises chez 13 macaques sains et 8 macaques ayant reçu des injections de QUIN dans les noyaux caudés de façon bilatérale et dans le putamen gauche de façon unilatérale. Nous avons ainsi pu démontrer que le simple recalage d'atlas ne permettait pas de segmenter avec précision les structures lésées alors que les volumes obtenus avec notre méthode corrélaient avec ceux obtenus par segmentation manuelle des noyaux caudés chez les sujets sains et les sujets lésés. Ceci s'explique par les atrophies majeures produites dans ces modèles. Il sera particulièrement intéressant, dans un futur proche, de réaliser des segmentations manuelles de toutes les structures dans ces images pathologiques, comme nous l'avons fait pour notre base contrôle, et de valider la qualité

des segmentations avec la version la plus récente de notre algorithme. Ceci constituera la base d'une nouvelle recherche dont l'enjeu majeur sera de confirmer le potentiel de notre méthode pour gérer des cas pathologiques bien plus complexes qui sont au centre de la recherche préclinique menée à MIRCen. Les résultats préliminaires obtenus sont d'ores et déjà encourageant et ouvrent de grandes perspectives.

Enfin, la **troisième partie** de ce manuscrit a été dédiée à la reconstruction 3D de données histologiques acquises *post mortem* chez le Macaque. Dans le **chapitre 9**, nous avons décrit le processus de reconstruction, ainsi que son automatisation et sa parallélisation. Ces travaux ont permis de faciliter le traitement de ce type de données et de mettre plus efficacement en production ces techniques à MIRCen. Au cours de cette thèse, des reconstructions ont été réalisées pour 11 macaques dans le cadre de plusieurs projets collaboratifs menés au laboratoire, avec à chaque fois plusieurs séries de marquages histologiques. Deux volumes GFAP illustrent ce chapitre et montrent l'intérêt de la reconstruction pour l'analyse de données d'IHC supervisée par atlas. Le recalage d'un atlas IRM vers des données d'histologie 3D n'avait été réalisé, à notre connaissance, que chez le rongeur (Lebenberg et al., 2010; Vandenberghe et al., 2016). Cette application au Macaque représente donc une contribution nouvelle dans ce domaine.

Dans le **chapitre 10** nous avons tiré parti de nos algorithmes de reconstruction d'histologie 3D et de recalage multi-modalités pour proposer une méthode originale de caractérisation du signal RMN T_2 dans le cadre du suivi longitudinal d'une greffe de CSs dans un modèle phénotypique de la MH. Nous avons utilisé des ROIs biologiques spécifiques déterminées à partir de volumes IHC. Nous avons ainsi pu lever l'incertitude quant à l'origine de deux types de signaux RMN : un hyper-signal issu du greffon et un hypo-signal issu de la cicatrice gliale qui l'entoure. Nous avons de plus évalué le pouvoir discriminant de différentes modalités (IRM, BF, H&E) quant à ces deux types de tissus à l'aide d'un algorithme de classification supervisée et de tests de permutations. Cette méthode originale est extrêmement générique et pourrait être appliquée à la caractérisation du signal de n'importe quelle modalité d'imagerie *in vivo* ou *post mortem* (agent de contraste IRM, radioligand TEP, etc.). Ceci constitue un apport significatif de ce travail de thèse car la validation de nouveaux protocoles d'imagerie reste aujourd'hui encore difficile à réaliser de manière rigoureuse du fait de la difficulté tant de produire les données de référence que de disposer des outils permettant de les confronter de manière objective.

L'ensemble des travaux présentés dans ce manuscrit de thèse s'inscrivent dans le cadre de l'analyse d'images cérébrales acquises chez le Macaque, avec pour objectif de les appliquer à terme dans le cadre des neurosciences précliniques, notamment pour l'étude des maladies neurodégénératives, le phénotypage de modèles animaux et l'évaluation de thérapies innovantes. La segmentation et l'analyse des données d'IRM acquises chez le PNH sont des domaines relativement peu traités lorsqu'on les compare au foisonnement de méthodes et de logiciels disponibles et validés chez l'Homme. Ce travail pose donc les bases d'un traitement aussi rigoureux des données précliniques que des données cliniques, ce qui devait permettre d'améliorer la prédictibilité du transfert à l'Homme des résultats

obtenus en laboratoire. De plus, les développements que nous avons également conduits en reconstruction 3D de données d'histologie et en recalage *in vivo/post mortem* ouvrent la voie à une caractérisation très fine et sans équivalent des mesures de la morphologie corticales obtenues *in vivo* en les comparant à des mesures de référence effectuées à une résolution microscopique sur des tissus immunomarqués.

Cinquième partie

Annexes

Annexe A

Segmentation automatique du noyau caudé dans un modèle de la maladie de Huntington

BACKGROUND

- Non-human **primates** (NHP) are crucial to the development of novel **treatments for neurodegenerative diseases**.
- **Translational research** success from NHP to patients requires accurate **phenotyping of the models**.
- Magnetic resonance imaging (**MRI**) is a modality of choice to investigate **morphological changes** caused by neurodegeneration.
- We propose a generic algorithm that accurately derives macroscopic regions from a **probabilistic digital atlas**.

MATERIAL & METHODS

Animals & Imaging

- T2-weighted scans were acquired on a 7T Varian MRI in **healthy** (n=13) and **HD** (n=8) male *macaca fascicularis*.
- Lesioned animals (HD) received a **quinolinic acid** (QA) injection in both caudates and in the left putamen 6 months before imaging.
- MR bias was corrected with *Morphologist* [1] tools.

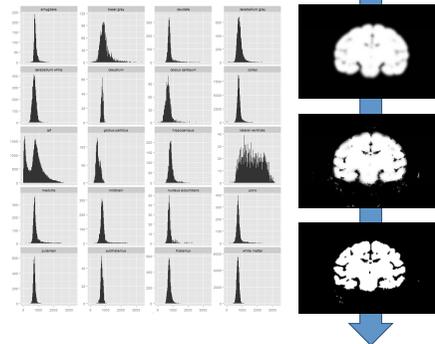
Atlas Registration

- **20 anatomical regions** were extracted from the *INIA19* atlas [2] according to *NeuroNames* [3] ontology.
- The atlas template was warped on each MRI (linear + non-linear transformation).



Gaussian Mixture Segmentation

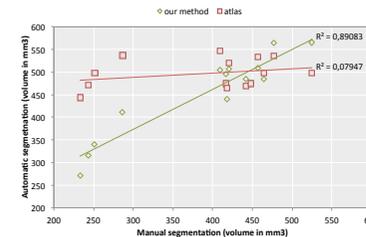
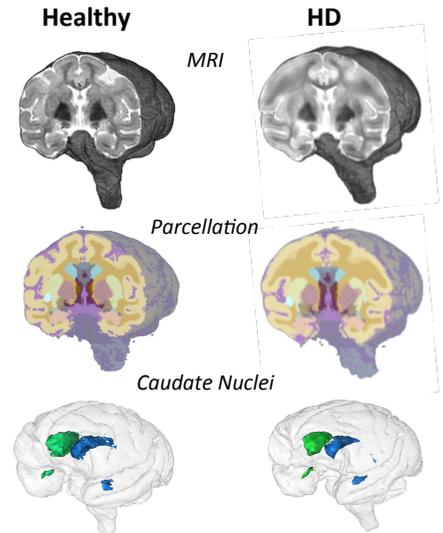
- The atlas is transformed into class prior probabilities through a gaussian filtering (3 voxels wide)
- A gaussian mixture model is fitted by Expectation-Maximization.
- The classification is regularized using local class distribution prior probabilities.



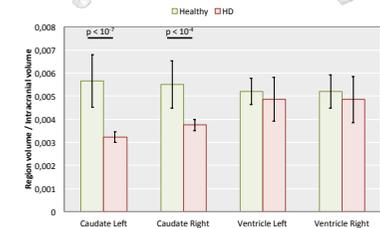
Left: intensity distribution in each anatomical region for a given animal
Right: Evolution of a "tissue" class probabilities at each iteration of the segmentation algorithm.

RESULTS

- Our method was successfully applied to all healthy subjects and 75% of QA subjects.
- Caudates from 7 animals (5 healthy, 2 HD) were manually segmented for comparison.
- Our method correlated better than a simple atlas registration with manually segmented volumes ($r^2=0.89$ vs $r^2=0.08$)
- In particular, atlas registration present a lateral bias in healthy subjects (left caudates are **6% bigger** than right caudates, **paired T-test, $p=0.005$**) that our method overcame (2% difference, $p=0.1$)
- Atlas registration was especially limited when dealing with lesioned animals whose caudates were heavily atrophied.
- As expected, lesioned monkeys' caudates were greatly atrophied (**43% smaller** when normalized by intracranial volumes, **T-test, $p < 10^{-4}$**)



Correlation between caudate volumes obtained by manual and automatic segmentations (our method or atlas)



Normalized caudate and ventricle volumes estimated by our method in healthy and HD monkeys.

CONCLUSION

- Our method gives access to **morphological** information about numerous anatomical regions that can be investigated with MRI.
- Its precision has been validated for caudate segmentation in **healthy and atrophied** brains.
- Brain parcellation finds applications in **stereotaxy control** and **biomarker quantification**.
- Our method is currently being improved (spatial constraints) and will allow characterization of **cortical folding patterns** [4].

[1] www.brainvisa.info
[2] Rohlfing et al. *Front. Neuroinform.* (2012)
[3] Bowden et al. *Neuroinformatics* (2012)
[4] Mangin et al. *NeuroImage* (2004)

Financing
• ANR "HD-SCT": ANR-2010-RFC5-003
• LabEx Revive: ANR-10-LABX-73

Corresponding authors: yael.balbastre@cea.fr thierry.delzescaux@cea.fr
CEA / DSV / PBM / MIRCen / bioPICSEL
18 route du Panorama, BP6, 92265 Fontenay-aux-Roses Cedex, France

Annexe B

Publications

Articles de Journal

- **Balbastre, Y.**, Rivière, D., Souedet, N., Fischer, C., Hérard, A.-S., Williams, S., Vandenberghe, M. E., Flament, J., Aron-Badin, R., Hantraye, P., Mangin, J.-F., et Delzescaux, T.
A modular segmentation pipeline for macaque brain morphometry.
(En préparation)
- Vandenberghe, M. E., Souedet, N., Hérard, A.-S., Ayrat, A.-M., Letronne, F., **Balbastre, Y.**, Sadouni, E., Hantraye, P., Dhenain, M., Frouin, F., Lambert, J.-C., et Delzescaux, T.
Extending voxel-based statistical analysis approach to 3D high-resolution immunostained tissue imaging.
Molecular Neurodegeneration (Soumis)
- Le Douce, J., Veran, J., Faivre, E., Jégo, P., Toussay, X., Vandenberghe, M. E., **Balbastre, Y.**, Maugard, M., Piquet, J., Guiot, E., Tran, N. T., Taverna, M., Hérard, A.-S., Delzescaux, T., Hantraye, P., Brouillet, E., Cauli, B., Oliet, S. H. R., Panatier, A., Bonvento, G.
Metabolic depletion of L-serine in astrocytes impairs synaptic plasticity in a mouse model of Alzheimer's disease.
Nature Communications (Soumis)

Acte *post*-conférence

- **Balbastre, Y.**, Vandenberghe, M. E., Hérard, A.-S., Gipchtein, P., Jan, C., Perrier, A. L., Hantraye, P., Aron-Badin, R., Mangin, J.-F., et Delzescaux, T.
A quantitative approach to characterize MR contrasts with histology.
In Crimi, A., Menze, B., Maier, O., Reyes, M. et Handels, H., editors, *Brainlesion : Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries : First International Workshop, Brainles 2015, Held in Conjunction with MICCAI 2015, Munich, Germany, October 5, 2015, Revised Selected Papers*.
Lecture Notes in Computer Science 9556, pp. 104-115, Springer International Publishing, 2016. (Publié)

Conférences internationales

- You Z.*, Vandenberghe, M. E., **Balbastre, Y.**, Souedet, N., Hantraye, P., Jan, C., Hérard, A.-S., et Delzescaux, T.
Automated cell individualization and counting in cerebral microscopic images.
IEEE International Conference on Image Processing, Phoenix, USA, Septembre 2016.
(Communication avec acte, poster)
- **Balbastre, Y.***, Vandenberghe, M. E., Flament, J., Hérard, A.-S., Gipchtein, P., Williams, S., Souedet, N., Guillermier, M., Bugi, A., Perrier, A., Aron-Badin, R., Hantraye, P., Mangin, J.-F., et Delzescaux, T.
An original approach for personalized parcellation of macaque MR brain images : application to caudate volume estimation in a model of Huntington's disease.
Neuroscience 2015, Chicago, USA, Octobre 2015.
(Communication sans acte, poster)
- **Balbastre, Y.***, Vandenberghe, M. E., Hérard, A.-S., Gipchtein, P., Jan, C., Perrier, A., Hantraye, P., Aron-Badin, R., Mangin, J.-F., et Delzescaux, T.
A quantitative approach to characterize MR contrasts with histology.
Brain Lesions, MICCAI workshop, Munich, Allemagne, Octobre 2015.
(Communication avec acte, oral)
- Vandenberghe, M.E.*, **Balbastre, Y.**, Souedet, N., Hérard, A.-S., Dhenain, M., Frouin, F., et Delzescaux, T.
Robust supervised segmentation of neuropathology whole slide microscopy images.
Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Milan, Italie, Août 2015.
(Communication avec acte, oral)
- Le Douce, J.*, Faivre, E., Hérard, A.-S., Guérif, M., Vandenberghe, M. E., **Balbastre, Y.**, Delzescaux, T., Toussay, X., Cauli, B., et Bonvento, G.
Energy metabolism dysfunction in Alzheimer's disease : role of astrocytes.
Gordon Research Conference, Ventura, USA, Juillet 2015.
(Communication sans acte, poster)

- You, Z.*, Vandenberghe, M. E., **Balbastre, Y.**, Souedet, N., Hérard, A.-S., et Delzescaux, T.
Cellular morphometric analysis : from microscopic scale to whole mouse brains.
Micro-, meso- and macrodynamics (IPSEN foundation), Paris, France, Avril 2015.
(Communication sans acte, poster)
- **Balbastre, Y.***, Souedet, N., Rivière, D., Cointepas, Y., Vandenberghe, M. E., Hérard, A.-S., et Delzescaux, T.
Parallel computing in image analysis using BrainVISA software : application to histopathological staining segmentation in whole slide images.
12th European Congress on Digital Pathology, Paris, France, Juin 2014.
(Communication sans acte, poster)
- Vandenberghe, M.E.*, Hérard, A.-S., **Balbastre, Y.**, Souedet, N., Frouin, F., et Delzescaux, T.
3D quantitative histopathology in the mouse brain : from mesoscopic to microscopic scale.
12th European Congress on Digital Pathology, Paris, France, Juin 2014.
(Communication sans acte, poster)

A Quantitative Approach to Characterize MR Contrasts with Histology

Yaël Balbastre^{1,2}, Michel E. Vandenberghe¹, Anne-Sophie Hérard¹,
Pauline Gipchtein¹, Caroline Jan¹, Anselme L. Perrier^{3,4}, Philippe Hantraye¹,
Romina Aron-Badin¹, Jean-François Mangin², Thierry Delzescaux¹

¹ LMN, MIRCen, CEA, Fontenay-aux-Roses, France

² UNATI, NeuroSpin, CEA, Gif-sur-Yvette, France

³ Inserm U861, ⁴ UEVE U861, I-STEM, AFM, Evry, France

Abstract. Immunohistochemistry is widely used as a gold standard to inspect tissues, characterize their structure and detect pathological alterations. As such, the joint analysis of histological images and other imaging modalities (MRI, PET) is of major interest to interpret these physical signals and establish their correspondence with the biological constitution of the tissues. However, it is challenging to provide a meaningful characterization of the signal specificity. In this paper, we propose an integrated method to quantitatively evaluate the discriminative power of imaging modalities. This method was validated using a macaque brain dataset containing: 3 immunohistochemically stained and 1 histochemically stained series, 1 photographic volume and 1 *in vivo* T2 weighted MRI. First, biological regions of interest (ROIs) were automatically delineated from histological sections stained for markers of interest and mapped on the target non-specific modalities through co-registration. These non-overlapping ROIs were considered ground truth for later classification. Voxels were evenly split in training and testing sets for a logistic regression model. The statistical significance of resulting accuracy scores was evaluated through *null* distribution simulations. Such an approach could be of major interest to assess relevant biological characteristics from various imaging modalities.

1 Introduction

In order to study physiopathological phenomena, a large range of imaging modalities can be considered, either *in vivo* or *ex vivo*. On the one hand, *in vivo* techniques such as magnetic resonance imaging (MRI) or positron emission tomography (PET) are useful to apprehend anatomical and functional aspects of organs longitudinally with a millimetric resolution. On the other hand, histology is regarded as a gold standard to characterize the structure of the tissue, which sections can be imaged at a microscopic resolution.

In this domain, there are two basic manners to analyze tissue features: histochemistry and immunohistochemistry. Hematoxylin & Eosin (H&E) is one of the most common histochemical stains used in anatomopathology. This kind of staining relies on the physicochemical properties of the dye and the tissue. It requires the expertise

of a pathologist to accurately recognize various biological structures as well as their healthy or pathological state. Besides, immunohistochemistry (IHC) relies on the high specificity of antibodies raised against identified proteins, and that will bind to the antigen expressed in the tissue. In this case, a positive staining accounts directly for the presence of the target.

Histology sections can be imaged with various methods, depending on the resolution needed and the dye characteristics: flatbed scanners, whole slide microscopy imaging, two-photon imaging, *etc.* Because of high resolution and specificity, images arising from histology are of great value to characterize *in vivo* imaging and validate the specificity of MR contrast agents or PET radioligands [1–3].

In the current practice, it is common to perform comparisons of histological and MRI sections visually selected by the operator. Indeed, due to their intrinsically different dimensions the joint use of 3D *in vivo* volumes and 2D *ex vivo* images raises challenges. Yet, the lack of accounting for differences in incidence can result in erroneous associations.

