

N° d'ordre : 601



THÈSE

présentée pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université de Strasbourg

École Doctorale : Mathématiques, Sciences de l'Information et de l'Ingénieur
Spécialité : Traitement d'images et vision par ordinateur

Détection automatique de changements en IRM de diffusion : Application à la sclérose en plaques

Soutenance prévue
le 08/07/2010
par

Hervé BOISGONTIER

Membres du jury :

M. Grégoire	MALANDAIN	Rapporteur	INRIA, Sophia Antipolis
M. Didier	WOLF	Rapporteur	CRAN, Nancy
M. Lucien	RUMBACH	Président	CHU Minjoz, Besançon
M. Vincent	NOBLET	Examineur	LSIIT, Strasbourg
M. Jean-Paul	ARMSPACH	Directeur de thèse	LINC, Strasbourg
M. Fabrice	HEITZ	Directeur de thèse	LSIIT, Strasbourg

Équipes d'accueil :

Laboratoire des Sciences de l'Image,
de l'Informatique et de la Télédétection
UMR Uds-CNRS 7005

Laboratoire d'Imagerie
et de Neurosciences Cognitives
FRE Uds-CNRS 3289

Remerciements

Ce travail a été rendu possible grâce à certaines personnes que je tiens à remercier chaleureusement. Je tiens tout d'abord à exprimer ma reconnaissance à Monsieur Grégoire Malandain, Directeur de recherche à l'Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique (INRIA) de Sophia Antipolis et à Monsieur Didier Wolf, Professeur au Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), d'avoir accepté de rapporter ce travail de thèse.

Mes remerciements vont également à Monsieur Lucien Rumbach, Professeur au CHU de Besançon, Chef du service de neurologie, pour avoir présidé mon jury de thèse. Je lui suis aussi reconnaissant pour sa gentillesse et l'aide apportée à propos des questions médicales.

Je n'oublie pas non plus le travail de mes directeurs de thèse, Fabrice Heitz, Professeur au Laboratoire des Sciences de l'Image, de l'Informatique et de la Télédétection (LSIIT), et Jean-Paul Armspach, Ingénieur de Recherche HDR au Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives (LINC). Leurs compétences scientifiques complémentaires ont permis un bon encadrement de cette thèse.

Un énorme merci à Vincent Noblet, Ingénieur de Recherche au LSIIT, qui a encadré et guidé ce travail de thèse. Je tiens à le remercier pour le temps qu'il m'a consacré, ses bons conseils et l'aide qu'il m'a apporté lors des difficultés rencontrées.

Je remercie vivement l'Association pour la Recherche sur la Sclérose En Plaques (ARSEP) et la Région Alsace pour avoir financé ces travaux de doctorat.

Cette thèse a été menée en étroite collaboration entre deux laboratoires, le LSIIT et le LINC. Un grand merci à Fabrice Heitz, Directeur du LSIIT et à Christian Kelche, Directeur du LINC, pour m'avoir accueilli au sein de leur laboratoire respectif. Je remercie particulièrement Christian Kelche pour son écoute lors de mon mandat de représentant des doctorants.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude aux personnes m'ayant permis d'améliorer la qualité de ce mémoire : mon encadrant et mes directeurs de thèse, Lucien Rumbach ainsi que celles ayant eu le courage d'en corriger les fautes et les coquilles : Claire et « Beau-Papa ».

Un grand merci à l'ensemble des personnes que j'ai pu côtoyer dans mes laboratoires : les chercheurs (en particulier, les jeunes permanents : Vincent N., Sylvain, François, Vincent M., Julien, Étienne et Nicolas), les personnels administratifs et techniques (Frédérique, Simone, Nathalie, Catherine, Sylvie et Jeanine), les doctorants (Matthieu, Christelle, Stéphanie, Félix, Bessem, Antoine, Franklin, Farouk,

Swati, Slim, Mériam, Steven, Benjamin, Benoît, Akram, Kess, Rasata, Wissam et Giorgos), les contractuels (Eustache, Nicolas, Marine, Christophe, Gilberto, François-Xavier et Stan) et les stagiaires.

Je voudrais également saluer mes collègues de l'IUT Robert Schuman où j'ai enseigné pendant quatre ans, en particulier Raymond Schneider, Francine Meyer, Jean Martin, Pascal Divoux, Agnès Braud, Franco Zaroli, Nicolas Lachiche, Joseph Roller, Julien Haristoy, Christiane Avenel et Sébastien Faber.

Enfin, je n'oublie pas non plus mes amis et ma famille. Je remercie nos amis qui nous ont accueillis à Sélestat ainsi que notre famille et nos amis de « France de l'intérieur » qui sont venus nous rendre visite. Et j'ai gardé la place de choix (en dernier dans la liste : « la place du chef » comme dirait l'un de mes directeurs de thèse) pour mon épouse Claire qui a su être à mon écoute, m'encourager et m'accompagner tout au long de cette thèse.

Table des matières

Remerciements	3
Abréviations utilisées	9
Introduction générale	11
I Contexte	15
Introduction	17
1 La sclérose en plaques	19
1.1 Anatomie cérébrale	19
1.1.1 Structure du système nerveux central	19
1.1.2 Les cellules composant le système nerveux central	21
1.2 La sclérose en plaques	24
1.2.1 Déclenchement de la maladie	24
1.2.2 Mécanismes de la maladie	24
1.2.3 Symptômes et diagnostic	25
1.2.4 Les différentes formes de sclérose en plaques	28
1.2.5 Évaluation du handicap des patients	28
1.2.6 Les traitements	29
1.2.7 Les axes de recherche sur la sclérose en plaques	29
1.3 Conclusion	31
2 L'imagerie par résonance magnétique de diffusion	33
2.1 L'imagerie par résonance magnétique	33
2.1.1 Principe de la RMN	34
2.1.2 Formation des images	37
2.2 IRM de diffusion	38
2.2.1 La diffusion dans les différents tissus du cerveau	38
2.2.2 Acquisition des images	39
2.2.3 Artefacts en IRM de diffusion	40
2.3 Tenseur de diffusion	42
2.3.1 Le modèle du tenseur de diffusion	42
2.3.2 Les indices scalaires issus du tenseur de diffusion	43

2.4	Autres modélisations de la diffusion	44
2.5	La tractographie	45
2.6	Conclusion	45
3	État de l'art : détection de changements dans des séquences temporelles d'images	47
3.1	La détection de changements dans des séquences temporelles d'images	47
3.1.1	Formalisation du problème	47
3.1.2	Applications utilisant la détection de changements et problématiques associées	49
3.1.3	Les prétraitements et les artefacts à prendre en compte	52
3.1.4	Méthodes de détection de changements	55
3.2	Détection de changements en IRM de diffusion	57
3.2.1	Études cliniques de suivi de patients sclérose en plaques	57
3.2.2	Méthode de détection automatique de changements	61
3.3	Conclusion	65
	Conclusion partielle	67
	II Méthodes	69
	Introduction	71
4	Cadre général de détection : prétraitements et outils	73
4.1	Chaîne de traitements	73
4.2	Corrections des distorsions géométriques	73
4.3	Extraction du cerveau	74
4.4	Mise en correspondance spatiale	75
4.4.1	Estimation de la transformation	75
4.4.2	Réorientation de la diffusion	76
4.5	La prise en compte du voisinage spatial	77
4.6	Les tests statistiques	78
4.6.1	Le test d'hypothèses	78
4.6.2	Les types d'erreurs possibles	78
4.6.3	Les p -valeurs	79
4.6.4	Les tests utilisés	80
4.7	Conclusion	81
5	Détection sur les images d'indice	83
5.1	Méthode de détection de changements sur des images d'IRM conventionnelle	83
5.2	Caractérisation du bruit dans les indices issus de l'IRM de diffusion	84
5.2.1	Hypothèses sur la nature du bruit	84
5.2.2	L'estimation de la variance du bruit	87
5.3	La méthode	89
5.3.1	Le calcul du GLRT	89
5.3.2	La prise en compte du voisinage spatial	90
5.4	Conclusion	91

6	Détection sur le tenseur de diffusion	93
6.1	Introduction	93
6.2	Le tenseur	93
6.3	L'inadéquation des données par rapport au modèle	94
6.4	Prise en compte du voisinage	96
6.5	Conclusion	96
7	Détection sur les images de diffusion apparente	97
7.1	La prise en compte du voisinage	97
7.2	La détection statistique de changements entre des images de CDA	98
7.2.1	Le <i>t</i> -test de Student indépendant	98
7.2.2	Les tests appariés	99
7.3	Conclusion	101
	Conclusion partielle	103
III	Validation et résultats	105
	Introduction	107
8	Cadre de validation	109
8.1	Simulations	109
8.1.1	Simulation de lésions de sclérose en plaques en IRM de diffusion	109
8.1.2	Méthode de simulation d'apparition de lésions	110
8.1.3	Simulation de l'augmentation de la diffusion radiale	111
8.1.4	Simulation de l'augmentation de la diffusion moyenne	113
8.1.5	Simulation de diminution de la diffusion longitudinale	114
8.1.6	Simulation de modification d'orientation de la diffusion	114
8.2	Base de patients atteints de sclérose en plaques	114
8.2.1	Base de patients de Besançon	115
8.2.2	Base de patients de Strasbourg	115
8.3	Conclusion	117
9	Résultats	119
9.1	Critères d'évaluation	119
9.1.1	La sensibilité et la spécificité	119
9.1.2	Les courbes COR	120
9.2	Résultats sur données simulées	121
9.2.1	Les résultats sur données simulées à partir d'une seule acquisition	121
9.2.2	Les résultats sur données simulées à partir de deux acquisitions	133
9.3	Résultats sur une base de patients	137
	Conclusion partielle	145
	Conclusion générale et perspectives	147

Bibliographie	149
Annexes	155
A La cotation du handicap de patients atteints de SEP	157
A.1 Les scores fonctionnels	157
A.2 Les scores EDSS	160
B Liste des publications	163

Abréviations utilisées

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
BET :	Brain Extraction Tool
CDA :	Coefficient de Diffusion Apparente
COR :	Caractéristiques Opérationnelles des Récepteurs
ddp :	densité de probabilité
ddl :	degrés de liberté
DM :	Diffusion Moyenne
DSI :	Diffusion Spectrum Imaging
EDSS :	Expanded Disability Status Scale
EPI :	Echo Planar Imaging
FA :	Fraction d'Anisotropie
FID :	Free Induction Decay : signal de précession libre
FLAIR :	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FS :	Finite Strain
GE :	General Electric
GLRT :	Generalized Likelihood Ratio Test
HARDI :	High Angular Resolution Diffusion Imaging
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire
IRMf :	IRM fonctionnelle
LCR :	Liquide Céphalo-Rachidien
MBAN :	Matière Blanche en Apparence Normale
PPD :	Preservation of Principal Direction
RMN :	Résonance Magnétique Nucléaire
SCI-SEP :	Syndrome Cliniquement Isolé de Sclérose En Plaques
SEP :	Sclérose En Plaques
SEP-PP :	Sclérose En Plaques avec une évolution de type « Primaire Progressive »
SEP-PR :	Sclérose En Plaques avec une évolution de type « Poussée-Rémission »
SEP-SP :	Sclérose En Plaques avec une évolution de type « Secondaire Progressive »
STCA :	SupraThreshold Cluster Analysis

Introduction générale

Contexte du travail

L'imagerie médicale apporte des informations fondamentales aux médecins aussi bien pour l'aide au diagnostic, pour la prise de décisions thérapeutiques que pour le suivi des patients. En particulier, les informations issues de l'Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire (IRM) font partie des éléments participant au diagnostic de la sclérose en plaques [48]. Cette technique d'imagerie permet également de suivre l'évolution de la maladie chez ces patients au cours du temps. Le nombre croissant des séquences d'acquisition en IRM (T1, T2, Flair), l'apparition de nouvelles techniques d'imagerie telles que l'IRM de diffusion ainsi que l'augmentation de la résolution spatiale des acquisitions rend difficile et laborieuse leur interprétation par un expert. Le traitement d'images médicales permet d'assister le médecin dans l'interprétation et l'analyse des images et plus particulièrement dans le suivi longitudinal d'un patient. L'analyse automatique des changements entre plusieurs examens d'IRM est notamment un outil important pour le suivi de l'évolution des lésions chez des patients atteints de sclérose en plaques. L'IRM de diffusion est une nouvelle technique permettant de caractériser *in vivo* la diffusion de l'eau, notamment dans les tissus cérébraux. Cette nouvelle technique d'imagerie apporte ainsi des informations nouvelles et complémentaires par rapport aux modalités classiques d'IRM.

Ce travail de thèse a été mené au sein du Laboratoire des Sciences de l'Image, de l'Informatique et de la Télédétection (LSIIT, UMR UdS-CNRS 7005) et du Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives (LINC, FRE UdS-CNRS 3289) dans le cadre du consortium de recherche Imagerie et Robotique Médicale et Chirurgicale (IRMC).

Objectifs des travaux de thèse

L'objectif de ces travaux de thèse est la détection automatique de changements observés en IRM de diffusion cérébrale chez des patients atteints de sclérose en plaques. Cette nouvelle technique d'imagerie apporte des informations sur la structure des tissus, notamment sur le degré de myélinisation des fibres de substance blanche, ce qui en fait un marqueur intéressant pour le suivi des maladies neurodégénératives telles que la sclérose en plaques [26]. Des études longitudinales [87, 66] ont montré que l'IRM de diffusion met en évidence des changements (comme l'apparition d'une lésion) avant que ceux-ci ne soient visibles en IRM conventionnelle. Dans la matière blanche en apparence normale en IRM conventionnelle, des modifications peuvent être visualisées en IRM de diffusion. Néanmoins, cette propriété n'est pas utilisée à ce jour en routine clinique car les lésions sont peu visibles et qu'il est difficile d'évaluer

pour un expert si les changements survenus entre deux examens sont significatifs et correspondent à une réalité biologique. Il est par ailleurs nécessaire de développer de nouveaux modèles et méthodes, adaptés à l'IRM de diffusion, qui est une modalité de nature vectorielle ou tensorielle.

Une seule méthode [14] a été proposée à ce jour dans la littérature pour répondre à ce problème et elle se limite à comparer des indices scalaires issus de l'IRM de diffusion. Ces indices ne prennent en compte qu'une partie de l'information contenue dans l'IRM de diffusion. L'objectif de cette thèse est donc de proposer des méthodes originales utilisant l'ensemble des informations apportées par l'IRM de diffusion.

Contributions

Nous présentons dans ce manuscrit de thèse des outils statistiques de détection et d'analyse des changements intra-individu, adaptés aux spécificités de l'IRM de diffusion et au suivi de la sclérose en plaques. Un prérequis a tout d'abord été de mettre en place une chaîne de traitements adaptés contenant les étapes suivantes :

- la correction d'artefacts d'acquisition ;
- l'extraction du cerveau ;
- la mise en correspondance spatiale ;
- l'application du test statistique.

Une acquisition d'IRM de diffusion est constituée d'une image pondérée en T_2 et de N images pondérées en diffusion suivant N directions différentes. Plusieurs informations peuvent être extraites des images d'IRM de diffusion.