It has been twenty years since the question of automatically matching brain histology sections with MR or PET images arose [1, 4]. A range of existing methods consists in reconstructing histology volumes, ensuring their anatomical consistency either by propagative registration [5], blockface photographs guidance [6] or MRI guidance [7]. These techniques carry high costs in terms of tissue and image processing. As a matter of fact, they have been successfully used in various group studies in mice [8, 9] and their application in non-human primates (NHP) and humans remains prototypal to this day [10].

Let us mention that recently intact tissue imaging techniques such as knife-edge microscopy [11], serial two-photon tomography [12] and tissue clearing coupled with light-sheet microscopy [13–16] have been proposed. Deformations induced by cutting can thus be avoided; however, these methods require whole brain immunolabelling, are limited to fluorescence microscopy and generate huge amounts of data. As such they have only effectively been used in small animals and are not yet suited for primate brain imaging.

Despite the advances in histology reconstruction and in multimodal registration, few quantitative analyses of MR and PET images supervised by histology have been carried out. In a survey we conducted, between 1999 and today, only 6 articles out of 40 dealing with MRI and histology registration achieved a quantitative analysis of the MR signal based on histochemistry [17–19] or immunohistochemistry [20–22].

Stem cell-based therapies are promising to cure neurological diseases marked by a neuronal loss such as stroke, multiple sclerosis (MS), Huntington's or Parkinson's diseases [23, 24]. In the case of Huntington's disease (HD), a genetic neurodegenerative disorder that leads to a progressive loss of neurons in the striatum, and ultimately in various cerebral regions, several studies have shown the ability of fetal and pluripotent stem cell grafts to reverse cognitive deficits in various animal models [25, 26], as well as in patients [27]. The longitudinal follow-up of such grafts is of major importance, and several ways to label the injected cells have been developed [28–30]. Taking advantage of both histology and MRI is particularly pertinent to thoroughly validate MR contrast in stem cell grafts, an essential issue addressed in this work. It

could represent a valuable manner to acquire relevant information, to tune the protocol, to supervise the entire study and thus validate the use of MR modality to perform *in vivo* follow up during animal model creation or therapy assessment.

Data used in this article originated from a study we carried out on the therapeutic potential and safety of induced pluripotent stem cell (iPSC) transplantation in a non-human primate model of HD. A phenotypical HD model was obtained through injections of quinolinic acid (QA), a neurotoxin that induces severe cerebral lesions. iPSC were subsequently implanted in the brain. A question that arose in a translational context was the characterization of T2 MR signal in and around the graft in order to enable *in vivo* longitudinal follow-up of the transplanted cells and of the inflammatory response.

Consequently, we proposed a generic method to quantitatively assess differences in an imaging modality signal between different biological regions of interest (ROI) automatically delineated from immunolabelled histological sections. This method uses classification scores to measure the discriminative power of the modality. Their significance can then be assessed by inferring null distributions from random simulations. To further illustrate the genericity of our method, we also investigated two supplementary modalities available in our study: unstained blockface photographs and hematoxylin & eosin (H&E) stained histological sections, both of which present weakly specific contrasts.

2 Materials and methods

2.1 Data acquisition

An adult *macaca fascicularis* received injections of QA bilaterally in the caudate nucleus and unilaterally in the sensorimotor putamen. Two weeks later, the macaque was grafted with GFP (Green Fluorescent Protein) positive iPSC-striatal derivatives [31] around the injured regions. One anatomical T2-weighted MRI sequence was obtained on a Varian 7T scanner (0.48×0.48×1 mm, 240×240×70 matrix, coronal acquisition) at 6 month after transplantation. Two weeks later, the macaque was euthanized and the brain was embedded with a colored medium and sectioned in the coronal plane on a freezing microtome (40- μ m-thick sections). Every fourth section, before cutting, a blockface photograph (BFP) was taken. Four series of ten regularly spaced sections (one every 32 section, inter-section distance: 1280 μ m) located in the striatum area were respectively stained with anti-GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein), anti-GFP, anti-DARPP-32 (Dopamine- and cAMP-Regulated neuronal PhosphoProtein) antibodies and H&E. Slides were then digitized at a resolution of 0.44 μ m/pixel with a Zeiss Axio ScanZ.1.

GFAP is an intermediate filament protein expressed in astrocytes, a multifunctional cell type of the central nervous system (blood-brain barrier constituency among other). GFAP is particularly expressed when astrocytes respond to damaged neurons. It was thus a marker of the inflammatory response of the nervous system.

GFP is a naturally fluorescent protein commonly used as a reporter of gene expression. Grafted stem cells were engineered to express it and were thus labelled by the anti-GFP antibodies.

DARPP-32 is a protein expressed in the dopaminergic pathway and was used as a marker for striatal neurons.

Examination of the tissues revealed first a large loss of striatal neurons (marked by DARPP-32) due to the QA injection, second that the grafted cells (marked by GFP) were surrounded by a strong glial scar (reactive astrocytes, marked by GFAP). The following analyses aimed at rating the discriminative power of 3 modalities – T2 MRI, blockface photographs, H&E sections – regarding 3 tissue types: striatum, graft and glial scar. All modalities are visible in figure 1.

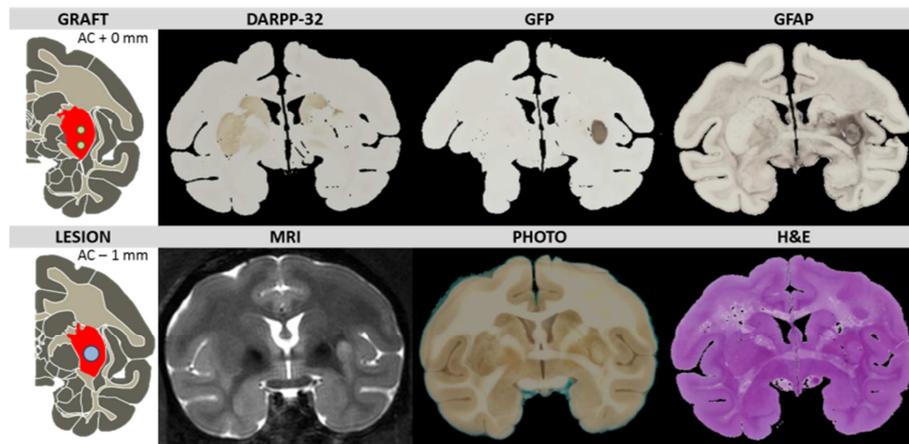


Fig. 1. Reference (first row) and investigated (second row) modalities
One of the putamen lesion and graft sites are also depicted on sections issued from [38]

2.2 Registration and segmentation

First, MR intensity bias was corrected using BrainVISA's bias correction tool (www.brainvisa.info).

All modalities were then resampled with a combination of median subsampling and cubic resampling at the same 160- μ m-isotropic resolution. Histological sections at a mesoscopic scale were sufficient to detect the markers of interest while image size was greatly reduced. In contrast, the MRI volume resolution increased, especially in the anteroposterior direction. Consequently, MRI and histological coronal sections had a closer aspect, facilitating their comparison.

In the following steps of the procedure, the chosen reference space will always be the BFP. While its anatomy differs slightly from that of the brain *in vivo*, it is closely related to both the MRI (in 3D) and the histological sections (in 2D) and constitutes the optimal intermediate. The general registration and segmentation workflow is

depicted in figure 2, and the registration procedure follows that of Dauguet *et al.* [32], except that the MRI is warped to meet the BFP geometry.

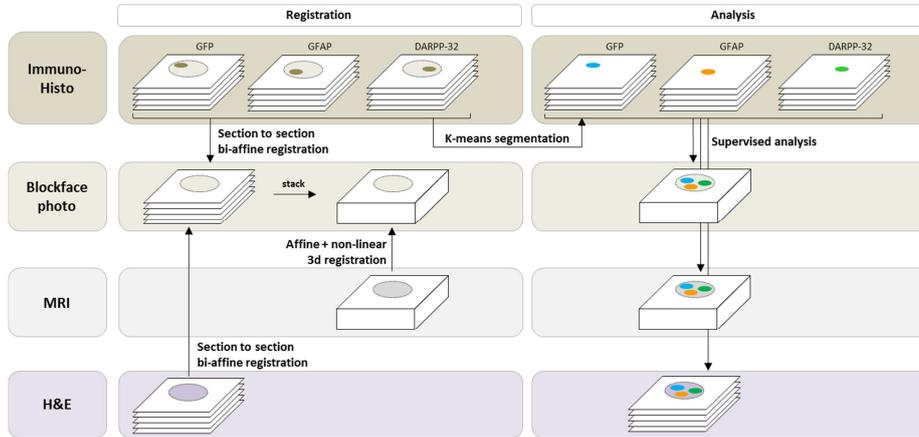


Fig. 2. Registration and segmentation workflow

MRI to BFP registration: An affine transformation was first computed with our implementation of the block-matching algorithm [33]. Then, we used the free-form deformation (FFD) model [34, 35] to compute an elastic transformation (one regularly spaced $10 \times 10 \times 10$ grid of control points). Registration quality was evaluated by manually selecting 13 anatomical landmarks on both volumes. To ensure 3D coherent landmarks, we chose recognizable extreme points of known 3D structures (ventricles, sulci, corpus callosum, anterior and posterior commissures, etc.). Ten coronal slices corresponding to the stained histological series were subsequently extracted from the registered MR volume and from the BFP volume.

Histology to BFP registration: Tissue masks were computed from histological images based on pixel color (*k*-means algorithm, $k = 2$). Hemispheres were manually separated and linearly registered to the corresponding photograph with the block-matching algorithm. Registration quality was validated by manually selecting 15 to 22 anatomical landmarks per section. Roughly half of those were located in the cortex and half in the basal ganglia, the latter being the structure of interest in this study. Landmarks were either extreme points from recognizable 2D structures (sulci, ventricles) or apparent lesions, as depicted figure 3.

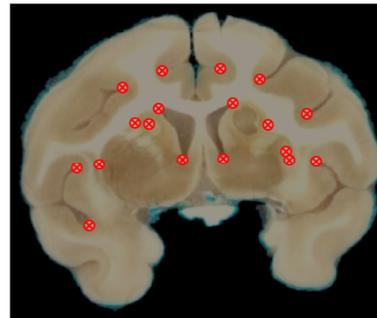


Fig. 3. 2D landmarks on a selected BFP section.

Staining segmentation: Three biological ROIs were extracted from the histological sections stained for DARPP-32 (striatal neurons), GFP (graft) and GFAP (reactive astrocytes). We automatically segmented positive staining from the masked color images with k -means algorithm ($k = 2$). ROIs were refined by filtering out small connected components (GFP and DARPP-32: 50 pixels, GFAP: 25 pixels). GFAP filtering was less stringent because of the less compact nature of the glial scar.

2.3 Signal analysis and machine learning

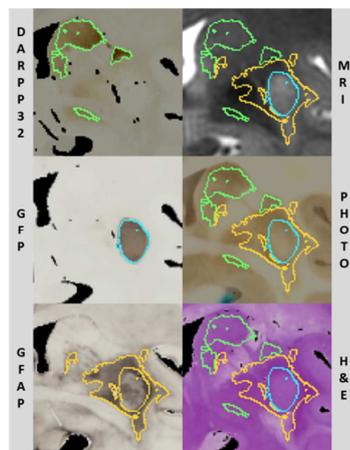


Fig. 4. Segmented ROIs.

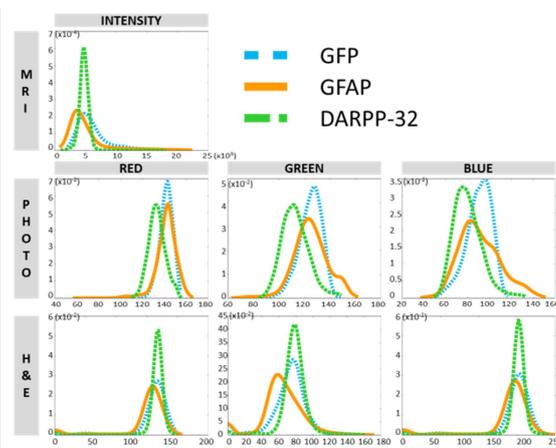


Fig. 5. Intensity histograms for each class

Voxels belonging to the three mapped ROIs (GFP, GFAP, DARPP-32) were extracted from MRI, BFP and H&E images. MR values were of dimension one, whereas BFP and H&E values were of dimension 3 (red, green and blue intensities). Mapped ROIs are depicted figure 4 and the corresponding intensity histograms are represented figure 5. The observations in each class were numerous, correlated and not necessarily normal, which violate the assumptions of a parametric analysis such as the t -test.

Classification approaches, such as clustering or machine learning, offer a much more flexible framework. First, classification scores directly account for the discriminative power of the modality. Second, the large range of classification procedures allows one to test different separability hypotheses.

To quantify the effect size, we used a supervised classification approach. The following protocol was applied separately to the three studied modalities. First, the data set was evenly split at the voxel level into training and testing sets. Then, for each possible pair of classes, training observations were fed to a binary logistic regression model. The choice of this classifier was led by its renowned good results on ill-separated data as well as its simplicity. The later minimizes the possibility of over-fitting, especially with spatially correlated data. We used the l_1 penalty and

weighted the observations inversely to their class frequencies. This formulation is equivalent to minimizing the following function, with n observations, f features, $c \in R$ the intercept, $b \in R^f$ the coefficients, $X \in R^{n \times f}$ the observations, $Y \in \{-1, 1\}^n$ the targets, w_1 and w_2 the weights for each class:

$$F(c, b) = \|b\|_1 + \sum_{i=1}^n w_{Y_i} \log\left(1 + \exp\left(-Y_i(X_i^T b + c)\right)\right) \quad (1)$$

The models were then used to classify the testing observations. To measure the quality of the resulting classification and to equally take into account the two unbalanced classes, we used a weighted accuracy score with each observation weighted by the inverse of its class frequency, which we write a . Let $Y \in \{1, 2\}^n$ the ground truth classes for the testing set, $P \in \{1, 2\}^n$ the associated predicted classes, $I = (Y_j = P_j)_{1 \leq j \leq n}$ an indicator vector, $w \in R^n$ the weights for each observation:

$$a = w^T I / (\sum_{i=1}^n w_i) \quad (2)$$

This score can only be interpreted after ruling out three hypotheses that cannot be tested parametrically. In this case, one can simulate a distribution of the a scores under the null hypothesis [36, 37]. Thus, let e^* the score obtained on the original data, let $e = \{e_1, \dots, e_k\}$ the generated scores sorted by ascending value, then:

$$p = \text{rank}(e^* \text{ in } e) / (k + 1) \quad (3)$$

We tested three hypotheses we wanted to rule out. For each, we computed the score distribution under the *null* hypothesis as follow:

- “*There is no difference between group populations*”

This is equivalent to a non-parametric group comparison. It is possible to infer such a null distribution by randomly shuffling the class labels in the data set a great number of times, then applying the proposed classification workflow. Formally, the distribution e of a scores is generated from $P = \{P_1, \dots, P_k\}$ a family of permutations of Y after learning on half of the observations and testing on the other half.

- “*The classification is as good as that of a random classifier*”

By testing this hypothesis, we compared the regression results against that of a dummy classification. This allows us to discard a purely lucky result. In this case, the null distribution was inferred by performing k random classifications. Each observation was randomly assigned to a class with a probability equal to that of its frequency.

- “*The classification is as good as that of a random logistic regression classifier*”

Here we checked that the classification score is not solely due to the strategy of the clustering model, but that the learning step also matters. A family of k random logistic regression models was generated from k permutations of the training set labels. The original testing set was classified by each of these models.

In each case, we used 1000 permutations which was the minimum number of permutations necessary to detect a significant result, when correcting for multiple comparisons.

3 Results

Registration yielded good results as shown by manual validation. Average distances between landmarks from photographic and MR volumes are $360 \pm 218 \mu\text{m}$ in the anteroposterior direction, $267 \pm 189 \mu\text{m}$ in the dorsoventral direction and $227 \pm 280 \mu\text{m}$ in the lateral direction. The anteroposterior error is largely inferior to the inter-slice distance ($1280 \mu\text{m}$), which shows the validity of comparing histological and MRI sections.

Regarding histology/BFP registration, mean distances respectively for DARPP-32, GFP, GFAP and H&E are $456 \pm 309 \mu\text{m}$ (cortex: $536 \pm 331 \mu\text{m}$, striatum: $373 \pm 261 \mu\text{m}$), $498 \pm 440 \mu\text{m}$ (cortex: $548 \pm 318 \mu\text{m}$, striatum: $446 \pm 533 \mu\text{m}$), $534 \pm 330 \mu\text{m}$ (cortex: $579 \pm 377 \mu\text{m}$, striatum: $489 \pm 269 \mu\text{m}$) and $346 \pm 232 \mu\text{m}$ (cortex: $385 \pm 267 \mu\text{m}$, striatum: $308 \pm 187 \mu\text{m}$). Errors are especially low in the striatum, which is the anatomical region of interest in this study.

Table 1 shows the weighted accuracy scores for each group comparison, as well as the *p-values* obtained for each statistical test. *P-values* printed in bold are those significant at a 0.002 threshold (Bonferroni correction) while the italic ones reached the minimal level for 1000 simulations. Weighted accuracy varied from 0.48 to 0.84, and given that the expected weighted accuracy for a random classifier is 0.5, it was hard to rate at first sight the significance of these scores. Obtained *p-values* reported that the effect of chance could not be discarded for GFP/GFAP comparisons in MRI and photo, and DARPP-32/GFAP comparisons in MRI. Once the statistical significance was asserted, accuracy score conveyed information about the size effect and represented the confidence one could have in the classification result.

Our multimodal dataset enabled scoring of various types of images. Especially, with a significant accuracy score of 0.67, *in vivo* T2-weighted MRI showed its ability to discriminate among grafted stem-cells and striatal parenchyma.

Table 1. Logistic regression’s weighted accuracy scores and *p-values* for tested hypotheses.