- Les images de coefficient de diffusion apparente caractérisent la diffusion selon les N directions d'acquisition.
- Le tenseur de diffusion modélise la diffusion sous forme d'un ellipsoïde.
- Les images d'indices scalaires caractérisent la diffusion (diffusion moyenne, fraction d'anisotropie).

La détection peut être effectuée sur ces différents types d'images. Nous présentons des méthodes adaptées pour chacun de ces ensembles d'images. La détection sur les images d'indice est réalisée grâce au test du rapport de vraisemblance généralisé. Ce test a été adapté pour prendre en compte la nature particulière du bruit présent dans ces images d'indice. Le test du rapport de vraisemblance généralisé a également été adapté pour comparer des tenseurs de diffusion. Enfin, plusieurs tests ont été utilisés pour comparer l'ensemble des images de coefficient de diffusion apparente : le test de signe, le test des rangs signés de Wilcoxon, le t -test de Student apparié et le t -test de Student indépendant.

Étant donné la difficulté de valider de telles méthodes, du fait de l'absence de vérité terrain sur données réelles, nous avons d'abord proposé une méthode de simulation de différents types de changements reproduisant synthétiquement l'apparition ou la modification d'une lésion. Le modèle de simulation repose sur les observations décrites dans des études [32, 76] montrant les conséquences de la formation d'une lésion de sclérose en plaques sur des images d'IRM de diffusion. Cette simulation est réalisée en modifiant les propriétés de diffusion dans des régions d'intérêt. Des résultats obtenus sur données réelles complètent l'analyse et permettent de proposer un certain nombre de conclusions sur les performances des différentes approches.

Organisation du manuscrit

Le manuscrit de thèse est organisé en trois parties : contexte, méthodes et résultats.

La première partie traite du contexte de cette thèse. Le premier chapitre présente le système nerveux central et la pathologie de la sclérose en plaques. Le second chapitre traite de l'IRM de diffusion depuis son acquisition jusqu'à l'obtention des différentes images caractérisant la diffusion. Le chapitre 3 expose quant à lui un état de l'art de la détection de changements en traitement d'images.

La seconde partie de cette thèse développe les différentes méthodes proposées. Le chapitre 4 décrit le cadre général de nos méthodes de détection de changements. Dans les chapitres suivants, les différentes méthodes proposées sont détaillées. La première approche, présentée au chapitre 5, compare des images d'indices caractérisant la diffusion grâce au test du rapport de vraisemblance généralisé. La seconde approche, développée au chapitre 6, compare des tenseurs de diffusion. Enfin, la troisième approche, détaillée au chapitre 7, compare les images de coefficient de diffusion apparente à l'aide de différents tests statistiques.

Enfin, la troisième partie de cette thèse propose un cadre de validation de ces différentes méthodes. Le chapitre 8 expose la procédure de validation mis en œuvre et le chapitre 9 décrit les résultats obtenus sur données simulées et sur données réelles.

Première partie

Contexte

Introduction

Dans cette première partie, nous exposons les différents éléments nécessaires à la compréhension des travaux entrepris lors de cette thèse.

Tout d'abord, le premier chapitre décrit la pathologie de la sclérose en plaques à laquelle sont appliquées les méthodes développées. Ce chapitre présente également succinctement l'anatomie du système nerveux central.

Le type d'image traitée possède des caractéristiques spécifiques que nous devons prendre en compte dans les méthodes de détection que nous proposons. Le second chapitre est donc une introduction à l'acquisition et à l'exploitation des informations en IRM de diffusion. Afin de comprendre l'origine des images traitées, nous présentons le phénomène physique observé, le processus de formation et de construction des images et les différents artefacts à prendre en compte. Nous introduisons également le modèle du tenseur de diffusion ainsi que les images d'indice, dérivant de ce modèle, qui caractérisent certaines propriétés de diffusion.

Enfin, le troisième chapitre présente un état de l'art des méthodes de détection de changements en imagerie. La détection de changements correspond à la localisation de zones ayant évoluées entre deux observations. Ses applications ne se limitent pas à l'imagerie médicale et concernent d'autres domaines d'application comme la vidéosurveillance, la télédétection, l'assistance à la conduite... Nous introduisons ces domaines d'application et les différentes méthodes qui ont été proposées dans la littérature. Puis, nous nous intéressons plus particulièrement aux études longitudinales menées en IRM de diffusion. Elles montrent la pertinence du suivi de patients atteints de sclérose en plaques avec l'IRM de diffusion. Enfin, nous exposons un état de l'art plus spécifique au problème de la détection de changements en IRM de diffusion afin de situer les contributions apportées.

Chapitre 1

La sclérose en plaques

Les travaux entrepris dans le cadre de cette thèse sont appliqués à la pathologie de la sclérose en plaques. Afin de comprendre les types de modification que nous sommes amenés à détecter, nous nous sommes intéressés aux spécificités de cette maladie du système nerveux central. Dans un premier temps, nous introduisons l'anatomie cérébrale (*cf.* section 1.1). Nous présentons la structuration du système nerveux et les différentes cellules qui le composent, jouant un rôle dans la pathologie de la sclérose en plaques. Puis, nous présentons les connaissances fondamentales actuelles sur la sclérose en plaques (*cf.* section 1.2). Comment se déclenche-t-elle ? Quels sont les mécanismes anormaux introduits par la maladie ? Quels sont les symptômes et comment est réalisé le diagnostic ? Quelles sont les différentes formes d'évolution de la pathologie ? Comment est évalué le degré de handicap des patients atteints de sclérose en plaques ? Quels sont les différents types de traitement à la disposition des malades ? Quels sont les axes de recherche sur la pathologie ?

1.1 Anatomie cérébrale

De nombreuses publications présentent l'anatomie cérébrale (voir [79, 5]). Cette section n'a pas pour objectif d'être exhaustive, mais uniquement d'apporter les connaissances anatomiques nécessaires pour comprendre les travaux entrepris dans cette thèse.

1.1.1 Structure du système nerveux central

Le système nerveux se subdivise en deux : le système nerveux central et le système nerveux périphérique (*cf.* figure 1.1). Le système nerveux central est la partie du système nerveux entourée par les méninges. Il est constitué de deux parties : le cerveau et le cervelet d'une part et la moelle épinière d'autre part. Nous nous intéressons dans cette thèse uniquement à l'anatomie du cerveau. Le cerveau des vertébrés contrôle et coordonne les mouvements musculaires, choisit le comportement, assure la régulation des fonctions internes de l'organisme (telles que le rythme cardiaque, la pression artérielle et la température du corps), est le centre de la pensée, de la mémoire et des émotions : son importance est donc primordiale. Le cerveau présente une régionalisation des tâches, certaines zones gèrent plus particulièrement des tâches telles que la parole, la mémoire, les mouvements... Le cerveau est constitué de plusieurs zones ayant des caractéristiques différentes (*cf.* figure 1.2). Les trois plus importantes sont la matière grise (encore appelée substance grise), la matière blanche (ou substance blanche) et le Liquide

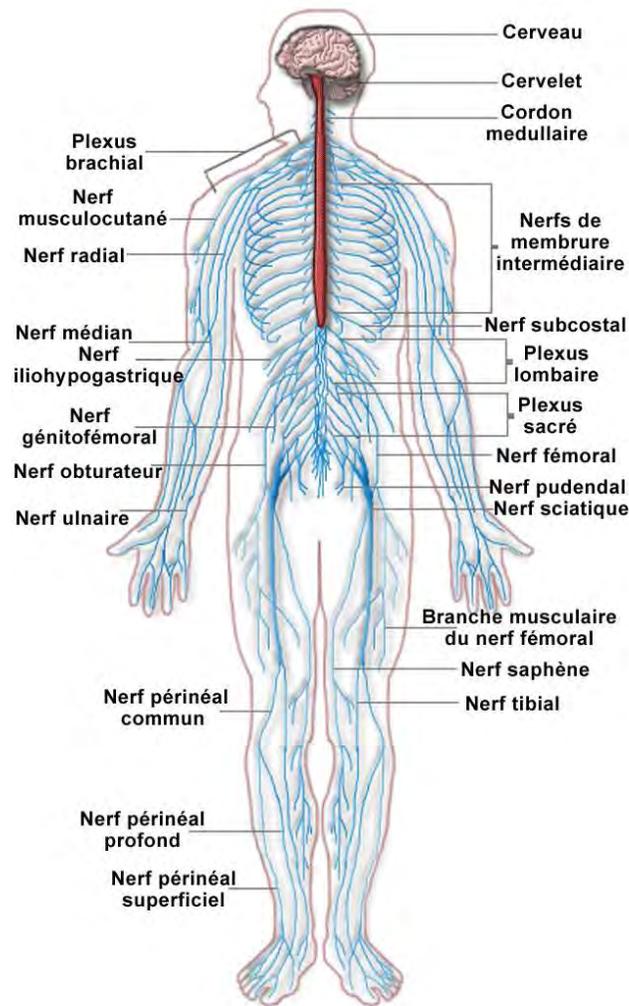


FIGURE 1.1 – Le système nerveux : le système nerveux périphérique (en bleu) et le système nerveux central constitué du cerveau et du cervelet (en rose) et de la moelle épinière (en rouge) (illustration dans le domaine public).

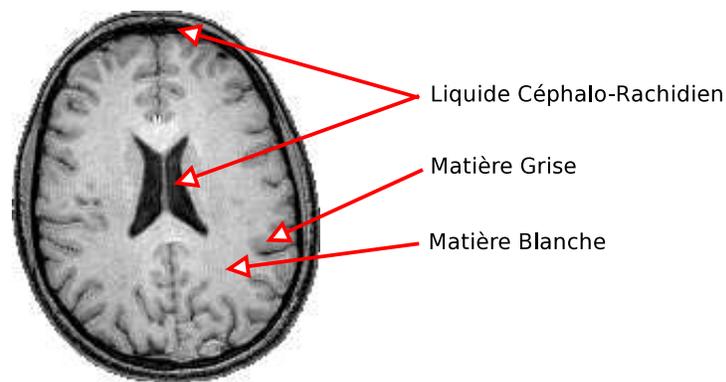


FIGURE 1.2 – Coupe axiale du cerveau.

Céphalo-Rachidien (LCR).

Le cerveau est protégé par les os constituant la boîte crânienne et baigne dans le LCR. Le cerveau est partagé en deux hémisphères. Son enveloppe, appelé cortex, est composée essentiellement de matière grise. La substance blanche est composée de fibres nerveuses regroupées en faisceaux. Elles connectent les différentes régions du cerveau entre elles et permettent la transmission des informations. Enfin, au centre du cerveau, se situent les ventricules qui sont des cavités connectées entre elles, remplies de LCR.

1.1.2 Les cellules composant le système nerveux central

Le système nerveux central est composé de deux types de cellules : les neurones et les cellules gliales.

Les neurones

Le cerveau humain est constitué de cent milliards de neurones. Les neurones sont des cellules composées du corps cellulaire et d'un unique prolongement appelé axone ou fibre nerveuse. Les corps cellulaires des neurones sont localisés dans la matière grise alors que les fibres nerveuses constituent la matière blanche. Les neurones entrent en contact avec des milliers d'autres neurones et les différents organes du corps via son axone et ses dendrites (*cf.* figure 1.3). Les informations sont transmises entre neurones ou

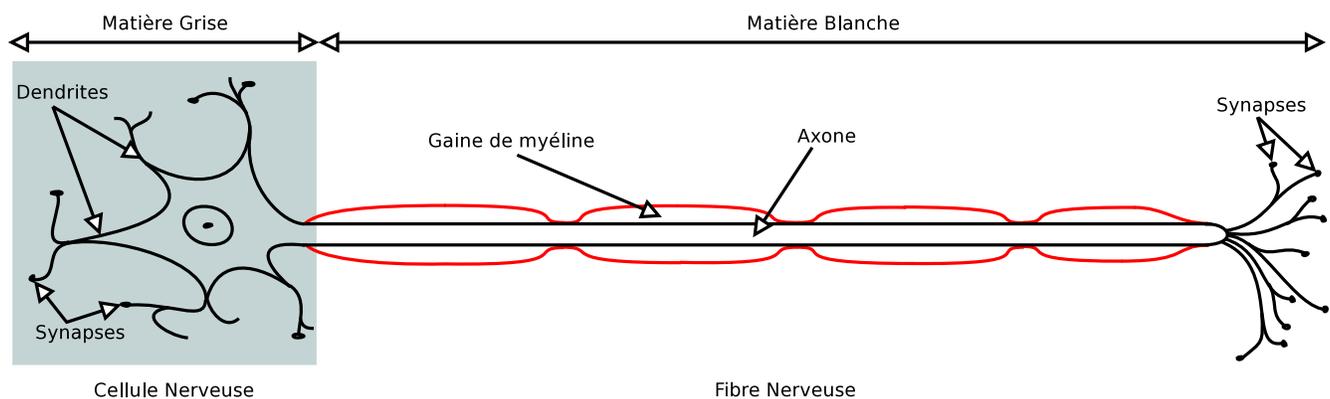


FIGURE 1.3 – Schéma d'un neurone.

entre un neurone et un organe par un influx nerveux à l'intérieur des neurones et par des neurotransmetteurs dans des zones d'échange appelées synapses. Certains axones sont enrobés d'une gaine de myéline (*cf.* figure 1.5 c.) produite par des cellules gliales : les oligodendrocytes. Les axones sont généralement regroupés en faisceaux de fibres.

Les cellules gliales

Les cellules gliales assurent la nutrition et le soutien des neurones et jouent un rôle dans l'établissement de nouvelles connexions. Elles occupent les espaces laissés vacants par les neurones et isolent physiquement les neurones en formant la barrière hémato-encéphalique. Elles participent également à la défense du tissu cérébral en cas d'agression et isolent les neurones entre eux et gèrent les échanges avec le