	H&E	Photo	MRI
Weighted accuracy			
DARPP-32 GFAP	0.74	0.83	0.48
DARPP-32 GFP	0.60	0.84	0.67
GFAP GFP	0.63	0.51	0.62
<i>p</i> against random groups			
DARPP-32 GFAP	0.001	0.001	1.0
DARPP-32 GFP	0.001	0.001	0.001
GFAP GFP	0.001	0.044	0.001
<i>p</i> against random classifier			
DARPP-32 GFAP	0.001	0.001	1.0
DARPP-32 GFP	0.001	0.001	0.001
GFAP GFP	0.001	0.17	0.001
<i>p</i> against random LogReg classifier			
DARPP-32 GFAP	0.021	0.001	0.50
DARPP-32 GFP	0.023	0.001	0.001
GFAP GFP	0.022	0.39	0.16

4 Discussion & Conclusion

Based on a pilot study, we were able to characterize the T2 MR contrasts created by different brain tissue types in a macaque grafted with stem cells. In a first phase, we associated the graft with a hyper signal in the MR image thanks to co-registration between MRI and IHC images. We rated the difference in signal between the graft and the surrounding endogenous tissue with an extremely simple supervised classifier, and concluded that this modality was suitable for *in vivo* graft follow up. Interestingly, those results are coherent with an ongoing spin off study conducted in our lab in which macaques showed a hyper intense T2 signal in their surviving grafts.

Let us note that, because we were working with a sole animal, we were forced to perform cross-validation at the voxel level, whereas in a group study a leave-one-image-out strategy would avoid learning and testing on correlated values. A way to diminish the correlation between the training and the testing sets could be to split values at a block level, which would force neighbor voxels to belong to the same fold. We argue however that in this case, because of the extreme simplicity of the classification strategy, the risk of over-fitting the data was limited, and thus that spatial correlation did not fundamentally impact the classification results. Nonetheless, this issue should be considered when dealing with highly flexible models such as random forests or neural networks.

Additionally, the proposed framework is extremely flexible: the existing range of machine learning models can help answer different questions, based on the characteristics of the studied signal. It is for instance possible to compute spatial features from the signal to take into account its texture. Moreover, several modalities can be investigated: an exciting application would be the validation of PET radiotracers or of innovative MR contrast agents.

Besides, because of the high specificity of IHC, positive staining is easy to segment, making the whole procedure free of any manual intervention. This both prevents operator bias and favors its use in large scale studies.

Perspectives include investigating the histology sections at the cellular level to extract more pertinent information and expanding the set of antibodies used to wholly represent the structure of the tissue. Furthermore, we could use regression rather than classification to more thoroughly characterize the *in vivo* physical signal.

Acknowledgements This study was partially supported by the French National Agency for Research (ANR-2010-RFCS-003 “HD-SCT”) and by the Laboratoire d’Excellence Revive (Investissement d’Avenir; ANR-10-LABX-73). We thank Martine Guillermier, Susannah Williams, Aurore Bugi and Nicolas Souedet for their contribution to this work.

5 References

1. Mega, M.S., Chen, S.S., Thompson, P.M., Woods, R.P., Karaca, T.J., Tiwari, A., Vinters, H. V, Small, G.W., Toga, A.W.: Mapping histology to metabolism: coregistration of stained whole-brain sections to premortem PET in Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 5, 147–53 (1997).
2. Piert, M., Park, H., Khan, A., Siddiqui, J., Hussain, H., Chenevert, T., Wood, D., Johnson, T., Shah, R.B., Meyer, C.: Detection of aggressive primary prostate cancer with ¹¹C-choline PET/CT using multimodality fusion techniques. *J. Nucl. Med.* 50, 1585–93 (2009).
3. Lavis, S., Guillermier, M., Hérard, A.-S., Petit, F., Delahaye, M., Van Camp, N., Ben Haim, L., Lebon, V., Remy, P., Dollé, F., Delzescaux, T., Bonvento, G., Hantraye, P., Escartin, C.: Reactive astrocytes overexpress TSPO and are detected by TSPO positron emission tomography imaging. *J. Neurosci.* 32, 10809–18 (2012).
4. Bürgel, U., Schormann, T., Schleicher, A., Zilles, K.: Mapping of histologically identified long fiber tracts in human cerebral hemispheres to the MRI volume of a reference brain: position and spatial variability of the optic radiation. *Neuroimage*. 10, 489–99 (1999).
5. Ourselin, S., Roche, A., Subsol, G., Pennec, X., Ayache, N.: Reconstructing a 3D structure from serial histological sections. *Image Vis. Comput.* 19, 25–31 (2001).
6. Bardinet, E., Ourselin, S., Dormont, D.: Co-registration of histological, optical and MR data of the human brain. *MICCAI*. 2488, 548–555 (2002).
7. Malandain, G., Bardinet, E., Nelissen, K., Vanduffel, W.: Fusion of autoradiographs with an MR volume using 2-D and 3-D linear transformations. *Neuroimage*. 23, 111–27 (2004).
8. Lebenberg, J., Hérard, A., Dubois, A., Dhenain, M., Hantraye, P., Delzescaux, T.: A combination of atlas-based and voxel-wise approaches to analyze metabolic changes in autoradiographic data from Alzheimer's mice. *Neuroimage*. 57, 1447–57 (2011).
9. Oh, S.W., Harris, J. a, Ng, L., Winslow, B., Cain, N., Mihalas, S., Wang, Q., Lau, C., Kuan, L., Henry, A.M., Mortrud, M.T., Ouellette, B., Nguyen, T.N., Sorensen, S. a, Slaughterbeck, C.R., Wakeman, W., Li, Y., Feng, D., Ho, A., Nicholas, E., Hirokawa, K.E., Bohn, P., Joines, K.M., Peng, H., Hawrylycz, M.J., Phillips, J.W., Hohmann, J.G., Wahnoutka, P., Gerfen, C.R., Koch, C., Bernard, A., Dang, C., Jones, A.R., Zeng, H.: A mesoscale connectome of the mouse brain. *Nature*. 508, 207–14 (2014).
10. Amunts, K., Lepage, C., Borgeat, L., Mohlberg, H., Dickscheid, T., Rousseau, M.-É., Bludau, S., Bazin, P.-L., Lewis, L.B., Oros-Peusquens, A.-M., Shah, N.J., Lippert, T., Zilles, K., Evans, A.C.: BigBrain: an ultrahigh-resolution 3D human brain model. *Science*. 340, 1472–5 (2013).
11. Mayerich, D., Abbott, L., McCormick, B.: Knife-edge scanning microscopy for imaging and reconstruction of three-dimensional anatomical structures of the mouse brain. *J. Microsc.* 231, 134–43 (2008).
12. Ragan, T., Kadiri, L.R., Venkataraju, K.U., Bahlmann, K., Sutin, J., Taranda, J., Arganda-Carreras, I., Kim, Y., Seung, H.S., Osten, P.: Serial two-photon tomography for automated ex vivo mouse brain imaging. *Nat. Methods*. 9, 255–8 (2012).
13. Ertürk, A., Becker, K., Jährling, N., Mauch, C.P., Hojer, C.D., Egen, J.G., Hellal, F., Bradke, F., Sheng, M., Dodt, H.-U.: Three-dimensional imaging of solvent-cleared organs using 3DISCO. *Nat. Protoc.* 7, 1983–95 (2012).
14. Chung, K., Wallace, J., Kim, S.-Y., Kalyanasundaram, S., Andalman, A.S., Davidson, T.J., Mirzabekov, J.J., Zalocusky, K. a, Mattis, J., Denisin, A.K., Pak, S., Bernstein, H.,

- Ramakrishnan, C., Grosenick, L., Gradinaru, V., Deisseroth, K.: Structural and molecular interrogation of intact biological systems. *Nature*. 497, 332–7 (2013).
15. Renier, N., Wu, Z., Simon, D.J., Yang, J., Ariel, P., Tessier-Lavigne, M.: iDISCO: A Simple, Rapid Method to Immunolabel Large Tissue Samples for Volume Imaging. *Cell*. 159, 896–910 (2014).
 16. Susaki, E. a, Tainaka, K., Perrin, D., Kishino, F., Tawara, T., Watanabe, T.M., Yokoyama, C., Onoe, H., Eguchi, M., Yamaguchi, S., Abe, T., Kiyonari, H., Shimizu, Y., Miyawaki, A., Yokota, H., Ueda, H.R.: Whole-brain imaging with single-cell resolution using chemical cocktails and computational analysis. *Cell*. 157, 726–39 (2014).
 17. Osechinskiy, S., Kruggel, F.: Quantitative comparison of high-resolution MRI and myelin-stained histology of the human cerebral cortex. 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. pp. 85–9 (2009).
 18. Bol, K., Haeck, J.C., Alic, L., Niessen, W.J., de Jong, M., Bernsen, M., Veenland, J.F.: Quantification of DCE-MRI: A validation of three techniques with 3D-histology. 2012 9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI). pp. 1044–1047. IEEE (2012).
 19. van Engelen, A., Niessen, W.J., Klein, S., Groen, H.C., Verhagen, H.J.M., Wentzel, J.J., van der Lugt, A., de Bruijne, M.: Supervised in-vivo plaque characterization incorporating class label uncertainty. 2012 9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI). pp. 246–249. IEEE (2012).
 20. Stille, M., Smith, E.J., Crum, W.R., Modo, M.: 3D reconstruction of 2D fluorescence histology images and registration with in vivo MR images: application in a rodent stroke model. *J. Neurosci. Methods*. 219, 27–40 (2013).
 21. Coquery, N., Francois, O., Lemasson, B., Debacker, C., Farion, R., Rémy, C., Barbier, E.L.: Microvascular MRI and unsupervised clustering yields histology-resembling images in two rat models of glioma. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 34, 1354–62 (2014).
 22. Goubran, M., Hammond, R.R., de Ribaupierre, S., Burneo, J.G., Mirsattari, S., Steven, D.A., Parrent, A.G., Peters, T.M., Khan, A.R.: Magnetic resonance imaging and histology correlation in the neocortex in temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 77, 237–50 (2015).
 23. Lindvall, O., Kokaia, Z.: Stem cells for the treatment of neurological disorders. *Nature*. 441, 1094–1096 (2006).
 24. Ross, C.A., Akimov, S.S.: Human-induced pluripotent stem cells: potential for neurodegenerative diseases. *Hum. Mol. Genet.* 23, R17–R26 (2014).
 25. Palfi, S., Condé, F., Riche, D., Brouillet, E., Dautry, C., Mittoux, V., Chibois, A., Peschanski, M., Hantraye, P.: Fetal striatal allografts reverse cognitive deficits in a primate model of Huntington disease. *Nat. Med.* 4, 963–966 (1998).
 26. Mu, S., Wang, J., Zhou, G., Peng, W., He, Z., Zhao, Z., Mo, C., Qu, J., Zhang, J.: Transplantation of induced pluripotent stem cells improves functional recovery in Huntington’s disease rat model. *PLoS One*. 9, e101185 (2014).
 27. Bachoud-Lévi, A.-C., Rémy, P., Nguyen, J.-P., Brugières, P., Lefaucheur, J.-P., Bourdet, C., Baudic, S., Gaura, V., Maison, P., Haddad, B., Boissé, M.-F., Grandmougin, T., Jény, R., Bartolomeo, P., Barba, G.D., Degos, J.-D., Lisovoski, F., Ergis, A.-M., Pailhous, E., Cesaro, P., Hantraye, P., Peschanski, M.: Motor and cognitive improvements in patients with Huntington’s disease after neural transplantation. *Lancet*. 356, 1975–1979 (2000).
 28. Modo, M., Mellodew, K., Cash, D., Fraser, S.E., Meade, T.J., Price, J., Williams, S.C.: Mapping transplanted stem cell migration after a stroke: a serial, in vivo magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*. 21, 311–317 (2004).

29. Guzman, R., Uchida, N., Bliss, T.M., He, D., Christopherson, K.K., Stellwagen, D., Capela, A., Greve, J., Malenka, R.C., Moseley, M.E., Palmer, T.D., Steinberg, G.K.: Long-term monitoring of transplanted human neural stem cells in developmental and pathological contexts with MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 10211–6 (2007).
30. Kraitchman, D.L., Gilson, W.D., Lorenz, C.H.: Stem cell therapy: MRI guidance and monitoring. *J. Magn. Reson. Imaging.* 27, 299–310 (2008).
31. Nicoleau, C., Varela, C., Bonnefond, C., Maury, Y., Bugi, A., Aubry, L., Viegas, P., Bourgois-Rocha, F., Peschanski, M., Perrier, A.L.: Embryonic stem cells neural differentiation qualifies the role of Wnt/ β -Catenin signals in human telencephalic specification and regionalization. *Stem Cells.* 31, 1763–74 (2013).
32. Dauguet, J., Delzescaux, T., Condé, F., Mangin, J.-F., Ayache, N., Hantraye, P., Frouin, V.: Three-dimensional reconstruction of stained histological slices and 3D non-linear registration with in-vivo MRI for whole baboon brain. *J. Neurosci. Methods.* 164, 191–204 (2007).
33. Ourselin, S., Roche, A., Prima, S., Ayache, N.: Block matching: A general framework to improve robustness of rigid registration of medical images. *MICCAI.* pp. 557–566 (2000).
34. Rueckert, D., Sonoda, L.I., Hayes, C., Hill, D.L., Leach, M.O., Hawkes, D.J.: Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 18, 712–21 (1999).
35. Mattes, D., Haynor, D.R., Vesselle, H., Lewellen, T.K., Eubank, W.: PET-CT image registration in the chest using free-form deformations. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 22, 120–8 (2003).
36. Golland, P., Fischl, B.: Permutation tests for classification: towards statistical significance in image-based studies. *Inf. Process. Med. Imaging.* 18, 330–341 (2003).
37. Ojala, M., Garriga, G.C.: Permutation Tests for Studying Classifier Performance. 2009 Ninth IEEE International Conference on Data Mining. pp. 908–913. IEEE (2009).
38. Bakker, R., Tiesinga, P., Kötter, R.: The Scalable Brain Atlas: instant web-based access to public brain atlases and related content. *arXiv Prepr. arXiv1312.6310.* 353–366 (2013).

Bibliographie

- Abbe, E. Beiträge zur Theorie des Mikroskops und der mikroskopischen Wahrnehmung. *Archiv für Mikroskopische Anatomie*, 9(1) :418–440, dec 1873.
- Adluru, N., Zhang, H., Fox, A. S., Shelton, S. E., Ennis, C. M., Bartosic, A. M., Oler, J. a., Tromp, D. P. M., Zakszewski, E., Gee, J. C., Kalin, N. H., et Alexander, A. L. A diffusion tensor brain template for rhesus macaques. *NeuroImage*, 59(1) :306–18, jan 2012.
- Adroer, R., López-Acedo, C., et Oliva, R. Conserved elements in the 5' regulatory region of the amyloid precursor protein gene in primates. *Neuroscience Letters*, 226(3) : 203–206, may 1997.
- Aganj, I., Iglesias, E., Reuter, M., Sabuncu, M. R., et Fischl, B. Mid-Space-Independent Symmetric Data Term for Pairwise Deformable Image Registration. In Navab, N., Hornegger, J., Wells, W. M., et Frangi, A. F., editors, *18th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015*, pages 263–271, Munich, Germany, 2015.
- Almli, C., Rivkin, M., et McKinstry, R. The NIH MRI study of normal brain development (Objective-2) : Newborns, infants, toddlers, and preschoolers. *NeuroImage*, 35(1) :308–325, mar 2007.
- Amartur, S. C., Piraino, D., et Takefuji, Y. Optimization neural networks for the segmentation of magnetic resonance images. *IEEE transactions on medical imaging*, 11 (2) :215–20, 1992.
- Amunts, K., Lepage, C., Borgeat, L., Mohlberg, H., Dickscheid, T., Rousseau, M.-É., Bludau, S., Bazin, P.-L., Lewis, L. B., Oros-Peusquens, A.-M., Shah, N. J., Lippert, T., Zilles, K., et Evans, A. C. BigBrain : an ultrahigh-resolution 3D human brain model. *Science (New York, N.Y.)*, 340(6139) :1472–5, jun 2013.
- Andersen, A. H., Zhang, Z., Zhang, M., Gash, D. M., et Avison, M. J. Age-associated changes in rhesus CNS composition identified by MRI. *Brain Research*, 829(1-2) : 90–98, may 1999.
- Ashburner, J. *Computational Neuroanatomy*. PhD thesis, University College London, 2000.

- Ashburner, J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 38(1) : 95–113, oct 2007.
- Ashburner, J. et Friston, K. Multimodal Image Coregistration and Partitioning - a Unified Framework. *Neuroimage*, 6(3) :209–217, 1997.
- Ashburner, J. et Friston, K. J. Voxel-based morphometry—the methods. *NeuroImage*, 11 (6 Pt 1) :805–21, jun 2000.
- Ashburner, J. et Friston, K. J. Unified segmentation. *NeuroImage*, 26(3) :839–51, jul 2005.
- Ashikaga, R., Araki, Y., Ono, Y., Nishimura, Y., et Ishida, O. Appearance of normal brain maturation on fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) MR images. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 20(March 1999) :427–431, 1999.
- Auzias, G., Lefevre, J., Le Troter, A., Fischer, C., Perrot, M., Regis, J., et Coulon, O. Model-Driven Harmonic Parameterization of the Cortical Surface : HIP-HOP. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 32(5) :873–887, may 2013.
- Avants, B., Epstein, C., Grossman, M., et Gee, J. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation : Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Medical Image Analysis*, 12(1) :26–41, feb 2008.
- Avants, B. B., Grossman, M., et Gee, J. C. Symmetric Diffeomorphic Image Registration : Evaluating Automated Labeling of Elderly and Neurodegenerative Cortex and Frontal Lobe. In Plum, J. P. W., Likar, B., et Gerritsen, F. A., editors, *Third International Workshop on Biomedical Image Registration*, pages 50–57, Utrecht, The Netherlands, 2006.
- Avants, B. B., Yushkevich, P., Pluta, J., Minkoff, D., Korczykowski, M., Detre, J., et Gee, J. C. The optimal template effect in hippocampus studies of diseased populations. *NeuroImage*, 49(3) :2457–2466, 2010.
- Avants, B. B., Tustison, N. J., Song, G., Cook, P. A., Klein, A., et Gee, J. C. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *NeuroImage*, 54(3) :2033–44, feb 2011.
- Avery, O. T., MacLeod, C. M., et McCarty, M. Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types : Induction of Transformation by a Desocytiribonucleic acid fraction isolated from Pneumococcus Type III. *Journal of Experimental Medicine*, 79(2) :137–158, feb 1944.
- Azevedo, F. A. C., Carvalho, L. R. B., Grinberg, L. T., Farfel, J. M., Ferretti, R. E. L., Leite, R. E. P., Filho, W. J., Lent, R., et Herculano-Houzel, S. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *Journal of Comparative Neurology*, 513(5) :532–541, 2009.