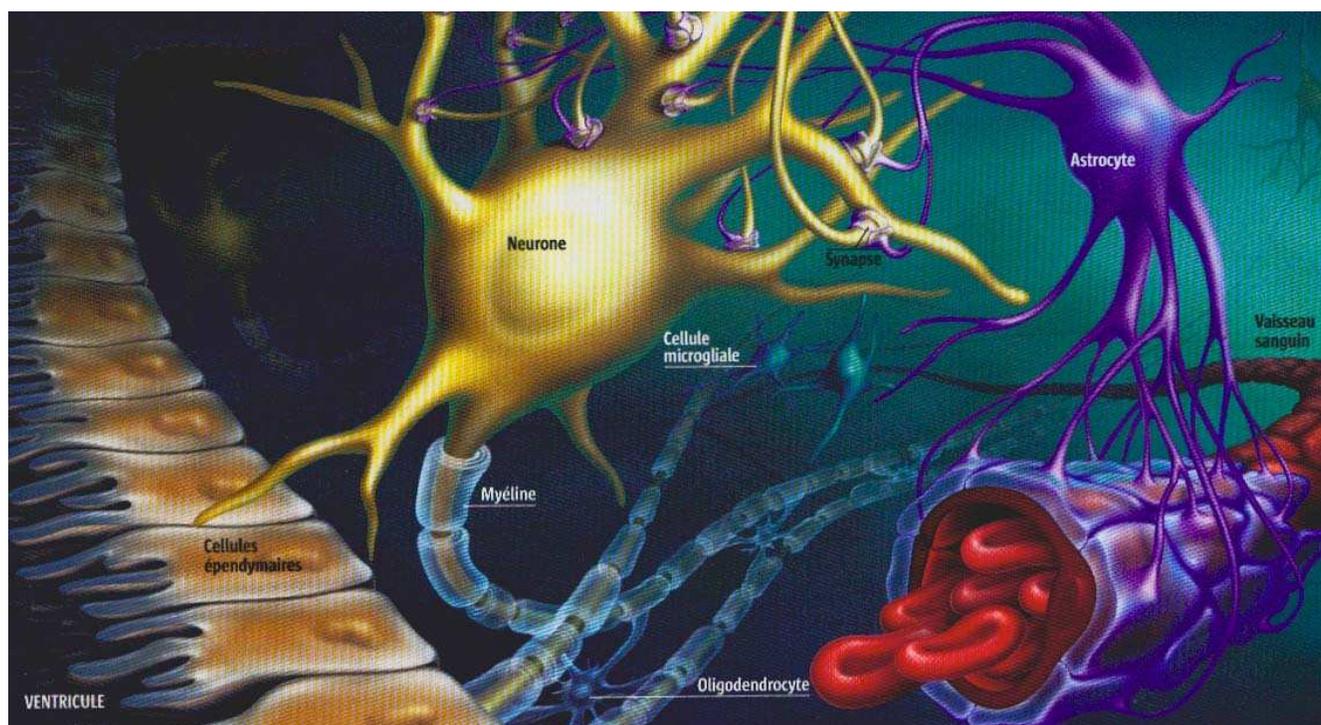


FIGURE 1.4 – Les différents types de cellules gliales (illustration *Association pour la santé et l'environnement*, <http://associationpourlasanteetlenvironnement.skynetblogs.be>).

LCR. Il existe quatre types de cellules gliales (*cf.* figure 1.4) : les cellules microgliales, les astrocytes, les cellules épendymaires et les oligodendrocytes. Les cellules microgliales peuvent se déplacer et servent à éliminer des débris cellulaires. Elles produisent différentes molécules qui peuvent protéger l'organisme mais qui peuvent également être toxiques. Les astrocytes captent les éléments nutritifs grâce à des pieds astrocytaires entourant les vaisseaux sanguins du cerveau. Ils fournissent ainsi l'énergie nécessaire aux cellules nerveuses. Ils servent également de support au sein du système nerveux central et participent à la couche interne de la barrière hémato-encéphalique. Les cellules épendymaires constituent la paroi des cavités contenant le LCR et gèrent les échanges entre le LCR et le système nerveux central. Les oligodendrocytes servent à créer et entretenir la gaine de myéline. Les oligodendrocytes peuvent myéliniser plusieurs parties d'un même axone ou d'axones différents (*cf.* figure 1.5 a. et b.). Cette aptitude permet un gain de place considérable mais la perte d'un oligodendrocyte affecte du même coup plusieurs axones. La gaine de myéline est formée grâce à l'enroulement compact de la membrane des prolongements des oligodendrocytes (*cf.* figure 1.5). Cette structure permet à l'axone d'améliorer sa conductivité pour l'influx nerveux.

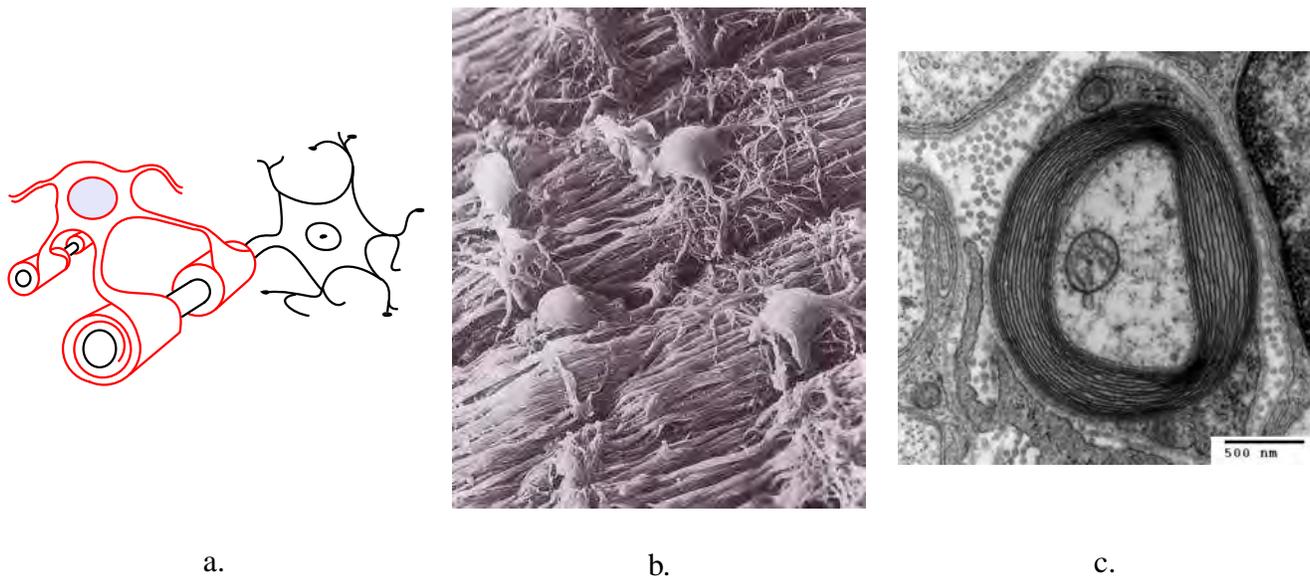


FIGURE 1.5 – La myélinisation d'axones par les oligodendrocytes : (a) un oligodendrocyte (en rouge) s'étend et entoure les axones voisins, (b) oligodendrocytes sur un réseau de fibre au microscope électronique (illustration d'après neurophilosophy.wordpress.com [49]), (c) gaine de myéline vue au microscope électronique en transmission (illustration sous licence de documentation libre GNU).

1.2 La sclérose en plaques

Nous présentons dans cette partie la maladie de la sclérose en plaques¹ afin de bien comprendre les enjeux de ce travail de thèse. La Sclérose En Plaques (SEP) est une « affection du système nerveux central caractérisée par un processus de démyélinisation localisé dans la substance blanche aboutissant à la constitution de plaques de sclérose et évoluant par poussées successives, plus ou moins régressives, survenant à intervalles irréguliers dont la durée est imprévisible » [37]. Le mot *sclérose* évoque le durcissement des tissus dans les régions atteintes par la maladie alors que le mot *plaques* évoque la localisation en plusieurs petites zones de la maladie. C'est la pathologie neurologique la plus fréquente chez le sujet jeune ; en France, 80 000 personnes seraient atteintes de sclérose en plaques. La maladie est généralement diagnostiquée entre 20 et 40 ans et deux fois plus de femmes sont atteintes de sclérose en plaques que d'hommes. Il n'est pas possible, pour l'instant, de guérir de la sclérose en plaques (mais la recherche se poursuit...). Par contre, il existe des traitements pour soulager le patient et gérer les différents symptômes qu'il subit. Au sein de la matière blanche, les zones attaquées par la pathologie (zones démyélinisées) forment des lésions anatomiques (*cf.* figure 1.7). Cette démyélinisation entraîne une altération de la conduction électrique dans l'axone : les informations transitent moins vite. Cela peut aboutir à des signes cliniques variés suivant les zones du cerveau qui sont touchées.