- Bachoud-Lévi, A.-C., Bourdet, C., Brugières, P., Nguyen, J.-P., Grandmougin, T., Haddad, B., Jény, R., Bartolomeo, P., Boissé, M.-F., Barba, G., Degos, J.-D., Ergis, A.-M., Lefaucheur, J.-P., Lisovoski, F., Pailhous, E., Rémy, P., Palfi, S., Defer, G., Cesaro, P., Hantraye, P., et Peschanski, M. Safety and Tolerability Assessment of Intraatrial Neural Allografts in Five Patients with Huntington's Disease. *Experimental Neurology*, 161(1) :194–202, 2000.
- Bailey, P. et von Bonin, G. *The Isocortex of Man*. University of Illinois Press, Urbana, 1951.
- Bajcsy, R. et Kovačič, S. Multiresolution elastic matching. *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*, 46(1) :1–21, apr 1989.
- Balbastre, Y., Vandenberghe, M. E., Hérard, A.-S., Gipchtein, P., Jan, C., Perrier, A. L., Hantraye, P., Aron-Badin, R., Mangin, J.-F., et Delzescaux, T. A Quantitative Approach to Characterize MR Contrasts with Histology. In Crimi, A., Menze, B., Maier, O., Reyes, M., et Handels, H., editors, *First International Workshop, Brainles 2015, Held in Conjunction with MICCAI 2015*, pages 104–115. Springer International Publishing, Munich, Germany, 2016.
- Ballanger, B., Tremblay, L., Sgambato-Faure, V., Beaudoin-Gobert, M., Lavenne, F., Le Bars, D., et Costes, N. A multi-atlas based method for automated anatomical Macaca fascicularis brain MRI segmentation and PET kinetic extraction. *NeuroImage*, 77 : 26–43, aug 2013.
- Bardinet, E., Ourselin, S., et Dormont, D. Co-registration of histological, optical and MR data of the human brain. *MICCAI*, 2488 :548–555, 2002.
- Barkovich, A. J. MR of the normal neonatal brain : Assessment of deep structures. *American Journal of Neuroradiology*, 19(8) :1397–1403, 1998.
- Baron, J. C., Chételat, G., Desgranges, B., Perchey, G., Landeau, B., de la Sayette, V., et Eustache, F. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 14(2) :298–309, 2001.
- Bates, G. P., Dorsey, R., Gusella, J. F., Hayden, M. R., Kay, C., Leavitt, B. R., Nance, M., Ross, C. a., Scahill, R. I., Wetzel, R., Wild, E. J., et Tabrizi, S. J. Huntington disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(April) :15005, 2015.
- Bazin, P.-L. et Pham, D. L. Topology-preserving tissue classification of magnetic resonance brain images. *IEEE transactions on medical imaging*, 26(4) :487–96, apr 2007.
- Bazin, P.-L. et Pham, D. L. Homeomorphic brain image segmentation with topological and statistical atlases. *Medical image analysis*, 12(5) :616–25, oct 2008.
- Beal, M. F., Kowall, N. W., Ellison, D. W., Mazurek, M. F., Swartz, K. J., et Martin, J. B. Replication of the neurochemical characteristics of Huntington's disease by quinolinic acid. *Nature*, 321(6066) :168–171, may 1986.

- Bellen, H. J., Tong, C., et Tsuda, H. 100 years of Drosophila research and its impact on vertebrate neuroscience : a history lesson for the future. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(7) :514–522, apr 2010.
- Bensaid, A., Hall, L., Clarke, L., et Velthuizen, R. Mri Segmentation Using Supervised And Unsupervised Methods. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Volume 13 : 1991*, 13(1) :60–61, 1991.
- Besag, J. On the statistical analysis of dirty pictures. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (...)*, 48(3) :259–302, 1986.
- Black, K. J., Koller, J. M., Snyder, A. Z., et Perlmutter, J. S. Template images for nonhuman primate neuroimaging : 2. Macaque. *NeuroImage*, 14(3) :744–8, sep 2001a.
- Black, K. J., Snyder, A. Z., Koller, J. M., Gado, M. H., et Perlmutter, J. S. Template images for nonhuman primate neuroimaging : 1. Baboon. *NeuroImage*, 14(3) :736–43, sep 2001b.
- Bloch, F. Nuclear induction. *Physical Review*, 70(7-8) :460–474, oct 1946.
- Blömer, J. et Bujna, K. Simple Methods for Initializing the EM Algorithm for Gaussian Mixture Models. dec 2013.
- Bogart, S. L., Mangin, J.-F., Schapiro, S. J., Reamer, L., Bennett, A. J., Pierre, P. J., et Hopkins, W. D. Cortical sulci asymmetries in chimpanzees and macaques : a new look at an old idea. *NeuroImage*, 61(3) :533–41, jul 2012.
- Bogart, S. L., Bennett, A. J., Schapiro, S. J., Reamer, L. a., et Hopkins, W. D. Different early rearing experiences have long-term effects on cortical organization in captive chimpanzees (Pan troglodytes). *Developmental science*, 17(2) :161–74, mar 2014.
- Bol, K., Haeck, J. C., Alic, L., Niessen, W. J., de Jong, M., Bernsen, M., et Veenland, J. F. Quantification of DCE-MRI : A validation of three techniques with 3D-histology. In *2012 9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, pages 1044–1047. IEEE, may 2012.
- Bowden, D. M. et Martin, R. F. NeuroNames Brain Hierarchy. *NeuroImage*, 2(1) :63–83, 1995.
- Braak, H. et Braak, E. Staging of alzheimer’s disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, 16(3) :271–278, may 1995.
- Brent, R. P. An algorithm with guaranteed convergence for finding a zero of a function. *The Computer Journal*, 14(4) :422–425, apr 1971.
- Brett, M., Johnsrude, I. S., et Owen, A. M. The problem of functional localization in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3) :243–249, mar 2002.

- Broca, P. Sur le siège de la faculté du langage articulé. *Bulletins de la Société d'anthropologie de Paris*, 6(1) :377–393, 1865.
- Brodmann, K. *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde : in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth, Johann Ambrosius, Leipzig, 1909.
- Broyden, C. G. The Convergence of a Class of Double-rank Minimization Algorithms 1. General Considerations. *IMA Journal of Applied Mathematics*, 6(1) :76–90, 1970.
- Bürgel, U., Schormann, T., Schleicher, A., et Zilles, K. Mapping of histologically identified long fiber tracts in human cerebral hemispheres to the MRI volume of a reference brain : position and spatial variability of the optic radiation. *NeuroImage*, 10(5) :489–99, nov 1999.
- Cachier, P. et Rey, D. Symmetrization of the Non-rigid Registration Problem Using Inversion-Invariant Energies : Application to Multiple Sclerosis. In Delp, S. L., Di-Goia, A. M., et Jaramaz, B., editors, *Third International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2000*, pages 472–481, Pittsburgh, PA, USA, 2000. Springer Berlin Heidelberg.
- Calabrese, E., Badea, A., Coe, C. L., Lubach, G. R., Shi, Y., Styner, M. A., et Allan Johnson, G. A diffusion tensor MRI atlas of the postmortem rhesus macaque brain. *NeuroImage*, 2015.
- Capitanio, J. P. et Emborg, M. E. Contributions of non-human primates to neuroscience research. *The Lancet*, 371(9618) :1126–1135, mar 2008.
- Cardoso, M. J., Clarkson, M. J., Ridgway, G. R., Modat, M., Fox, N. C., et Ourselin, S. LoAd : A locally adaptive cortical segmentation algorithm. *NeuroImage*, 56(3) : 1386–1397, 2011.
- Cerasa, A., Morelli, M., Augimeri, A., Salsone, M., Novellino, F., Gioia, M. C., Arabia, G., et Quattrone, A. Prefrontal thickening in PD with levodopa-induced dyskinesias : new evidence from cortical thickness measurement. *Parkinsonism & related disorders*, 19(1) :123–5, jan 2013.
- Christensen, G., Rabbitt, R., et Miller, M. Deformable templates using large deformation kinematics. *IEEE Transactions on Image Processing*, 5(10) :1435–1447, 1996.
- Christensen, G. E. Consistent Linear-Elastic Transformations for Image Matching. In Kuba, A., Šáamal, M., et Todd-Pokropek, A., editors, *16th International Conference on Information Processing in Medical Imaging*, pages 224–237, Visegrád, Hungary, 1999. Springer Berlin Heidelberg.
- Christensen, G. E. et Johnson, H. J. Consistent image registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(7) :568–582, 2001.

- Chung, K. et Deisseroth, K. CLARITY for mapping the nervous system. *Nature methods*, 10(6) :508–13, jun 2013.
- Chupin, M., Mukuna-Bantumbakulu, a. R., Hasboun, D., Bardinet, E., Baillet, S., Kingnéhun, S., Lemieux, L., Dubois, B., et Garnero, L. Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation of the hippocampus and the amygdala : Method and validation on controls and patients with Alzheimer’s disease. *NeuroImage*, 34(3) :996–1019, 2007.
- Chupin, M., Gérardin, E., Cuingnet, R., Boutet, C., Lemieux, L., Lehéricy, S., Benali, H., Garnero, L., et Colliot, O. Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. *Hippocampus*, 19(6) :579–587, 2009a.
- Chupin, M., Hammers, A., Liu, R. S. N., Colliot, O., Burdett, J., Bardinet, E., Duncan, J. S., Garnero, L., et Lemieux, L. Automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid constraints : Method and validation. *NeuroImage*, 46(3) :749–761, 2009b.
- Clouchoux, C., Rivière, D., Mangin, J.-F., Operto, G., Régis, J., et Coulon, O. Model-driven parameterization of the cortical surface for localization and inter-subject matching. *NeuroImage*, 50(2) :552–566, apr 2010.
- Cointepas, Y., Geoffroy, D., Souedet, N., Denghien, I., et Rivière, D. The BrainVISA project : a shared software development infrastructure for biomedical imaging research. In *186h Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*, 2010.
- Collignon, A., Maes, F., Delaere, D., Vandermeulen, D., Suetens, P., et Marchal, G. Automated multi-modality image registration based on information theory. In Bizais, Y., Barillot, C., et Di Paola, R., editors, *14th International Conference on Information Processing in Medical Imaging*, pages 263–274, 1995a.
- Collignon, A., Vandermeulen, D., Suetens, P., et Marchal, G. 3D Multi-Modality Medical Image Registration Using Feature Space Clustering. In Ayache, N., editor, *First International Conference on Computer Vision, Virtual Reality and Robotics in Medicine*, pages 195–204, Nice, France, 1995b. Nicholas Ayache (4).
- Collins, D. L., Le Goualher, G., Venugopal, R., Caramanos, A., Evans, A. C., Barillot, C., Höhne, K. H., et Kikinis, R. Cortical constraints for non-linear cortical registration. In Höhne, K. H. et Kikinis, R., editors, *Proc. 4th VBC*, volume 1131 of *Lecture Notes in Computer Science*, Berlin, Heidelberg, jan 1996. Springer Berlin Heidelberg.
- Coons, A. H., Creech, H. J., et Jones, R. N. Immunological Properties of an Antibody Containing a Fluorescent Group. *Experimental Biology and Medicine*, 47(2) :200–202, jun 1941.

- Coquery, N., Francois, O., Lemasson, B., Debacker, C., Farion, R., Rémy, C., et Barbier, E. L. Microvascular MRI and unsupervised clustering yields histology-resembling images in two rat models of glioma. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 34(8) :1354–62, aug 2014.
- Coulon, O., Clouchoux, C., Operto, G., Dauchot, K., Sirigu, A., et Anton, J.-L. Cortical localization via surface parametrization : a sulcus-based approach. In *Int. Conf. on Human Brain Mapping*, Florence, Italy, 2006.
- Coupe, P., Yger, P., Prima, S., Hellier, P., Kervrann, C., et Barillot, C. An Optimized Blockwise Nonlocal Means Denoising Filter for 3-D Magnetic Resonance Images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 27(4) :425–441, apr 2008.
- Coyle, T. R., Kochunov, P., Patel, R. D., Nery, F. G., Lancaster, J. L., Mangin, J.-F., Rivi?re, D., Pillow, D. R., Davis, G. J., Nicoletti, M. A., Serap Monkul, E., Fox, P. T., et Soares, J. C. Cortical sulci and bipolar disorder. *NeuroReport*, 17(16) :1739–1742, nov 2006.
- Crum, W. R., Scahill, R. I., et Fox, N. C. Automated Hippocampal Segmentation by Regional Fluid Registration of Serial MRI : Validation and Application in Alzheimer’s Disease. *NeuroImage*, 13(5) :847–855, 2001.
- Cummings, J. L., Morstorf, T., et Zhong, K. Alzheimer’s disease drug-development pipeline : few candidates, frequent failures. *Alzheimer’s research & therapy*, 6(4) :37, 2014.
- Cunningham, D. J. et Horsley, V. *Contribution to the Surface Anatomy of the Cerebral Hemispheres with a Chapter upon Cranio-Cerebral Topography*. Academy House, Dublin, 1892.
- Cykowski, M. D., Coulon, O., Kochunov, P. V., Amunts, K., Lancaster, J. L., Laird, A. R., Glahn, D. C., et Fox, P. T. The central sulcus : an observer-independent characterization of sulcal landmarks and depth asymmetry. *Cerebral cortex*, 18(9) :1999–2009, sep 2008a.
- Cykowski, M. D., Kochunov, P. V., Ingham, R. J., Ingham, J. C., Mangin, J.-F., Rivière, D., Lancaster, J. L., et Fox, P. T. Perisylvian sulcal morphology and cerebral asymmetry patterns in adults who stutter. *Cerebral cortex*, 18(3) :571–83, mar 2008b.
- Dale, A. M. et Sereno, M. I. Improved Localization of Cortical Activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction : A Linear Approach. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 5(2) :162–176, apr 1993.
- Darwin, C. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. John Murray, London, 1859.

- Daugman, J. G. Uncertainty relation for resolution in space, spatial frequency, and orientation optimized by two-dimensional visual cortical filters. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics and image science*, 2(7) :1160–9, jul 1985.
- Dauguet, J. *L'imagerie post mortem tridimensionnelle cérébrale : constitution et apport pour l'analyse conjointe de données histologiques anatomo-fonctionnelles et la mise en correspondance avec l'imagerie in vivo*. PhD thesis, Ecole Centrale Paris, 2005.
- Dauguet, J., Delzescaux, T., Condé, F., Mangin, J.-F., Ayache, N., Hantraye, P., et Frouin, V. Three-dimensional reconstruction of stained histological slices and 3D non-linear registration with in-vivo MRI for whole baboon brain. *Journal of neuroscience methods*, 164(1) :191–204, aug 2007a.
- Dauguet, J., Peled, S., Berezovskii, V., Delzescaux, T., Warfield, S. K., Born, R., et Westin, C.-F. Comparison of fiber tracts derived from in-vivo DTI tractography with 3D histological neural tract reconstruction on a macaque brain. *NeuroImage*, 37(2) :530–8, aug 2007b.
- Dawant, B. M., Zijdenbos, A. P., et Margolin, R. a. Correction of intensity variations in MR images for computer-aided tissue classification. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 12(4) :770–781, 1993.
- Dempster, A. A. P., Laird, N. M. N., et Rubin, D. D. B. Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 39(1) :1–38, 1977.
- Desikan, R., Cabral, H., Fischl, B., Guttman, C., Blacker, D., Hyman, B., Albert, M., et Killiany, R. Temporoparietal MR Imaging Measures of Atrophy in Subjects with Mild Cognitive Impairment That Predict Subsequent Diagnosis of Alzheimer Disease. *American Journal of Neuroradiology*, 30(3) :532–538, jan 2009.
- Desvignes, M., Fawal, H., Revenu, M., Bloyet, D., Trav, J.-m., Allain, P., Baron, J.-c., Desvignes, M., Fawal, H., Revenu, M., Bloyet, D., et Trav, J.-m. Reconnaissance du sillon latéral du cortex sur images RMN Tridimensionnelles. In *9e congrès Reconnaissance des formes et Intelligence artificielle (RFIA 94)*, pages 685–690, Paris, 1994.
- Dhenain, M., Michot, J. L., Privat, N., Picq, J. L., Boller, F., Duyckaerts, C., et Volk, A. MRI description of cerebral atrophy in mouse lemur primates. *Neurobiology of aging*, 21(1) :81–8, jan 2000.
- Dice, L. R. Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species. *Ecology*, 26(3) :297–302, jul 1945.
- Dickerson, B. C., Bakkour, A., Salat, D. H., Feczko, E., Pacheco, J., Greve, D. N., Grodstein, F., Wright, C. I., Blacker, D., Rosas, H. D., Sperling, R. A., Atri, A., Growdon, J. H., Hyman, B. T., Morris, J. C., Fischl, B., et Buckner, R. L. The cortical signature of Alzheimer's disease : regionally specific cortical thinning relates to symptom severity

- in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 19(3) :497–510, mar 2009.
- Dong, X.-x., Wang, Y., et Qin, Z.-h. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*, 30(4) :379–387, apr 2009.
- Doody, R. S., Thomas, R. G., Farlow, M., Iwatsubo, T., Vellas, B., Joffe, S., Kieburtz, K., Raman, R., Sun, X., Aisen, P. S., Siemers, E., Liu-Seifert, H., et Mohs, R. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*, 370(4) :311–21, 2014.
- Drury, H. et Van Essen, D. Functional specializations in human cerebral cortex analyzed using the visible man surface-based atlas. *Human Brain Mapping*, 5(4) :233–237, 1997.
- Drury, H. a., Van Essen, D. C., Anderson, C. H., Lee, C. W., Coogan, T. a., et Lewis, J. W. Computerized mappings of the cerebral cortex : a multiresolution flattening method and a surface-based coordinate system. *Journal of cognitive neuroscience*, 8 (1) :1–28, 1996.
- Dubois, A., Hérard, A.-s., Delatour, B., Hantraye, P., Bonvento, G., Dhenain, M., et Delzescaux, T. Detection by voxel-wise statistical analysis of significant changes in regional cerebral glucose uptake in an APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 51(2) :586–98, jun 2010.
- Dubois, J., Dehaene-Lambertz, G., Kulikova, S., Poupon, C., Hüppi, P., et Hertz-Pannier, L. The early development of brain white matter : A review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neuroscience*, 276 :48–71, sep 2014.
- Duyckaerts, C., Hauw, J. J., Piette, F., Rainsard, C., Poulain, V., Berthaux, P., et Escourolle, R. Cortical atrophy in senile dementia of the Alzheimer type is mainly due to a decrease in cortical length. *Acta Neuropathologica*, 66(1) :72–74, 1985.
- Dyrks, T., Dyrks, E., Masters, C. L., et Beyreuther, K. Amyloidogenicity of rodent and human beta A4 sequences. *FEBS letters*, 324(2) :231–236, 1993.
- Eberstaller, O. Zur Oberflächenanatomie der Grosshirnhemisphären. *Wien Med. Blätter*, 7 :479–482, 1884.
- Eberstaller, O. *Das Stirnhirn. Ein Beitrag zur Anatomie Der Oberfläche des Grosshirns.* Urban & Schwarzenberg, Wien und Leipzig, 1890.
- Engel, A. K., Moll, C. K. E., Fried, I., et Ojemann, G. A. Invasive recordings from the human brain : clinical insights and beyond. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(1) :35–47, jan 2005.
- Ertürk, A., Becker, K., Jährling, N., Mauch, C. P., Hojer, C. D., Egen, J. G., Hellal, F., Bradke, F., Sheng, M., et Dodt, H.-U. Three-dimensional imaging of solvent-cleared organs using 3DISCO. *Nature protocols*, 7(11) :1983–95, nov 2012.

- Escartin, C. et Bonvento, G. Targeted Activation of Astrocytes : A Potential Neuroprotective Strategy. *Molecular Neurobiology*, 38(3) :231–241, dec 2008.
- Evans, A., Collins, D., Mills, S., Brown, E., Kelly, R., et Peters, T. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *1993 IEEE Conference Record Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, pages 1813–1817, 1993.
- Evans, A. C., Collins, D. L., et Milner, B. An MRI-based stereotactic atlas from 250 young normal subjects. In *Proceedings of the 22nd Annual Symposium of the Society for Neuroscience*, page 408, 1992.
- Evans, A. C., Kamber, M., Collins, D. L., et MacDonald, D. An MRI-Based Probabilistic Atlas of Neuroanatomy. In *Magnetic Resonance Scanning and Epilepsy*, pages 263–274. Springer US, Boston, MA, 1994.
- Ferrante, R. J., Kowall, N. W., Cipolloni, P. B., Storey, E., et Beal, M. F. Excitotoxin lesions in primates as a model for Huntington’s disease : histopathologic and neurochemical characterization. *Experimental neurology*, 119(1) :46–71, jan 1993.
- Fischer, C., Operto, G., Laguitton, S., Perrot, M., Denghien, I., Rivière, D., et Mangin, J.-F. Morphologist 2012 : the new morphological pipeline of BrainVISA. In *18th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*, Minneapolis, MN, USA, 2012.
- Fischl, B. et Dale, A. M. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(20) :11050–5, sep 2000.
- Fischl, B., Sereno, M. I., et Dale, A. M. Cortical surface-based analysis. II : Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *NeuroImage*, 9(2) :195–207, feb 1999a.
- Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B. H., et Dale, a. M. High-Resolution Intersubject Averaging and a Coordinate System for the Cortical Surface. *Human Brain Mapping*, 8 :272–284, 1999b.
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., et Dale, A. M. Whole Brain Segmentation : Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. *Neuron*, 33(3) :341–355, jan 2002.
- Flechsig, P. Developmental (Myelogenetic) Localisation of the Cerebral Cortex in the Human Subject. *The Lancet*, 158(4077) :1027–1030, oct 1901.
- Fletcher, R. A new approach to variable metric algorithms. *The Computer Journal*, 13 (3) :317–322, mar 1970.
- Fonov, V., Evans, A. C., Botteron, K., Almli, C. R., McKinstry, R. C., et Collins, D. L. Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *NeuroImage*, 54(1) : 313–327, 2011.

- Fox, P. T. et Mintun, M. A. Noninvasive functional brain mapping by change-distribution analysis of averaged PET images of H₂¹⁵O tissue activity. *J Nucl Med*, 30(2) :141–149, 1989.
- Frey, S., Pandya, D. N., Chakravarty, M. M., Bailey, L., Petrides, M., et Collins, D. L. An MRI based average macaque monkey stereotaxic atlas and space (MNI monkey space). *NeuroImage*, 55(4) :1435–42, apr 2011.
- Frisoni, G. B., Pievani, M., Testa, C., Sabattoli, F., Bresciani, L., Bonetti, M., Beltramello, A., Hayashi, K. M., Toga, A. W., et Thompson, P. M. The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer’s disease. *Brain : a journal of neurology*, 130(Pt 3) :720–30, mar 2007.
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., Dolan, R. J., Lammertsma, a. a., et Frackowiak, R. S. The relationship between global and local changes in PET scans. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 10(4) :458–466, 1990.
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., et Frackowiak, R. S. J. Comparing functional (PET) images : the assessment of significant change. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 11(4) :690–699, 1991.
- Friston, K. J., Ashburner, J., Frith, C. D., Poline, J.-B., Heather, J. D., et Frackowiak, R. S. J. Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping*, 3 (3) :165–189, oct 1995.
- Frouin, V., Mangin, J., Regis, J., et Bendriem, B. A 3-D interactive editor for brain cortical sulcal anatomy labelling. In *Proc. IEEE 7th CMBS*, pages 323–328. IEEE Comput. Soc. Press, 1994.
- Gaser, C., Volz, H.-P., Kiebel, S., Riehemann, S., et Sauer, H. Detecting structural changes in whole brain based on nonlinear deformations application to schizophrenia research. *NeuroImage*, 10(2) :107–113, 1999.
- Gearing, M., Rebeck, G. W., Hymant, B. T., Tigges, J., Mirra, S. S., et Krause, R. M. Neuropathology and apolipoprotein E profile of aged chimpanzees : Implications for Alzheimer disease. *Neurobiology*, 91 :9382–9386, 1994.
- Gearing, M., Tigges, J., Mori, H., et Mirra, S. β -Amyloid (A β) Deposition in the Brains of Aged Orangutans. *Neurobiology of Aging*, 18(2) :139–146, mar 1997.
- Geschwind, N. et Levitsky, W. Human brain : left-right asymmetries in temporal speech region. *Science (New York, N.Y.)*, 161(3837) :186–7, jul 1968.
- Gholipour, A., Estroff, J. A., et Warfield, S. K. Robust Super-Resolution Volume Reconstruction From Slice Acquisitions : Application to Fetal Brain MRI. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29(10) :1739–1758, oct 2010.

- Gilbert, K. M., Gati, J. S., Barker, K., Everling, S., et Menon, R. S. Optimized parallel transmit and receive radiofrequency coil for ultrahigh-field MRI of monkeys. *NeuroImage*, 125 :153–161, 2016.
- Glasel, H., Leroy, F., Dubois, J., Hertz-Pannier, L., Mangin, J., et Dehaene-Lambertz, G. A robust cerebral asymmetry in the infant brain : The rightward superior temporal sulcus. *NeuroImage*, 58(3) :716–723, oct 2011.
- Goldbach, M., Menhardt, W., et Stevens, J. Multispectral Tissue Characterization In Magnetic Resonance Imaging Using Bayesian Estimation And Markov Random Fields. In *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, volume 13, pages 62–63. IEEE, 1991.
- Goldfarb, D. A family of variable-metric methods derived by variational means. *Mathematics of Computation*, 24(109) :23–23, jan 1970.
- Golland, P. et Fischl, B. Permutation tests for classification : towards statistical significance in image-based studies. *Information processing in medical imaging : proceedings of the ... conference*, 18 :330–341, 2003.
- Good, C. D., Johnsrude, I., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., et Frackowiak, R. S. Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure : a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14(3) :685–700, 2001.
- Goubran, M., Hammond, R. R., de Ribaupierre, S., Burneo, J. G., Mirsattari, S., Steven, D. A., Parrent, A. G., Peters, T. M., et Khan, A. R. Magnetic resonance imaging and histology correlation in the neocortex in temporal lobe epilepsy. *Annals of neurology*, 77(2) :237–50, feb 2015.
- Gudbjartsson, H. et Patz, S. The Rician distribution of noisy MRI data. *Magnetic resonance in medicine*, 34(6) :910–4, dec 1995.
- Guest, E. et Baldock, R. Automatic Reconstruction of Serial Sections Using the Finite Element Method. *Bioimaging*, 3(4) :154–167, 1995.
- Guillemin, G. J. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *The FEBS journal*, 279 (8) :1356–65, apr 2012.
- Guzman, R., Uchida, N., Bliss, T. M., He, D., Christopherson, K. K., Stellwagen, D., Capela, A., Greve, J., Malenka, R. C., Moseley, M. E., Palmer, T. D., et Steinberg, G. K. Long-term monitoring of transplanted human neural stem cells in developmental and pathological contexts with MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(24) :10211–6, jun 2007.
- Habib, M., Robichon, F., Levrier, O., Khalil, R., et Salamon, G. Diverging Asymmetries of Temporo-parietal Cortical Areas : A Reappraisal of Geschwind/Galaburda Theory. *Brain and Language*, 48(2) :238–258, 1995.

- Hall, L. O., Bensaid, a. M., Clarke, L. P., Velthuizen, R. P., Silbiger, M. S., et Bezdek, J. C. A comparison of neural network and fuzzy clustering techniques in segmenting magnetic resonance images of the brain. *IEEE transactions on neural networks / a publication of the IEEE Neural Networks Council*, 3(5) :672–682, 1992.
- Hamelin, L., Bertoux, M., Bottlaender, M., Corne, H., Lagarde, J., Hahn, V., Mangin, J.-F., Dubois, B., Chupin, M., de Souza, L. C., Colliot, O., et Sarazin, M. Sulcal morphology as a new imaging marker for the diagnosis of early onset Alzheimer’s disease. *Neurobiology of aging*, jul 2015.
- Hammersley, J. M. et Clifford, P. Markov Fields on Finite Graphs and Lattices, 1971.
- Hanson, L. G. Is quantum mechanics necessary for understanding magnetic resonance? *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 32A(5) :329–340, sep 2008.
- Hasselblad, V. Estimation of Parameters for a Mixture of Normal Distributions. *Technometrics*, 8(3) :431–444, aug 1966.
- Hebert, L. E., Weuve, J., Scherr, P. A., et Evans, D. A. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, 80(19) :1778–1783, may 2013.
- Heckemann, R. A., Hajnal, J. V., Aljabar, P., Rueckert, D., et Hammers, A. Automatic anatomical brain MRI segmentation combining label propagation and decision fusion. *NeuroImage*, 33(1) :115–26, oct 2006.
- Heisenberg, W. Über den anschaulichen Inhalt der quantentheoretischen Kinematik und Mechanik. *Zeitschrift für Physik*, 43(3-4) :172–198, mar 1927.
- Hershey, A. D. et Chase, M. Independant Functions of Viral Protein and Nucleic Acid in Growth of Bacteriophage. *The Journal of General Physiology*, 36(1) :39–56, sep 1952.
- Heuer, E., Rosen, R. F., Cintron, A., et Walker, L. C. Nonhuman primate models of Alzheimer-like cerebral proteopathy. *Current pharmaceutical design*, 18(8) :1159–69, jan 2012.
- Hibbard, L. S. et Hawkins, R. A. Objective image alignment for three-dimensional reconstruction of digital autoradiograms. *Journal of Neuroscience Methods*, 26(1) :55–74, nov 1988.
- Hill, D. L., Studholme, C., et Hawkes, D. J. Voxel similarity measures for automated image registration. In Robb, R. A., editor, *Proc. SPIE 2359, Visualization in Biomedical Computing*, pages 205–216, sep 1994.
- Hill, D. L., Schwarz, A. J., Isaac, M., Pani, L., Vamvakas, S., Hemmings, R., Carrillo, M. C., Yu, P., Sun, J., Beckett, L., Boccardi, M., Brewer, J., Brumfield, M., Cantillon, M., Cole, P. E., Fox, N., Frisoni, G. B., Jack, C., Kelleher, T., Luo, F., Novak, G., Maguire, P., Meibach, R., Patterson, P., Bain, L., Sampaio, C., Raunig, D., Soares,

- H., Suhy, J., Wang, H., Wolz, R., et Stephenson, D. Coalition Against Major Diseases/European Medicines Agency biomarker qualification of hippocampal volume for enrichment of clinical trials in predementia stages of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(4) :421–429.e3, jul 2014.
- Holland, B. a., Haas, D. K., Norman, D., Brant-Zawadzki, M., et Newton, T. H. MRI of normal brain maturation. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 7(2) :201–208, 1986.
- Hopkins, W. D. et Avants, B. B. Regional and hemispheric variation in cortical thickness in chimpanzees (Pan troglodytes). *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(12) :5241–8, mar 2013.
- Hopkins, W. D., Taglialetela, J. P., Meguerditchian, A., Nir, T., Schenker, N. M., et Sherwood, C. C. Gray matter asymmetries in chimpanzees as revealed by voxel-based morphometry. *NeuroImage*, 42(2) :491–497, aug 2008.
- Hopkins, W. D., Coulon, O., et Mangin, J. Observer-independent characterization of sulcal landmarks and depth asymmetry in the central sulcus of the chimpanzee brain. *Neuroscience*, 171(2) :544–51, dec 2010a.
- Hopkins, W. D., Taglialetela, J. P., Nir, T., Schenker, N. M., et Sherwood, C. C. A Voxel-Based Morphometry Analysis of White Matter Asymmetries in Chimpanzees (Pan troglodytes). *Brain, Behavior and Evolution*, 76(2) :93–100, 2010b.
- Hopkins, W. D., Meguerditchian, A., Coulon, O., Bogart, S., Mangin, J.-F., Sherwood, C. C., Grabowski, M. W., Bennett, A. J., Pierre, P. J., Fears, S., Woods, R., Hof, P. R., et Vauclair, J. Evolution of the central sulcus morphology in primates. *Brain, behavior and evolution*, 84(1) :19–30, jan 2014.
- Horsley, V. et Clarke, R. H. The Structure and Functions of the Cerebellum Examined by a New Method. *Brain*, 31(1) :45–124, 1908.
- Hubbard, B. et Anderson, J. A quantitative study of cerebral atrophy in old age and senile dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 50(1) :135–145, apr 1981.
- Hutton, C., De Vita, E., Ashburner, J., Deichmann, R., et Turner, R. Voxel-based cortical thickness measurements in MRI. *NeuroImage*, 40(4) :1701–1710, 2008.
- Ibarretxe-Bilbao, N., Junque, C., Segura, B., Baggio, H. C., Marti, M. J., Valldeoriola, F., Bargallo, N., et Tolosa, E. Progression of cortical thinning in early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 27(14) :1746–53, dec 2012.
- Jack, C. R., Bernstein, M. A., Fox, N. C., Thompson, P., Alexander, G., Harvey, D., Borowski, B., Britson, P. J., L. Whitwell, J., Ward, C., Dale, A. M., Felmlee, J. P., Gunter, J. L., Hill, D. L., Killiany, R., Schuff, N., Fox-Bosetti, S., Lin, C., Studholme,

- C., DeCarli, C. S., Gunnar Krueger, Ward, H. A., Metzger, G. J., Scott, K. T., Mallozzi, R., Blezek, D., Levy, J., Debbins, J. P., Fleisher, A. S., Albert, M., Green, R., Bartzokis, G., Glover, G., Mugler, J., et Weiner, M. W. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI) : MRI methods. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 27(4) : 685–691, apr 2008.
- Jones, S. E., Buchbinder, B. R., et Aharon, I. Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's equation. *Hum. Brain Mapp.*, 11(1) :12–32, 2000.
- Jubault, T., Gagnon, J.-F., Karama, S., Ptito, A., Lafontaine, A.-L., Evans, A. C., et Monchi, O. Patterns of cortical thickness and surface area in early Parkinson's disease. *NeuroImage*, 55(2) :462–7, mar 2011.
- Jucker, M. The benefits and limitations of animal models for translational research in neurodegenerative diseases. *Nature Medicine*, 16(11) :1210–1214, nov 2010.
- Kamber, M., Shinghal, R., Collins, D. L., Francis, G. S., et Evans, a. C. Model-based 3-D segmentation of multiple sclerosis lesions in magnetic resonance brain images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 14(3) :442–53, 1995.
- Karssemeijer, N. A statistical method for automatic labeling of tissues in medical images. *Machine Vision and Applications*, 3(2) :75–86, 1990.
- Khan, W., Westman, E., Jones, N., Wahlund, L.-O., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kloszewska, I., Soinen, H., Spenger, C., Lovestone, S., Muehlboeck, J.-S., et Simmons, A. Automated Hippocampal Subfield Measures as Predictors of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease in Two Independent Cohorts. *Brain topography*, 28(5) :746–59, 2015.
- Kim, B., Boes, J. L., Frey, K. A., et Meyer, C. R. Mutual information for automated unwarping of rat brain autoradiographs. *NeuroImage*, 5(1) :31–40, 1997.
- Kim, J.-J., Crespo-Facorro, B., Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Zhang, B., Harris, G., et Magnotta, V. A. An MRI-Based Parcellation Method for the Temporal Lobe. *NeuroImage*, 11(4) :271–288, apr 2000.
- Kim, J. S., Singh, V., Lee, J. K. J. M., Lerch, J., Addabagh, Y., MacDonald, D., Lee, J. K. J. M., Kim, S. I., Evans, A. C., Ad-Dab'bagh, Y., MacDonald, D., Lee, J. K. J. M., Kim, S. I., et Evans, A. C. Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification. *NeuroImage*, 27(1) :210–21, 2005.
- Kimura, N., Nakamura, S., Goto, N., Narushima, E., Hara, I., Shichiri, S., Saitou, K., Nose, M., Hayashi, T., Kawamura, S., et Yoshikawa, Y. Senile Plaques in an Aged Western Lowland Gorilla. *Experimental Animals*, 50(1) :77–81, 2001.