1.2.1 Déclenchement de la maladie

La pathologie de la sclérose en plaques comporte encore une grande part d'inconnues, en particulier quant à son origine. Il est actuellement unanimement reconnu que la sclérose en plaques est une maladie auto immune, c'est-à-dire que c'est le propre système de défense de l'organisme qui détruit ces propres constituants (des parties saines de l'organisme) en les confondant avec des agents pathogènes (germes, virus...). Des facteurs génétiques semblent prédisposer certaines personnes plus que d'autres à la maladie de la sclérose en plaques mais le rôle de ces facteurs reste à ce jour inconnu. Il existe également des facteurs environnementaux puisque la pathologie est bien plus présente sous nos latitudes qu'à proximité de l'équateur [38]. Cette différence apparaît actuellement moins nette grâce au développement de la médecine, dans des pays tels que la Jordanie ou la Tunisie, qui permet plus souvent de faire le diagnostic de la sclérose en plaques.

1.2.2 Mécanismes de la maladie

Les lymphocytes, qui sont un type particulier de cellules immunitaires, sont prédisposés pour reconnaître et détruire un ou plusieurs virus s'ils se présentent dans l'organisme. Ces cellules sont présentes dans les vaisseaux sanguins et normalement ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique. Dans la sclérose en plaques, probablement suite à une infection virale, les lymphocytes inactifs se transforment en lymphocytes actifs et agressifs. Cette transformation leur permet de passer la barrière hémato-encéphalique et d'entrer dans le système nerveux central. Ensuite, ces cellules se multiplient et produisent des anticorps détruisant la gaine de myéline (*cf.* figure 1.6). Ceci est peut être lié à une similitude moléculaire et structurale entre des protéines de myéline et certains agents infectieux. La gaine est détruite, mais l'axone reste intact dans un premier temps. La conductivité de l'axone est détériorée et la transmission de l'influx nerveux est perturbée. Si l'influx nerveux est interrompu, l'ordre produit par le cerveau n'est pas

¹source ARSEP (www.arsep.org)

transmis aux différentes parties de l'organisme, ce qui fait apparaître les premiers signes de la maladie.

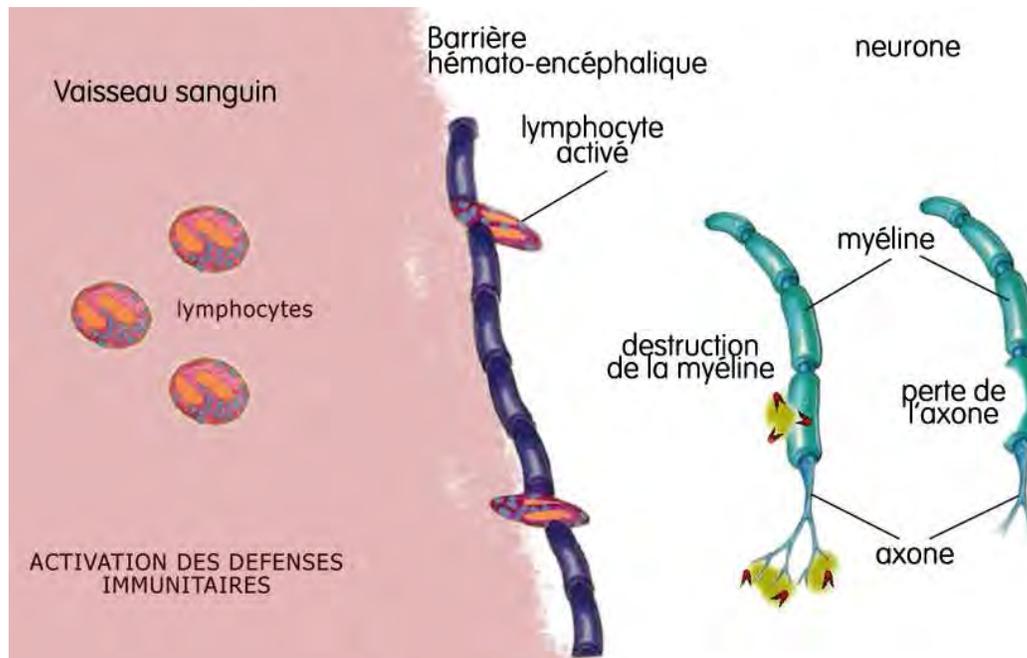


FIGURE 1.6 – Les mécanismes de la pathologie de la sclérose en plaques (illustration ARSEP).

Dans la majorité des cas, l'inflammation disparaît, c'est l'étape de résorption de l'oedème. Dans certains cas enfin, un processus de réparation se met en place : c'est une remyélinisation spontanée. Une nouvelle gaine de myéline est formée, elle est plus fine et plus espacée qu'auparavant. Ceci permet à l'axone d'être protégé et de retrouver sa bonne conductivité et ainsi d'estomper ou de faire disparaître les symptômes de la pathologie. Malheureusement, le processus de réparation, dans certaines formes de la maladie (*cf.* section 1.2.4), n'est pas suffisant face aux attaques de la maladie et la perturbation de la conduction d'influx nerveux devient irréversible entraînant des troubles neurologiques permanents.

1.2.3 Symptômes et diagnostic

Les symptômes au début de la maladie sont très variés selon les patients puisque cela dépend de la région du cerveau ou de la portion de la moelle épinière qui est touchée par la pathologie. Certains patients ont des troubles moteurs (faiblesse musculaire), d'autres ont des troubles de la vision (baisse de l'acuité visuelle, vision en double...), d'autres encore sont atteints de perte de sensibilité (engourdissement, fourmillement...), d'autres encore ressentent des vertiges et des problèmes d'équilibre et enfin d'autres ont des troubles urinaires ou sexuels. Il est également possible de ressentir une combinaison de ces différents symptômes. Ces symptômes correspondent à une phase d'attaque de la maladie, appelée phase de poussée. En fait, la sclérose en plaques se déclare le plus souvent par une diminution unilatérale de la vision (névrite optique rétro-bulbaire) ou par des troubles sensitifs habituellement localisés au niveau d'une partie de l'organisme. En plus de ces symptômes neurologiques, la personne peut ressentir d'autres signes tels qu'une fatigue intense, un épisode dépressif, des troubles de la concentration ou de la mémoire. Lors

de ces premiers signes, il est très difficile pour un médecin de diagnostiquer la sclérose en plaques. Par contre, la récurrence de ces troubles est caractéristique de la sclérose en plaques (c'est le signe de nouvelles phases de poussée). Les patients ayant subi une première poussée révélée par ces symptômes ne sont pas considérés comme atteints de sclérose en plaques mais comme ayant un syndrome cliniquement isolé de la maladie (SCI-SEP).

Pour diagnostiquer la sclérose en plaques, il faut que deux conditions soient réunies : les lésions doivent être disséminées dans l'espace et dans le temps. Le test de ces conditions peut être uniquement clinique ou bien associé à des examens complémentaires. Pour l'aspect spatial de la dissémination, il s'agit d'avoir des atteintes en différents endroits du système nerveux central (nerf optique, moelle épinière, cerveau...). Quant à l'aspect temporel de la dissémination, il s'agit de montrer que la pathologie atteint le système nerveux central à différents instants. La première étape effectuée pour diagnostiquer une sclérose en plaques est un examen clinique qui permet d'éliminer d'autres pathologies ayant des symptômes proches de ceux de la sclérose en plaques. Lorsqu'une sclérose en plaques est suspectée, trois examens complémentaires peuvent être réalisés pour confirmer ou infirmer le diagnostic de la sclérose en plaques :

- **L'IRM** (l'Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire, cf. section 2.1) permet de visualiser de façon non invasive (c'est-à-dire sans dommage pour l'organisme et sans opération nécessitant de la chirurgie) les lésions de sclérose en plaques (cf. figure 1.7). Les lésions observées en IRM ne sont pas spécifiques à la pathologie de la sclérose en plaques, un seul examen ne permet donc pas le diagnostic.
- **L'analyse biologique du LCR** permet de détecter une inflammation et une présence anormalement élevée d'immunoglobulines (anticorps) dans ce liquide qui circule autour du système nerveux central. Cet examen est réalisé par une ponction lombaire.
- **L'étude des potentiels évoqués visuels** permet de mesurer la vitesse de conduction de l'influx nerveux dans les nerfs optiques.

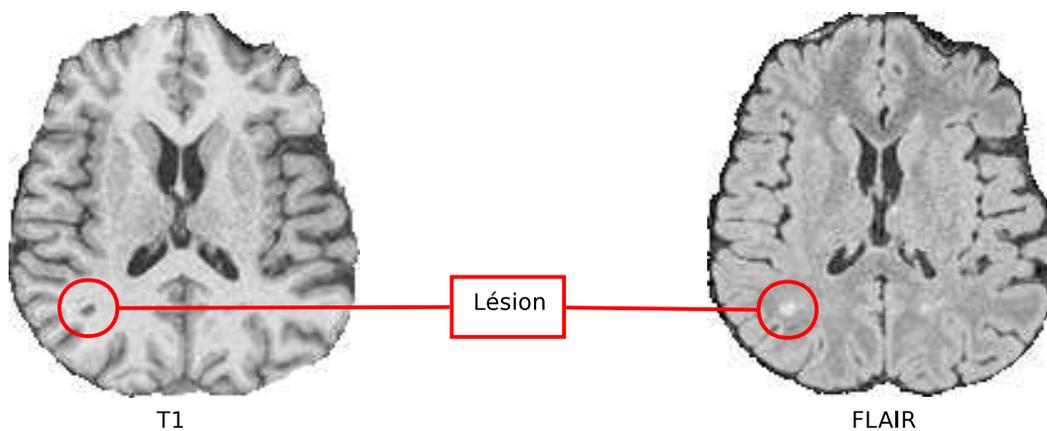


FIGURE 1.7 – Exemple de lésion de sclérose en plaques visible dans une image d'IRM pondérée en T_1 (en hyposignal) et d'IRM *FLAIR* (en hypersignal).

McDonald et coll. [48] ont choisi d'utiliser les critères de Barkhof et coll. [3] comme critères diagnostiques lors de l'utilisation de l'IRM (cf. tableau 1.1). Lorsque trois des quatre critères de Barkhof sont présents, le patient répond au critère de dissémination spatiale de la sclérose en plaques :

1. une lésion prenant le contraste au gadolinium ou à défaut au moins neuf lésions sur la séquence pondérée en T_2 ;
2. au moins une lésion sous-tentorielle (tronc cérébral, moelle épinière ou cervelet) ;
3. au moins une lésion située à la jonction cortico-souscorticale ;
4. au moins trois lésions péri-ventriculaires.

Présentation clinique	Données complémentaires requises pour le diagnostic
au moins deux poussées et au moins deux sites affectés	aucune
au moins deux poussées et un seul site affecté (il manque une information clinique de dissémination spatiale)	dissémination spatiale des lésions à l'IRM (critères de Barkhof) ou au moins deux lésions en IRM et LCR positif ou poussée clinique suivante dans un site différent
une poussée et au moins deux sites affectés (il manque une information clinique de dissémination temporelle)	dissémination temporelle des lésions à l'IRM ou deuxième poussée clinique
une poussée et une lésion	dissémination spatiale des lésions à l'IRM (critères de Barkhof) ou au moins deux lésions évocatrices à l'IRM et LCR positif ou dissémination temporelle sur des IRM successives ou deuxième poussée
progression insidieuse évocatrice de la sclérose en plaques	LCR positif et dissémination spatiale démontrée par l'IRM (critères de Barkhof) et dissémination temporelle démontrée par l'IRM

TABLEAU 1.1 – Les critères de McDonald [48].

La dissémination temporelle des lésions peut être mise en évidence de deux façons. Tout d'abord, l'injection de produit de contraste (gadolinium) permet de caractériser l'activité d'une lésion, permettant ainsi

de différencier les anciennes et les nouvelles lésions. La seconde possibilité est de détecter l'apparition d'une nouvelle lésion grâce à deux examens d'IRM pondérée en T_2 espacés d'au moins trente jours.

1.2.4 Les différentes formes de sclérose en plaques

Une des particularités de la maladie réside dans son évolution. La sclérose en plaques est une pathologie neurologique chronique. En effet, elle est caractérisée par des phases dites de poussée, lors de l'apparition de nouvelles zones démyélinisées, et des phases de rémission, lorsque la plaque se « cicatrise » avec une résorption de l'œdème et éventuellement une remyélinisation partielle [70]. Malheureusement, les nouvelles poussées se « cicatrisent » de moins en moins bien et les lésions deviennent des lésions définitives.

La sclérose en plaques peut prendre plusieurs formes. Si le patient se rétablit partiellement ou totalement (phase de rémission) après une crise (phase de poussée), cela signifie que le patient est atteint de la sclérose en plaques de type « Poussée-Rémission » (SEP-PR) encore appelée « récurrente-rémittente » (cf. figure 1.8 a.). Lorsque qu'entre les phases de poussée, le degré de handicap empire, c'est une sclérose en plaques dite « Secondaire Progressive » (SEP-SP, cf. figure 1.8 b.). La forme « Primaire Progressive » de la sclérose en plaques (SEP-PP) est caractérisée par l'absence de phase de poussée et de phase de rétablissement partiel : le handicap et les symptômes empirent progressivement (cf. figure 1.8 c.).

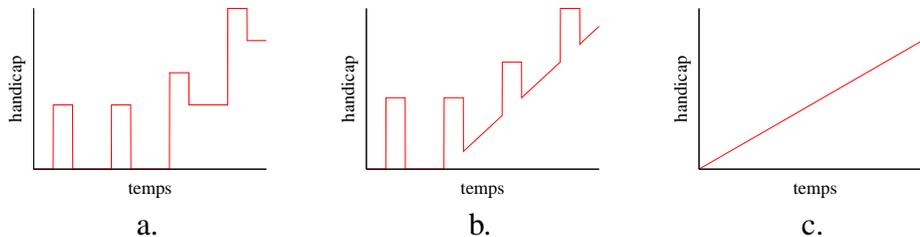


FIGURE 1.8 – Différentes formes d'évolution du handicap d'un patient atteint de sclérose en plaques : (a) « Poussée-Rémission », (b) « Secondaire-Progressive », (c) « Primaire-Progressive ».

1.2.5 Évaluation du handicap des patients

Une échelle de gradation du handicap a été proposée pour rendre compte du degré de handicap du patient : l'EDSS (Expanded Disability Status Scale, la table des scores EDSS est donnée dans l'annexe A.2) [39], cotant de 0 (pas de handicap) à 10 (décès). Elle tient compte de paramètres fonctionnels et des capacités ambulatories du patient. Elle est composée de deux parties : les scores compris entre 0 et 3,5 tiennent compte de paramètres fonctionnels (les scores fonctionnels sont présentés dans l'annexe A.1) alors que les scores compris entre 4 et 10 tiennent compte des capacités ambulatories du patient. Bien que critiquée, elle reste toujours le principal outil de cotation clinique commun à tous les neurologues pour juger l'évolution des patients.