- Knickmeyer, R. C., Styner, M., Short, S. J., Lubach, G. R., Kang, C., Hamer, R., Coe, C. L., et Gilmore, J. H. Maturational trajectories of cortical brain development through the pubertal transition : Unique species and sex differences in the monkey revealed through structural magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*, 20(5) :1053–1063, may 2010.
- Kochunov, P., Mangin, J.-F., Coyle, T., Lancaster, J., Thompson, P., Rivière, D., Cointepas, Y., Régis, J., Schlosser, A., Royall, D. R., Zilles, K., Mazziotta, J., Toga, A., et Fox, P. T. Age-related morphology trends of cortical sulci. *Human brain mapping*, 26(3) :210–20, nov 2005.
- Kochunov, P., Thompson, P. M., Coyle, T. R., Lancaster, J. L., Kochunov, V., Royall, D., Mangin, J.-F., Rivière, D., et Fox, P. T. Relationship among neuroimaging indices of cerebral health during normal aging. *Human Brain Mapping*, 29(1) :36–45, jan 2008.
- Kochunov, P., Castro, C., Davis, D., Dudley, D., Brewer, J., Zhang, Y., Kroenke, C. D., Purdy, D., Fox, P. T., Simerly, C., et Schatten, G. Mapping primary gyrogenesis during fetal development in primate brains : high-resolution in utero structural MRI of fetal brain development in pregnant baboons. *Frontiers in neuroscience*, 4(May) :20, jan 2010a.
- Kochunov, P., Glahn, D. C., Fox, P. T., Lancaster, J. L., Saleem, K., Shelledy, W., Zilles, K., Thompson, P. M., Coulon, O., Mangin, J. F., Blangero, J., et Rogers, J. Genetics of primary cerebral gyrification : Heritability of length, depth and area of primary sulci in an extended pedigree of Papio baboons. *NeuroImage*, 53(3) :1126–34, nov 2010b.
- Koelle, G. B. et Friedenwald, J. S. A Histochemical Method for Localizing Cholinesterase Activity. *Experimental Biology and Medicine*, 70(4) :617–622, apr 1949.
- Koo, B.-B., Schettler, S. P., Murray, D. E., Lee, J.-M., Killiany, R. J., Rosene, D. L., Kim, D.-S., et Ronen, I. Age-related effects on cortical thickness patterns of the Rhesus monkey brain. *Neurobiology of aging*, 33(1) :200.e23–31, jan 2012.
- Kraitchman, D. L., Gilson, W. D., et Lorenz, C. H. Stem cell therapy : MRI guidance and monitoring. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 27(2) :299–310, mar 2008.
- Kuperberg, G. R., Broome, M. R., McGuire, P. K., David, A. S., Eddy, M., Ozawa, F., Goff, D., West, W. C., Williams, S. C. R., van der Kouwe, A. J. W., Salat, D. H., Dale, A. M., et Fischl, B. Regionally Localized Thinning of the Cerebral Cortex in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60(9) :878, sep 2003.
- Laguitton, S., Rivière, D., Vincent, T., Fischer, C., Geoffroy, D., Souedet, N., Denghien, I., et Cointepas, Y. Soma-workflow : a unified and simple interface to parallel computing resources. In *MICCAI Workshop on High Performance and Distributed Computing for Medical Imaging*, Toronto, Canada, 2011.

- Lanciego, J. L. et Vázquez, A. The basal ganglia and thalamus of the long-tailed macaque in stereotaxic coordinates. A template atlas based on coronal, sagittal and horizontal brain sections. *Brain structure & function*, 217(2) :613–66, apr 2012.
- Lavisse, S., Guillery, M., Hérard, A.-S., Petit, F., Delahaye, M., Van Camp, N., Ben Haim, L., Lebon, V., Remy, P., Dollé, F., Delzescaux, T., Bonvento, G., Hantraye, P., et Escartin, C. Reactive astrocytes overexpress TSPO and are detected by TSPO positron emission tomography imaging. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(32) :10809–18, aug 2012.
- Le Goualher, G. et Collins, D. Automatic identification of cortical sulci using a 3D probabilistic atlas. In *Proc. 1st MICCAI*, volume 1496, pages 509–518, 1998.
- Le Goualher, G., Barillot, C., Bizais, Y. J., et Scarabin, J.-M. Three-dimensional segmentation of cortical sulci using active models. In Loew, M. H. et Hanson, K. M., editors, *Proc. SPIE 2710, Medical Imaging 1996 : Image Processing*, pages 254–263, Newport Beach, CA, apr 1996. International Society for Optics and Photonics.
- Lebenberg, J., Herard, A.-S., Dubois, A., Dhenain, M., Hantraye, P., et Delzescaux, T. Automated indexation of metabolic changes in Alzheimer’s mice using a voxel-wise approach combined to an MRI-based 3D digital atlas. *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference*, 2010 : 5636–9, jan 2010.
- Lebenberg, J., Hérard, A., Dubois, A., Dhenain, M., Hantraye, P., et Delzescaux, T. A combination of atlas-based and voxel-wise approaches to analyze metabolic changes in autoradiographic data from Alzheimer’s mice. *NeuroImage*, 57(4) :1447–57, aug 2011.
- LeMay, M. Morphological Cerebral Asymmetries of Modern Man, Fossil Man, and Non-human Primate. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 280(1 Origins and E) : 349–366, oct 1976.
- Lerch, J. P., Pruessner, J., Zijdenbos, A. P., Collins, D. L., Teipel, S. J., Hampel, H., et Evans, A. C. Automated cortical thickness measurements from MRI can accurately separate Alzheimer’s patients from normal elderly controls. *Neurobiology of aging*, 29(1) :23–30, jan 2008.
- Liang, Z., Jaszczak, R. J., et Coleman, R. E. Parameter estimation of finite mixtures using the EM algorithm and information criteria with application to medical image processing. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 39(4) :1126–1133, 1992.
- Liang, Z., Macfall, J. R., et Harrington, D. P. Parameter estimation and tissue segmentation from multispectral MR images. *IEEE transactions on medical imaging*, 13(3) : 441–449, 1994.

- Liebmann, T., Renier, N., Bettayeb, K., Greengard, P., Tessier-Lavigne, M., et Flajolet, M. Three-Dimensional Study of Alzheimer's Disease Hallmarks Using the iDISCO Clearing Method. *Cell Reports*, 16(4) :1138–1152, jul 2016.
- Lindvall, O. et Kokaia, Z. Stem cells for the treatment of neurological disorders. *Nature*, 441(7097) :1094–1096, 2006.
- Liu, C., Tian, X., Liu, H., Mo, Y., Bai, F., Zhao, X., Ma, Y., et Wang, J. Rhesus monkey brain development during late infancy and the effect of phencyclidine : A longitudinal MRI and DTI study. *NeuroImage*, 107C :65–75, feb 2015.
- Liu, D. C. et Nocedal, J. On the limited memory BFGS method for large scale optimization. *Mathematical Programming*, 45(1-3) :503–528, aug 1989.
- Liu, T., Wen, W., Zhu, W., Trollor, J., Reppermund, S., Crawford, J., Jin, J. S., Luo, S., Brodaty, H., et Sachdev, P. The effects of age and sex on cortical sulci in the elderly. *NeuroImage*, 51(1) :19–27, may 2010.
- Long, X., Zhang, L., Liao, W., Jiang, C., et Qiu, B. Distinct laterality alterations distinguish mild cognitive impairment and Alzheimer's disease from healthy aging : statistical parametric mapping with high resolution MRI. *Human brain mapping*, 34(12) : 3400–10, dec 2013.
- Lotharius, J. et Brundin, P. Pathogenesis of parkinson's disease : dopamine, vesicles and α -synuclein. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(12) :932–942, dec 2002.
- Love, S., Marie, D., Roth, M., Lacoste, R., Nazarian, B., Bertello, A., Coulon, O., Anton, J.-L., et Meguerditchian, A. The average baboon brain : MRI templates and tissue probability maps from 89 individuals. *NeuroImage*, 2016.
- Lyoo, C. H., Ryu, Y. H., et Lee, M. S. Topographical distribution of cerebral cortical thinning in patients with mild Parkinson's disease without dementia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 25(4) :496–9, mar 2010.
- Lyoo, C. H., Ryu, Y. H., et Lee, M. S. Cerebral cortical areas in which thickness correlates with severity of motor deficits of Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 258(10) : 1871–6, oct 2011.
- MacDonald, D., Avis, D., et Evans, A. C. Multiple surface identification and matching in magnetic resonance images. In Robb, R. A., editor, *Proc. SPIE 2359, Visualization in Biomedical Computing*, pages 160–169. International Society for Optics and Photonics, sep 1994.
- MacDonald, D., Kabani, N., Avis, D., et Evans, a. C. Automated 3-D extraction of inner and outer surfaces of cerebral cortex from MRI. *NeuroImage*, 12(3) :340–56, sep 2000.
- Maes, F., Collignon, A., Vandermeulen, D., Marchal, G., et Suetens, P. Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE transactions on medical imaging*, 16(2) :187–98, apr 1997.

- Maingault, S., Tzourio-Mazoyer, N., Mazoyer, B., et Crivello, F. Regional correlations between cortical thickness and surface area asymmetries : A surface-based morphometry study of 250 adults. *Neuropsychologia*, mar 2016.
- Makropoulos, A., Aljabar, P., Wright, R., Hünig, B., Merchant, N., Arichi, T., Tusor, N., Hajnal, J. V., Edwards, a. D., Counsell, S. J., Rueckert, D., Hünig, B., Merchant, N., Arichi, T., Tusor, N., Hajnal, J. V., Edwards, a. D., Counsell, S. J., et Rueckert, D. Regional growth and atlasing of the developing human brain. *NeuroImage*, 125 : 456–478, 2015.
- Malandain, G., Bardinet, E., Nelissen, K., et Vanduffel, W. Fusion of autoradiographs with an MR volume using 2-D and 3-D linear transformations. *NeuroImage*, 23(1) : 111–27, sep 2004.
- Maldjian, J. A., Shively, C. A., Nader, M. A., Friedman, D. P., et Whitlow, C. T. Multi-Atlas Library for Eliminating Normalization Failures in Non-Human Primates. *Neuroinformatics*, pages 1–8, dec 2015.
- Malkova, L., Heuer, E., et Saunders, R. C. Longitudinal magnetic resonance imaging study of rhesus monkey brain development. *European Journal of Neuroscience*, 24 (11) :3204–3212, 2006.
- Mangin, J., Rivière, D., Cachia, A., Duchesnay, E., Cointepas, Y., Papadopoulos-Orfanos, D., Scifo, P., Ochiai, T., Brunelle, F., et Régis, J. A framework to study the cortical folding patterns. *NeuroImage*, 23 Suppl 1 :S129–38, jan 2004a.
- Mangin, J.-F. Entropy minimization for automatic correction of intensity nonuniformity. In *Proceedings IEEE Workshop on Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis. MMBIA-2000 (Cat. No.PR00737)*, volume 00, pages 162–169. IEEE Comput. Soc, 2000.
- Mangin, J.-F., Frouin, V., Bloch, I., Régis, J., et Lopez-Krahe, J. From 3D magnetic resonance images to structural representations of the cortex topography using topology preserving deformations. *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, 5(4) :297–318, dec 1995a.
- Mangin, J.-F., Tupin, F., Frouin, V., Bloch, I., Rougetet, R., Régis, J., et Lopez-Krahe, J. Deformable Topological Models for Segmentation of 3D Medical Images. In Bizais, Y., Barillot, C., et Di Paola, R., editors, *14th Information Processing in Med. Imaging (IPMI)*, pages 153–164, Brest, France, 1995b.
- Mangin, J. F., Rivière, D., Cachia, A., Papadopoulos-Orfanos, D., Collins, D. L., Evans, A. C., et Régis, J. Object-Based Strategy for Morphometry of the Cerebral Cortex. In *IPMI 2003*, pages 160–171. Springer Berlin Heidelberg, 2003.
- Mangin, J.-F., Poupon, F., Duchesnay, E., Rivière, D., Cachia, A., Collins, D. L., Evans, A. C., et Régis, J. Brain morphometry using 3D moment invariants. *Medical image analysis*, 8(3) :187–96, sep 2004b.

- Marques, J. P., Kober, T., Krueger, G., van der Zwaag, W., Van de Moortele, P.-F., et Gruetter, R. MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field. *NeuroImage*, 49(2) :1271–1281, jan 2010.
- Marroquin, J. L., Vemuri, B. C., Botello, S., Calderon, F., et Fernandez-Bouzas, A. An accurate and efficient bayesian method for automatic segmentation of brain MRI. *IEEE transactions on medical imaging*, 21(8) :934–45, 2002.
- Martin, R. F. et Bowden, D. M. A stereotaxic template atlas of the macaque brain for digital imaging and quantitative neuroanatomy. *NeuroImage*, 4(2) :119–50, oct 1996.
- Mattes, D., Haynor, D. R., Vesselle, H., Lewellen, T. K., et Eubank, W. PET-CT image registration in the chest using free-form deformations. *IEEE transactions on medical imaging*, 22(1) :120–8, jan 2003.
- Mayerich, D., Abbott, L., et McCormick, B. Knife-edge scanning microscopy for imaging and reconstruction of three-dimensional anatomical structures of the mouse brain. *Journal of microscopy*, 231(Pt 1) :134–43, jul 2008.
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., Woods, R., Paus, T., Simpson, G., Pike, B., Holmes, C., Collins, L., Thompson, P., MacDonald, D., Iacoboni, M., Schormann, T., Amunts, K., Palomero-Gallagher, N., Geyer, S., Parsons, L., Narr, K., Kabani, N., Le Goualher, G., Feidler, J., Smith, K., Boomsma, D., Pol, H. H., Cannon, T., Kawashima, R., et Mazoyer, B. A Four-Dimensional Probabilistic Atlas of the Human Brain. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 8(5) : 401–430, sep 2001.
- McLaren, D. G., Kosmatka, K. J., Oakes, T. R., Kroenke, C. D., Kohama, S. G., Matochik, J. A., Ingram, D. K., et Johnson, S. C. A population-average MRI-based atlas collection of the rhesus macaque. *NeuroImage*, 45(1) :52–9, mar 2009.
- Mega, M. S., Chen, S. S., Thompson, P. M., Woods, R. P., Karaca, T. J., Tiwari, A., Vinters, H. V., Small, G. W., et Toga, A. W. Mapping histology to metabolism : co-registration of stained whole-brain sections to premortem PET in Alzheimer’s disease. *NeuroImage*, 5(2) :147–53, feb 1997.
- Mestre-Francés, N., Keller, E., Calenda, A., Barelli, H., Checler, F., et Bons, N. Immunohistochemical Analysis of Cerebral Cortical and Vascular Lesions in the Primate *Microcebus murinus* Reveal Distinct Amyloid β 1–42 and β 1–40 Immunoreactivity Profiles. *Neurobiology of Disease*, 7(1) :1–8, feb 2000.
- Meyer, C. R., Moffat, B. a., Kuszpit, K. K., Bland, P. L., Mckeever, P. E., Johnson, T. D., Chenevert, T. L., Rehemtulla, A., et Ross, B. D. A methodology for registration of a histological slide and in vivo MRI volume based on optimizing mutual information. *Molecular Imaging*, 5(1) :16–23, 2006.

- Miller, A. K., Alston, R. L., et Corsellis, J. A. Variation with age in the volumes of grey and white matter in the cerebral hemispheres of man : measurements with an image analyser. *Neuropathology and applied neurobiology*, 6(2) :119–132, 1980.
- Modo, M., Mellodew, K., Cash, D., Fraser, S. E., Meade, T. J., Price, J., et Williams, S. C. Mapping transplanted stem cell migration after a stroke : a serial, in vivo magnetic resonance imaging study. *NeuroImage*, 21(1) :311–317, jan 2004.
- Moran, J. et Desimone, R. Selective attention gates visual processing in the extrastriate cortex. *Science*, 229(4715) :782–784, aug 1985.
- Mu, S., Wang, J., Zhou, G., Peng, W., He, Z., Zhao, Z., Mo, C., Qu, J., et Zhang, J. Transplantation of induced pluripotent stem cells improves functional recovery in Huntington’s disease rat model. *PloS one*, 9(7) :e101185, 2014.
- Mueller, S. G., Weiner, M. W., Thal, L. J., Petersen, R. C., Jack, C. R., Jagust, W., Trojanowski, J. Q., Toga, A. W., et Beckett, L. Ways toward an early diagnosis in Alzheimer’s disease : The Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Alzheimer’s and Dementia*, 1(1) :55–66, 2005.
- Mugler, J. P. et Brookeman, J. R. Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). *Magnetic Resonance in Medicine*, 15(1) :152–157, jul 1990.
- Narr, K. L., Bilder, R. M., Toga, A. W., Woods, R. P., Rex, D. E., Szeszko, P. R., Robinson, D., Sevy, S., Gunduz-Bruce, H., Wang, Y. P., DeLuca, H., et Thompson, P. M. Mapping cortical thickness and gray matter concentration in first episode schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 15(6) :708–719, 2005.
- Oguz, I., Styner, M., Sanchez, M., Shi, Y., et Sonka, M. LOGISMOS-B for primates : primate cortical surface reconstruction and thickness measurement. volume 73, page 941313, mar 2015.
- Oh, S. W., Harris, J. a., Ng, L., Winslow, B., Cain, N., Mihalas, S., Wang, Q., Lau, C., Kuan, L., Henry, A. M., Mortrud, M. T., Ouellette, B., Nguyen, T. N., Sorensen, S. a., Slaughterbeck, C. R., Wakeman, W., Li, Y., Feng, D., Ho, A., Nicholas, E., Hirokawa, K. E., Bohn, P., Joines, K. M., Peng, H., Hawrylycz, M. J., Phillips, J. W., Hohmann, J. G., Wahnoutka, P., Gerfen, C. R., Koch, C., Bernard, A., Dang, C., Jones, A. R., et Zeng, H. A mesoscale connectome of the mouse brain. *Nature*, 508(7495) :207–14, apr 2014.
- Oikawa, N., Kimura, N., et Yanagisawa, K. Alzheimer-type tau pathology in advanced aged nonhuman primate brains harboring substantial amyloid deposition. *Brain Research*, 1315 :137–149, 2010.
- Ojala, M. et Garriga, G. C. Permutation Tests for Studying Classifier Performance. In *2009 Ninth IEEE International Conference on Data Mining*, pages 908–913. IEEE, dec 2009.

- Ono, M., Kubik, S., et Abernathy, C. D. *Atlas of the Cerebral Sulci*, volume 1990. Thieme, 1990.
- Onos, K. D., Sukoff Rizzo, S. J., Howell, G. R., et Sasner, M. Toward more predictive genetic mouse models of Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin*, 122 :1–11, apr 2016.
- Osechinskiy, S. et Kruggel, F. Quantitative comparison of high-resolution MRI and myelin-stained histology of the human cerebral cortex. In *31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.*, volume 2009, pages 85–9, jan 2009.
- Otsu, N. A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, 9(1) :62–66, 1979.
- Otvos, L., Szendrei, G. I., Lee, V. M.-Y., et Mantsch, H. H. Human and rodent Alzheimer beta-amyloid peptides acquire distinct conformations in membrane-mimicking solvents. *European Journal of Biochemistry*, 211(1-2) :249–257, jan 1993.
- Ourselin, S., Roche, A., Prima, S., et Ayache, N. Block matching : A general framework to improve robustness of rigid registration of medical images. In *MICCAI*, volume 1935, pages 557–566, 2000.
- Ourselin, S., Roche, A., Subsol, G., Pennec, X., et Ayache, N. Reconstructing a 3D structure from serial histological sections. *Image and Vision Computing*, 19(1-2) : 25–31, jan 2001.
- Palfi, S., Condé, F., Riche, D., Brouillet, E., Dautry, C., Mittoux, V., Chibois, A., Peschanski, M., et Hantraye, P. Fetal striatal allografts reverse cognitive deficits in a primate model of Huntington disease. *Nature Medicine*, 4(8) :963–966, aug 1998.
- Patenaude, B., Smith, S. M., Kennedy, D. N., et Jenkinson, M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *NeuroImage*, 56(3) :907–22, jun 2011.
- Paxinos, G., Huang, X.-F., et Toga, A. W. *The Rhesus Monkey Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, San Diego, 2000.
- Paxinos, G., Huang, X.-F., Petrides, M., et Toga, A. W. *The Rhesus Monkey Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, San Diego, 2nd editio edition, 2008.
- Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., Michel, V., Thirion, B., Grisel, O., Blondel, M., Prettenhofer, P., Weiss, R., Dubourg, V., Vanderplas, J., Passos, A., Cournapeau, D., Brucher, M., Perrot, M., et Duchesnay, É. Scikit-learn : Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research*, 12 :2825–2830, jan 2012.

- Penttilä, J., Paillère-Martino, M. L., Martinot, J. L., Ringuenet, D., Wessa, M., Houenou, J., Gallarda, T., Bellivier, F., Galinowski, A., Bruguière, P., Pinabel, F., Leboyer, M., Olié, J. P., Duchesnay, E., Artiges, E., Mangin, J. F., et Cachia, A. Cortical folding in patients with bipolar disorder or unipolar depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 34(2) :127–135, 2009.
- Pereira, J. B., Ibarretxe-Bilbao, N., Marti, M.-J., Compta, Y., Junqué, C., Bargallo, N., et Tolosa, E. Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson’s disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. *Human brain mapping*, 33(11) :2521–34, nov 2012.
- Perrot, M., Rivière, D., et Mangin, J.-F. Cortical sulci recognition and spatial normalization. *Medical image analysis*, 15(4) :529–50, aug 2011.
- Picq, J. Aging affects executive functions and memory in mouse lemur primates. *Experimental Gerontology*, 42(3) :223–232, mar 2007.
- Picq, J.-L., Aujard, F., Volk, A., et Dhenain, M. Age-related cerebral atrophy in nonhuman primates predicts cognitive impairments. *Neurobiology of aging*, 33(6) :1096–109, jun 2012.
- Piert, M., Park, H., Khan, A., Siddiqui, J., Hussain, H., Chenevert, T., Wood, D., Johnson, T., Shah, R. B., et Meyer, C. Detection of aggressive primary prostate cancer with 11C-choline PET/CT using multimodality fusion techniques. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 50(10) :1585–93, oct 2009.
- Platt, T. L., Reeves, V. L., et Murphy, M. P. Transgenic models of Alzheimer’s disease : Better utilization of existing models through viral transgenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1832(9) :1437–1448, sep 2013.
- Podlisny, M. B., Tolan, D. R., et Selkoe, D. J. Homology of the amyloid beta protein precursor in monkey and human supports a primate model for beta amyloidosis in Alzheimer’s disease. *The American journal of pathology*, 138(6) :1423–1435, 1991.
- Potvin, O., Mouiha, A., Dieumegarde, L., et Duchesne, S. Normative data for subcortical regional volumes over the lifetime of the adult human brain. *NeuroImage*, 137 :9–20, 2016.
- Powell, M. J. D. An efficient method for finding the minimum of a function of several variables without calculating derivatives. *The Computer Journal*, 7(2) :155–162, feb 1964.
- Prima, S., Ourselin, S., et Ayache, N. Computation of the Mid-Sagittal Plane in 3D Images of the Brain. In Vernon, D., editor, *6th European Conference on Computer Vision*, pages 685–701, Dublin, Ireland, 2000. Springer Berlin Heidelberg.
- Purcell, E. M. E., Torrey, H. C., et Pound, R. V. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Physical Review*, 69(1-2) :37–38, jan 1946.

- Quallo, M. M., Price, C. J., Ueno, K., Asamizuya, T., Cheng, K., Lemon, R. N., et Iriki, A. Gray and white matter changes associated with tool-use learning in macaque monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(43) :18379–18384, oct 2009.
- Querfurth, H. W. et LaFerla, F. M. Alzheimer’s Disease. *New England Journal of Medicine*, 362(4) :329–344, jan 2010.
- Ragan, T., Kadiri, L. R., Venkataraju, K. U., Bahlmann, K., Sutin, J., Taranda, J., Arganda-Carreras, I., Kim, Y., Seung, H. S., et Osten, P. Serial two-photon tomography for automated ex vivo mouse brain imaging. *Nature methods*, 9(3) :255–8, mar 2012.
- Rametti, G., Junqué, C., Bartrés-Faz, D., Zubiaurre-Elorza, L., Catalán, R., Penadés, R., Bargalló, N., et Bernardo, M. Anterior cingulate and paracingulate sulci morphology in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 121(1-3) :66–74, aug 2010.
- Régis, J., Mangin, J., Frouin, V., Sastre, F., Peragut, J., et Samson, Y. Generic Model for the Localization of the Cerebral Cortex and Preoperative Multimodal Integration in Epilepsy Surgery. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 65(1-4) :72–80, oct 1995.
- Régis, J., Mangin, J.-F., Ochiai, T., Frouin, V., Rivière, D., Cachia, A., Tamura, M., et Samson, Y. “Sulcal Root” Generic Model : a Hypothesis to Overcome the Variability of the Human Cortex Folding Patterns. *Neurologia medico-chirurgica*, 45(1) :1–17, 2005.
- Reiner, P., Jouvent, E., Duchesnay, E., Cuingnet, R., Mangin, J.-F., et Chabriat, H. Sulcal span in Alzheimer’s disease, amnesic mild cognitive impairment, and healthy controls. *Journal of Alzheimer’s disease : JAD*, 29(3) :605–13, jan 2012.
- Renier, N., Wu, Z., Simon, D. J., Yang, J., Ariel, P., et Tessier-Lavigne, M. iDISCO : A Simple, Rapid Method to Immunolabel Large Tissue Samples for Volume Imaging. *Cell*, 159(4) :896–910, oct 2014.
- Retzius, G. *Das Menschenhirn. Studien in der makroskopischen Morphologie*. P. A. Norstedt, Stockholm, 1896.
- Reuter, M., Rosas, H. D., et Fischl, B. Highly accurate inverse consistent registration : A robust approach. *NeuroImage*, 53(4) :1181–1196, dec 2010.
- Richards, J. E., Sanchez, C., Phillips-Meek, M., et Xie, W. A database of age-appropriate average MRI templates. *NeuroImage*, 124 :1254–1259, 2015.
- Richardson, M. P., Friston, K. J., Sisodiya, S. M., Koeppe, M. J., Ashburner, J., Free, S. L., Brooks, D. J., et Duncan, J. S. Cortical grey matter and benzodiazepine receptors in malformations of cortical development. A voxel-based comparison of structural and functional imaging data. *Brain*, 120(11) :1961–1973, 1997.
- Rivière, D., Mangin, J.-F., Papadopoulos-Orfanos, D., Martinez, J.-M., Frouin, V., et Régis, J. Automatic recognition of cortical sulci of the human brain using a congregation of neural networks. *Medical Image Analysis*, 6(2) :77–92, jun 2002.

- Rivière, D., Geoffroy, D., Denghien, I., Souedet, N., et Cointepas, Y. Anatomist : a python framework for interactive 3D visualization of neuroimaging data. In *Python in Neuroscience workshop*, 2011.
- Roche, A., Malandain, G., Pennec, X., et Ayache, N. The correlation ratio as a new similarity measure for multimodal image registration. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention — MICCAI'98*, volume 1496, pages 1115–1124, Cambridge, MA, USA, 1998.
- Roelfsema, P. R. et Treue, S. Basic Neuroscience Research with Nonhuman Primates : A Small but Indispensable Component of Biomedical Research. *Neuron*, 82(6) :1200–1204, jun 2014.
- Rogers, J., Kochunov, P., Lancaster, J., Shelledy, W., Glahn, D., Blangero, J., et Fox, P. Heritability of brain volume, surface area and shape : an MRI study in an extended pedigree of baboons. *Human brain mapping*, 28(6) :576–83, jul 2007.
- Rogers, J., Kochunov, P., Zilles, K., Shelledy, W., Lancaster, J., Thompson, P., Duggirala, R., Blangero, J., Fox, P. T., et Glahn, D. C. On the genetic architecture of cortical folding and brain volume in primates. *NeuroImage*, 53(3) :1103–8, nov 2010.
- Rohlfing, T., Brandt, R., Menzel, R., et Maurer, C. R. Evaluation of atlas selection strategies for atlas-based image segmentation with application to confocal microscopy images of bee brains. *NeuroImage*, 21(4) :1428–1442, 2004.
- Rohlfing, T., Kroenke, C. D., Sullivan, E. V., Dubach, M. F., Bowden, D. M., Grant, K. a., et Pfefferbaum, A. The INIA19 Template and NeuroMaps Atlas for Primate Brain Image Parcellation and Spatial Normalization. *Frontiers in neuroinformatics*, 6 (December) :27, jan 2012.
- Rosas, H. D., Liu, A. K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R. J., Salat, D. H., van der Kouwe, A., Jenkins, B. G., Dale, A. M., et Fischl, B. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, 58(5) :695–701, mar 2002.
- Rosas, H. D., Hevelone, N. D., Zaleta, a. K., Greve, D. N., Salat, D. H., et Fischl, B. Regional cortical thinning in preclinical Huntington disease and its relationship to cognition. *Neurology*, 65(figure 2) :745–747, 2005.
- Rosas, H. D., Salat, D. H., Lee, S. Y., Zaleta, A. K., Pappu, V., Fischl, B., Greve, D., Hevelone, N., et Hersch, S. M. Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease : complexity and heterogeneity. *Brain : a journal of neurology*, 131(Pt 4) :1057–68, apr 2008.
- Rosen, R. F., Farberg, A. S., Gearing, M., Dooyema, J., M. Long, P., Anderson, D. C., Davis-Turak, J., Coppola, G., Geschwind, D. H., Paré, J.-F., Duong, T. Q., Hopkins, W. D., Preuss, T. M., et Walker, L. C. Tauopathy with paired helical filaments in an aged chimpanzee. *The Journal of Comparative Neurology*, 509(3) :259–270, jul 2008.

- Ross, C. A. et Akimov, S. S. Human-induced pluripotent stem cells : potential for neurodegenerative diseases. *Human Molecular Genetics*, 23(R1) :R17–R26, sep 2014.
- Rousseau, F., Kim, K., Studholme, C., Koob, M., et Dietemann, J. L. On super-resolution for fetal brain MRI. *Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 13 :355–362, 2010.
- Royackkers, N., Desvignes, M., Fawal, H., et Revenu, M. Detection and Statistical Analysis of Human Cortical Sulci. *NeuroImage*, 10(6) :625–641, dec 1999.
- Ruan, S., Jaggi, C., Xue, J., Fadili, J., et Bloyet, D. Brain tissue classification of magnetic resonance images using partial volume modeling. *IEEE transactions on medical imaging*, 19(12) :1179–87, 2000.
- Rueckert, D., Sonoda, L. I., Hayes, C., Hill, D. L., Leach, M. O., et Hawkes, D. J. Nonrigid registration using free-form deformations : application to breast MR images. *IEEE transactions on medical imaging*, 18(8) :712–21, aug 1999.
- Saleem, K. S. et Logothetis, N. K. *A combined MRI and histology atlas of the rhesus monkey brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press, 2012.
- Salloway, S., Sperling, R., Fox, N. C., Blennow, K., Klunk, W., Raskind, M., Sabbagh, M., Honig, L. S., Porsteinsson, A. P., Ferris, S., Reichert, M., Ketter, N., Nejadnik, B., Guenzler, V., Miloslavsky, M., Wang, D., Lu, Y., Lull, J., Tudor, I. C., Liu, E., Grundman, M., Yuen, E., Black, R., et Brashear, H. R. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer’s disease. *The New England journal of medicine*, 370(4) :322–33, 2014.
- Sani, S., Traul, D., Klink, A., Niaraki, N., Gonzalo-Ruiz, A., Wu, C.-K., et Geula, C. Distribution, progression and chemical composition of cortical amyloid-beta deposits in aged rhesus monkeys : similarities to the human. *Acta neuropathologica*, 105(2) :145–56, feb 2003.
- Sastre-Janer, F. A., Régis, J., Belin, P., Mangin, J.-F., Dormont, D., Masure, M.-C., Remy, P., Frouin, V., et Samson, Y. Three-dimensional reconstruction of the human central sulcus reveals a morphological correlate of the hand area. *Cerebral Cortex*, 8(7) :641–647, oct 1998.
- Sawiak, S. J., Picq, J.-L., et Dhenain, M. Voxel-based morphometry analyses of in vivo MRI in the aging mouse lemur primate. *Frontiers in aging neuroscience*, 6(April) :82, jan 2014.
- Schurr, P. H. et Merrington, W. R. The Horsley–Clarke stereotaxic apparatus. *British Journal of Surgery*, 65(1) :33–36, jan 1978.

- Scott, J. a., Grayson, D., Fletcher, E., Lee, A., Bauman, M. D., Schumann, C. M., Buonocore, M. H., et Amaral, D. G. Longitudinal analysis of the developing rhesus monkey brain using magnetic resonance imaging : birth to adulthood. *Brain Structure and Function*, 2015.
- Seiger, R., Hahn, A., Hummer, A., Kranz, G. S., Ganger, S., Küblböck, M., Kraus, C., Sladky, R., Kasper, S., Windischberger, C., et Lanzenberger, R. Voxel-based morphometry at ultra-high fields. A comparison of 7T and 3T MRI data. *NeuroImage*, 113 : 207–216, mar 2015.
- Sengupta, P. et Samuel, A. D. Caenorhabditis elegans : a model system for systems neuroscience. *Current Opinion in Neurobiology*, 19(6) :637–643, dec 2009.
- Serag, A., Aljabar, P., Ball, G., Counsell, S. J., Boardman, J. P., Rutherford, M. A., Edwards, A. D., Hajnal, J. V., et Rueckert, D. Construction of a consistent high-definition spatio-temporal atlas of the developing brain using adaptive kernel regression. *NeuroImage*, 59(3) :2255–2265, 2012.
- Shanno, D. F. Conditioning of quasi-Newton methods for function minimization. *Mathematics of Computation*, 24(111) :647–647, sep 1970.
- Shanta, T. R., Manocha, S. L., et Bourne, G. H. *A Stereotaxic Atlas of the Java Monkey Brain (Macaca irus)*. S. Karger, Basel, New York, 1968.
- Shattuck, D. W., Sandor-Leahy, S. R., Schaper, K. a., Rottenberg, D. a., et Leahy, R. M. Magnetic resonance image tissue classification using a partial volume model. *NeuroImage*, 13(5) :856–876, 2001.
- Smith, G. E. A New Topographical Survey of the Human Cerebral Cortex, being an Account of the Distribution of the Anatomically Distinct Cortical Areas and their Relationship to the Cerebral Sulci. *Journal of anatomy and physiology*, 41(Pt 4) : 237–54, jul 1907.
- Smith, S. M. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17(3) : 143–155, 2002.
- Sofroniew, M. V. et Vinters, H. V. Astrocytes : biology and pathology. *Acta Neuropathologica*, 119(1) :7–35, jan 2010.
- Sowell, E. R., Sowell, E. R., Thompson, P. M., Thompson, P. M., Holmes, C. J., Holmes, C. J., Batth, R., Batth, R., Jernigan, T. L., Jernigan, T. L., Toga, a. W., et Toga, a. W. Localizing age-related changes in brain structure between childhood and adolescence using statistical parametric mapping. *NeuroImage*, 9(6 Pt 1) :587–97, 1999.
- Sowell, E. R., Peterson, B. S., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., et Toga, A. W. Mapping cortical change across the human life span. *Nature Neuroscience*, 6(3) :309–315, 2003.

- Stille, M., Smith, E. J., Crum, W. R., et Modo, M. 3D reconstruction of 2D fluorescence histology images and registration with in vivo MR images : application in a rodent stroke model. *Journal of neuroscience methods*, 219(1) :27–40, sep 2013.
- Stoner, E. R., May, G. A., Kalcic, M. T., et T, K. M. Evaluation of Multiband, Multitemporal, and Transformed Landsat MSS Data for Land Cover Area Estimation. Technical report, NASA, 1981.
- Studholme, C., Hill, D., et Hawkes, D. An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. *Pattern Recognition*, 32(1) :71–86, jan 1999.
- Styner, M., Knickmeyer, R., Joshi, S., Coe, C., Short, S. J., et Gilmore, J. Automatic brain segmentation in rhesus monkeys. In Pluim, J. P. W. et Reinhardt, J. M., editors, *Proc. SPIE 6512, Medical Imaging 2007 : Image Processing*, pages 65122L–65122L–8, mar 2007.
- Susaki, E. a., Tainaka, K., Perrin, D., Kishino, F., Tawara, T., Watanabe, T. M., Yokoyama, C., Onoe, H., Eguchi, M., Yamaguchi, S., Abe, T., Kiyonari, H., Shimizu, Y., Miyawaki, A., Yokota, H., et Ueda, H. R. Whole-brain imaging with single-cell resolution using chemical cocktails and computational analysis. *Cell*, 157(3) :726–39, apr 2014.
- Szabó, C. Á. et Salinas, F. S. Voxel-based morphometry in epileptic baboons : Parallels to human juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Research*, 124 :34–39, aug 2016.
- Szabo, J. et Cowan, W. M. A stereotaxic atlas of the brain of the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *The Journal of Comparative Neurology*, 222(2) :265–300, jan 1984.
- Takahashi, K. et Yamanaka, S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell*, 126(4) :663–676, aug 2006.
- Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., et Yamanaka, S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell*, 131(5) :861–872, nov 2007.
- Talairach, J. et Szikla, G. *L'Exploration Stéréotaxique du Télencéphale*. Masson, Paris, 1967.
- Talairach, J. et Szikla, G. Application of Stereotactic Concepts to the Surgery of Epilepsy. pages 35–54. Springer Vienna, 1980.
- Talairach, J. et Tournoux, P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Thieme, New York, 1988.
- Talairach, J., David, M., et Tournoux, P. *Atlas d'anatomie stéréotaxique*. Masson, Paris, 1957.

- Tau, G. Z. et Peterson, B. S. Normal Development of Brain Circuits. *Neuropsychopharmacology*, 35(1) :147–168, jan 2010.
- Thévenaz, P. et Unser, M. Optimization of mutual information for multiresolution image registration. *IEEE transactions on image processing : a publication of the IEEE Signal Processing Society*, 9(12) :2083–99, jan 2000.
- Thevenaz, P., Ruttimann, U., et Unser, M. Iterative multi-scale registration without landmarks. In *Proceedings., International Conference on Image Processing*, volume 3, pages 228–231. IEEE Comput. Soc. Press, 1995.
- Thirion, J.-P. Image matching as a diffusion process : an analogy with Maxwell’s demons. *Medical Image Analysis*, 2(3) :243–260, sep 1998.
- Thompson, P. M., Mega, M. S., Woods, R. P., Zoumalan, C. I., Lindshield, C. J., Blanton, R. E., Moussai, J., Holmes, C. J., Cummings, J. L., et Toga, A. W. Cortical Change in Alzheimer’s Disease Detected with a Disease-specific Population-based Brain Atlas. *Cerebral Cortex*, 11(1) :1–16, jan 2001.
- Toga, A. W. et Thompson, P. M. Mapping brain asymmetry. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(1) :37–48, jan 2003.
- Toro, R. et Burnod, Y. Geometric atlas : modeling the cortex as an organized surface. *NeuroImage*, 20(3) :1468–1484, 2003.
- Unser, M., Aldroubi, A., et Eden, M. B-spline signal processing. I. Theory. In *IEEE Transactions on Signal Processing*, volume 41, pages 821–833, 1993a.
- Unser, M., Aldroubi, A., et Eden, M. B-spline signal processing. II. Efficiency design and applications. In *IEEE Transactions on Signal Processing*, volume 41, pages 834–848, 1993b.
- Unser, M. A., Aldroubi, A., et Gerfen, C. R. Multiresolution image registration procedure using spline pyramids. In Laine, A. F., editor, *SPIE’s 1993 International Symposium on Optics, Imaging, and Instrumentation*, pages 160–170, San Diego, CA, United States, nov 1993c. International Society for Optics and Photonics.
- Van de Moortele, P.-F., Auerbach, E. J., Olman, C., Yacoub, E., Uğurbil, K., et Moeller, S. T1 weighted brain images at 7 Tesla unbiased for Proton Density, T2* contrast and RF coil receive B1 sensitivity with simultaneous vessel visualization. *NeuroImage*, 46 (2) :432–446, jun 2009.
- van Engelen, A., Niessen, W. J., Klein, S., Groen, H. C., Verhagen, H. J. M., Wentzel, J. J., van der Lugt, A., et de Bruijne, M. Supervised in-vivo plaque characterization incorporating class label uncertainty. In *2012 9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, pages 246–249. IEEE, may 2012.

- Van Essen, D. C., Drury, H. A., Joshi, S., et Miller, M. I. Functional and structural mapping of human cerebral cortex : solutions are in the surfaces. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3) :788–95., feb 1998.
- Van Leemput, K., Maes, F., Vandermeulen, D., et Suetens, P. Automatic segmentation of brain tissues and MR bias field correction using a digital brain atlas. In Wells, W. M., Colchester, A., et Delp, S., editors, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 1222–1229, Cambridge, MA, USA, 1998.
- Van Leemput, K., Maes, F., Vandermeulen, D., et Suetens, P. Automated model-based tissue classification of MR images of the brain. *IEEE transactions on medical imaging*, 18(10) :897–908, oct 1999.
- Van Leemput, K., Maes, F., Vandermeulen, D., et Suetens, P. A unifying framework for partial volume segmentation of brain MR images. *IEEE transactions on medical imaging*, 22(1) :105–19, 2003.
- Van Leemput, K., Bakkour, A., Benner, T., Wiggins, G., Wald, L. L., Augustinack, J., Dickerson, B. C., Golland, P., et Fischl, B. Automated segmentation of hippocampal subfields from ultra-high resolution in vivo MRI. *Hippocampus*, 19(6) :549–557, 2009.
- Vandekar, S. N., Shinohara, R. T., Raznahan, A., Roalf, D. R., Ross, M., DeLeo, N., Ruparel, K., Verma, R., Wolf, D. H., Gur, R. C., Gur, R. E., et Satterthwaite, T. D. Topologically Dissociable Patterns of Development of the Human Cerebral Cortex. *Journal of Neuroscience*, 35(2) :599–609, jan 2015.
- Vandenberghe, M. E. *3D whole-brain quantitative histopathology : methodology and applications in mouse models of Alzheimer’s disease*. PhD thesis, Université Pierre et Marie Curie, 2015.
- Vandenberghe, M. E., Hérard, A.-S., Souedet, N., Sadouni, E., Santin, M. D., Briet, D., Carré, D., Schulz, J., Hantraye, P., Chabrier, P.-E., Rooney, T., Debeir, T., Blanchard, V., Pradier, L., Dhenain, M., et Delzescaux, T. High-throughput 3D whole-brain quantitative histopathology in rodents. *Scientific Reports*, 6(January 2015) :20958, feb 2016.
- Vandenberghe, M. E. M., Balbastre, Y., Souedet, N., Herard, A.-S. A.-S., Dhenain, M., Frouin, F., et Delzescaux, T. Robust supervised segmentation of neuropathology whole-slide microscopy images. In *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, volume 2015-Novem, pages 3851–3854. IEEE, aug 2015.
- Vannier, M., Speidel, C., Rickman, D., Schertz, L., Baker, L., Hildebolt, C., Offutt, C., Balko, J., Butterfield, R., et Gado, M. Validation of magnetic resonance imaging (MRI) multispectral tissue classification. In *[1988 Proceedings] 9th International Conference on Pattern Recognition*, volume 2, pages 1182–1186. IEEE Comput. Soc. Press, 1988.

- Vannier, M. W., Pilgram, T. K., Speidel, C. M., Neumann, L. R., Rickman, D. L., et Schertz, L. D. Validation of Magnetic Resonance Imaging (MRI) multispectral tissue classification. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 15(4) :217–223, jul 1991.
- Vercauteren, T., Pennec, X., Perchant, A., et Ayache, N. Diffeomorphic demons : Efficient non-parametric image registration. *NeuroImage*, 45(1) :S61–S72, mar 2009.
- Vesalii, A. *De humani corporis fabrica libri septem*. Baisileae, Bruxelles, ex officin edition, 1543.
- Vicq d’Azyr, F. *Traité d’anatomie et de physiologie, avec des planches colorées représentant au naturel les divers organes de l’homme et des animaux*. François Didot l’aîné, Paris, 1786.
- Viola, P. et Wells, W.M., I. Alignment by maximization of mutual information. *Proceedings of IEEE International Conference on Computer Vision*, 24(2) :16–23, 1995.
- Visser, E., Keuken, M. C., Douaud, G., Gaura, V., Bachoud-Levi, A.-C., Remy, P., Forstmann, B. U., et Jenkinson, M. Automatic segmentation of the striatum and globus pallidus using MIST : Multimodal image segmentation tool. *NeuroImage*, 125 :479–497, oct 2015.
- von Economo, C. F. et Koskinas, G. N. *Die cytoarchitektonik der hirnrinde des erwachsenen menschen*. J. Springer, Wien und Berlin, 1925.
- Wagstyl, K., Ronan, L., Goodyer, I. M., et Fletcher, P. C. Cortical thickness gradients in structural hierarchies. *NeuroImage*, 111 :241–250, may 2015.
- Warfield, S. K., Zou, K. H., et Wells, W. M. Simultaneous truth and performance level estimation (STAPLE) : An algorithm for the validation of image segmentation. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 23(7) :903–921, 2004.
- Wehling, M. Predictivity Classification of Biomarkers and Scores. In *Principles of Translational Science in Medicine*, chapter 3.4, pages 151–154. Elsevier, 2015.
- Wells, W. M., Grimson, W. E. L., Kikinis, R., Jolesz, F. A., Wells III, W. M., Grimson, W. E. L., Kikinis, R., et Jolesz, F. A. Statistical intensity correction and segmentation of MRI data. In Robb, R. A., editor, *Proc. SPIE 2359, Visualization in Biomedical Computing*, pages 13–24, Rochester, MN, USA, sep 1994.
- Wells, W. M., Grimson, W. E. L., Kikinis, R., et Jolesz, F. A. Adaptive segmentation of MRI data. *IEEE transactions on medical imaging*, 15(4) :429–42, 1996.
- White, T., Andreasen, N. C., Nopoulos, P., et Magnotta, V. Gyrification abnormalities in childhood- and adolescent-onset schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 54(4) :418–426, 2003.

- Willette, A., Bendlin, B., McLaren, D., Canu, E., Kastman, E., Kosmatka, K., Xu, G., Field, A., Alexander, A., Colman, R., Weindruch, R., Coe, C., et Johnson, S. Age-related changes in neural volume and microstructure associated with interleukin-6 are ameliorated by a calorie-restricted diet in old rhesus monkeys. *NeuroImage*, 51(3) : 987–994, jul 2010.
- Willis, T. *Cerebri anatome : cui accessit nervorum descriptio et usus*. typis Ja. Flesher, impensis Jo. Martyn & Ja. Allestry apud insigne Campanae in Coemeterio D. Pauli, London, 1664.
- Wisco, J. J., Killiany, R. J., Guttman, C. R. G., Warfield, S. K., Moss, M. B., et Rosene, D. L. An MRI study of age-related white and gray matter volume changes in the rhesus monkey. *Neurobiology of aging*, 29(10) :1563–75, oct 2008.
- Woermann, F. G., Free, S. L., Koeppe, M. J., Sisodiya, S. M., et Duncan, J. S. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain*, 122(11) :2101–2107, 1999.
- Wolfe, P. Convergence Conditions for Ascent Methods. *SIAM Review*, 11(2) :226–235, apr 1969.
- Wolfe, P. Convergence Conditions for Ascent Methods. II : Some Corrections. *SIAM Review*, 13(2) :185–188, apr 1971.
- Woods, R. P., Mazziotta, J. C., et Cherry, S. R. MRI-PET registration with automated algorithm. *Journal of computer assisted tomography*, 17(4) :536–46, may 1993.
- Woods, R. P., Fears, S. C., Jorgensen, M. J., Fairbanks, L. A., Toga, A. W., et Freimer, N. B. A web-based brain atlas of the vervet monkey, *Chlorocebus aethiops*. *NeuroImage*, 54(3) :1872–80, feb 2011.
- Wright, I. C., McGuire, P. K., Poline, J. B., Travere, J. M., Murray, R. M., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., et Friston, K. J. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *NeuroImage*, 2(4) :244–52, dec 1995.
- Young, J., Shi, Y., Niethammer, M., Grauer, M., Coe, C., Lubach, G., Davis, B., Knickmeyer, R., et Alexander, A. The UNC-Wisconsin Neurodevelopment Rhesus Macaque Database, 2016.
- Yu, J., Vodyanik, M. A., Smuga-Otto, K., Antosiewicz-Bourget, J., Frane, J. L., Tian, S., Nie, J., Jonsdottir, G. A., Ruotti, V., Stewart, R., Slukvin, I. I., et Thomson, J. A. Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells. *Science*, 318 (5858) :1917–1920, dec 2007.
- Yushkevich, P. a., Wang, H., Pluta, J., Das, S. R., Craige, C., Avants, B. B., Weiner, M. W., et Mueller, S. Nearly automatic segmentation of hippocampal subfields in vivo focal T2-weighted MRI. *NeuroImage*, 53(4) :1208–1224, 2010.

- Zeng, X., Staib, L. H., Schultz, R. T., et Duncan, J. S. Segmentation and measurement of the cortex from 3-D MR images using coupled-surfaces propagation. *IEEE transactions on medical imaging*, 18(10) :927–937, 1999.
- Zhang, W. I., Röhse, H., Rizzoli, S. O., et Opazo, F. Fluorescent in situ hybridization of synaptic proteins imaged with super-resolution STED microscopy. *Microscopy Research and Technique*, 77(7) :517–527, jul 2014.
- Zhang, Y., Brady, M., et Smith, S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE transactions on medical imaging*, 20(1) :45–57, jan 2001.
- Zhou, Y., Thompson, P. M., et Toga, A. W. Extracting and Representing the Cortical Sulci. *IEEE computer graphics and applications*, 19(3) :49–55, may 1999.
- Zilles, K., Schleicher, A., Langemann, C., Amunts, K., Morosan, P., Palomero-Gallagher, N., Schormann, T., Mohlberg, H., Bürgel, U., Steinmetz, H., Schlaug, G., et Roland, P. E. Quantitative analysis of sulci in the human cerebral cortex : Development, regional heterogeneity, gender difference, asymmetry, intersubject variability and cortical architecture. *Human Brain Mapping*, 5(4) :218–221, 1997.
- Zilles, K., Palomero-Gallagher, N., et Amunts, K. Development of cortical folding during evolution and ontogeny. *Trends in neurosciences*, 36(5) :275–84, may 2013.

Titre : Développement et validation d'outils pour l'analyse morphologique du cerveau de Macaque

Mots clés : analyse d'images, cerveau, primate non-humain, sillons, segmentation, atlas

Résumé : La compréhension des mécanismes impliqués dans les maladies neurodégénératives ou développementales ainsi que la mise en place de nouvelles approches thérapeutiques reposent sur l'utilisation de modèles expérimentaux pertinents et de techniques d'imagerie adaptées. Dans ce contexte, l'IRM est un outil de choix pour l'exploration anatomique *in vivo* dans la mesure où elle permet d'effectuer un suivi longitudinal. Le succès translationnel des thérapies du laboratoire au patient repose sur une bonne caractérisation des modèles et une continuité des biomarqueurs utilisés. Or, si l'IRM est disponible en préclinique et en clinique, les outils d'analyse sont peu « génériques ». Au cours de cette thèse, en s'inspirant des travaux menés chez l'Homme, nous avons développé et validé des outils automatiques de segmentation des structures neuroanatomiques chez

le Macaque. La méthode proposée repose sur la mise en registre avec l'IRM du sujet d'un atlas digital probabiliste suivie de l'optimisation d'un modèle statistique par mélange de gaussiennes et champs aléatoires de Markov. Elle a été validée chez un ensemble de sujets sains adultes puis mise en application dans le contexte du développement néonatal normal du cerveau. Afin de poser les bases d'une évaluation permettant une comparaison des biomarqueurs IRM avec les biomarqueurs *post mortem* de référence, nous avons également mis au point une chaîne de traitement permettant la reconstruction 3D de volumes histologiques du cerveau de Macaque et l'avons appliqué à la caractérisation du contraste IRM au cours d'une greffe de cellules souches après lésion excitotoxique.

Title: Morphometry analysis tools for the Macaque brain: development and validation

Keywords: image analysis, brain, non-human primate, sulci, segmentation, atlas

Abstract: Understanding the mechanisms involved in neurodegenerative or developmental diseases and designing new therapeutic approaches are based on the use of relevant experimental models as well as appropriate imaging techniques. In this context, MRI is a prominent tool for *in vivo* investigation as it allows for longitudinal follow-up. Successful translation from bench to bedside calls for well-characterized models as well as transferable biomarkers. Yet, despite the existence of both clinical and preclinical scanners, analysis tools are hardly translational. In this work, inspired by standards developed in Humans, we've built and validated

tools for the automated segmentation of neuroanatomical structures in the Macaque. This method is based on the registration of a digital probabilistic atlas followed by the fitting of a statistical model consisting of a gaussian mixture and Markov random fields. It was first validated in healthy adults and then applied to the study of neonatal brain development. Furthermore, to pave the way for comparisons with gold standard *post mortem* biomarkers, we developed a pipeline for the automated 3D reconstruction of Macaque brain histological volumes that we applied to the characterization of MRI contrast in a stem-cell graft following an excitotoxic lesion.