1.2.6 Les traitements

Actuellement, il n'y a aucun traitement permettant de guérir de la sclérose en plaques. Par contre, un certain nombre de médicaments permettent de diminuer la fréquence des phases de poussée, leur intensité ou bien les effets qui leur sont associés. Il existe trois groupes de traitements :

- **Traiter les poussées** : Ces médicaments ont pour objectif de diminuer l'intensité et la durée des phases de poussée. Actuellement, seuls les corticoïdes donnés en perfusion ont prouvé leur efficacité.
- **Traiter les symptômes** : L'objectif est de réduire la gêne quotidienne des symptômes neurologiques. Ces médicaments agissent sur les effets de la pathologie, ils traitent, par exemple, les troubles urinaires ou sexuels, les raideurs, les tremblements, la fatigue... Il permet d'améliorer la vie quotidienne des patients atteints de sclérose en plaques. Par ailleurs, des séances de kinésithérapie, d'orthophonie ou de psychothérapie permettent également d'améliorer les symptômes neurologiques associés.
- **Traiter la maladie** : Les traitements de fond de la pathologie ont pour objectif de diminuer la fréquence des phases de poussée et réduire la progression du handicap. Ce sont des traitements sur le long terme. Certains médicaments bénéficient depuis plusieurs années d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) : 3 Interférons bêta, l'Acétate de Glatiramer, la Mitoxantrone. Ces médicaments ont des indications précises et ne peuvent être utilisés que dans de strictes conditions. De nombreux produits sont en cours d'évaluation, dont des produits administrés par voie orale.

1.2.7 Les axes de recherche sur la sclérose en plaques

La recherche sur la Sclérose en Plaques se situe sur plusieurs fronts puisqu'elle va de la visualisation des lésions, jusqu'à la recherche de traitements en passant par la génétique.

L'imagerie

L'IRM permet de visualiser *in vivo* les lésions de sclérose en plaques, dues aux dommages causés par la pathologie (inflammation, perte neuronale...). Cette technique est utilisée pour diagnostiquer la sclérose en plaques (*cf.* section 1.2.3). Elle permet aussi de suivre l'évolution de la maladie et d'évaluer l'effet d'une thérapie lors d'essais cliniques. En plus de l'IRM, dite conventionnelle, de nouvelles techniques d'IRM permettent de visualiser les dysfonctionnements du cerveau :

- **L'imagerie de transfert d'aimantation** apporte une analyse plus précise des zones démyélinisées.
- **La spectroscopie par résonance magnétique** examine la composition chimique des tissus aussi bien pour des régions saines que pour des lésions.
- **L'IRM fonctionnelle (IRMf)** analyse l'activité du cerveau lors de tâches motrices, sensorielles et cognitives.
- **L'IRM de diffusion** (*cf.* section 2.2) permet, grâce à la diffusion de l'eau dans le cerveau, d'analyser finement l'architecture des tissus cérébraux.

Ces nouvelles modalités ainsi que les recherches en traitements d'images qui leur sont associées sont importantes car elles permettent de suivre l'évolution de la pathologie et d'évaluer de nouveaux traitements.

La génétique

La plupart du temps, les patients atteints de sclérose en plaques n'ont pas d'autres personnes dans leur famille atteintes de cette maladie, elle est dite sporadique. Cependant, certaines prédispositions ont été trouvées chez les patients atteints de sclérose en plaques. La sclérose en plaques est considérée comme une maladie polygénique caractérisée par l'intervention de plusieurs gènes dont certains gènes de susceptibilité sont en voie d'identification. Selon certains auteurs, les gènes sont localisés dans le « complexe majeur d'histocompatibilité » qui contient un ensemble de gènes régulant la réponse du système immunitaire. Les chercheurs travaillent pour identifier l'ensemble des gènes ayant un rôle dans la prédisposition génétique à la sclérose en plaques.

La neuro-immunologie

La neuro-immunologie étudie le système immunitaire et cherche à comprendre ce qui différencie un sujet sain d'un patient atteint de sclérose en plaques. La compréhension des mécanismes de la pathologie permet d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques. Il a été découvert que les responsables de la destruction de la gaine de myéline sont nombreux : il y a non seulement les lymphocytes (*cf.* section 1.2.2), mais également des anticorps et des cellules sécrétées. La compréhension du rôle de chacun est fondamentale pour combattre la maladie.

La thérapeutique

Actuellement les traitements de la sclérose en plaques visent à diminuer le nombre de poussées, à en atténuer les symptômes et à retarder la lente augmentation des déficits neurologiques. Les médicaments modifient la réaction du système immunitaire (immunomodulateurs) ou l'inhibent (immunosuppresseurs). Les études actuelles cherchent à tester un nouveau mode d'administration (par voie orale), le dosage nécessaire, le temps de traitement et la date de début du traitement grâce à des études comparatives. Certains médicaments sont développés afin d'empêcher les lymphocytes d'entrer dans le système nerveux central grâce à des anticorps bloquant leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique.

La neurobiologie

La neurobiologie vise, par des médicaments, à favoriser les processus de réparation des dommages causés par la pathologie aux gaines de myéline. La recherche consiste à étudier les différentes possibilités d'aider les oligodendrocytes à réparer la gaine de myéline en cherchant soit à les multiplier, soit à les stimuler pour qu'ils produisent plus de myéline. Les recherches se portent également sur des oligodendrocytes immatures présents chez l'adulte qui sont capables de devenir opérationnels et de réparer la myéline. D'autres études portent sur la greffe de cellules pour remyéliniser les plaques de sclérose, mais cette technique se heurte à de grands problèmes techniques et éthiques. Dès le début de la maladie, les axones dépourvus de leur gaine de myéline sont plus vulnérables à une inflammation qui dégradera cet axone. Des recherches sont menées pour protéger les axones dépourvus de leur gaine de myéline.

La virologie

A l'heure actuelle, la cause de la pathologie de la sclérose en plaques est inconnue. Nous ne savons pas si un virus particulier est responsable du déclenchement de la maladie. Quelques études suggèrent qu'un

virus en particulier (Epstein-Barr) pourrait être impliqué dans le début de la pathologie. De nombreuses études sont actuellement en cours sur ce sujet.

1.3 Conclusion

Nous avons présenté brièvement, dans ce chapitre, l'anatomie du système nerveux central et les connaissances sur la sclérose en plaques nécessaires à la compréhension de cette thèse. En résumé, la sclérose en plaques est une pathologie du système nerveux central caractérisée par l'apparition de lésions dans les fibres de matière blanche. Ces lésions peuvent être visualisées *in vivo* grâce à l'IRM. Le traitement d'images permet d'aider les médecins dans les tâches de diagnostic et de suivi de la maladie.

Chapitre 2

L'imagerie par résonance magnétique de diffusion

Ce chapitre a pour objectif de présenter les notions élémentaires d'IRM et d'IRM de diffusion nécessaires pour la compréhension des travaux présentés dans cette thèse. Pour une présentation plus détaillée, le lecteur pourra se référer aux ouvrages suivants [35, 33]. Nous introduisons tout d'abord l'IRM avec une présentation du principe de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) et comment à partir de celui-ci sont acquises des séquences d'IRM (*cf.* section 2.1). Ensuite, nous définissons ce qu'est l'IRM de diffusion en décrivant les propriétés de la diffusion de l'eau dans les différents tissus composant le cerveau, puis en expliquant comment est acquise une série d'IRM de diffusion et les différents artefacts dégradant cette série. Puis, nous présentons le modèle du tenseur de diffusion et les différents indices scalaires qui en découlent. Enfin, nous introduisons également d'autres modèles alternatifs au tenseur ainsi que le suivi de fibres.

2.1 L'imagerie par résonance magnétique



FIGURE 2.1 – Exemple d'imageur IRM (illustration d'après Siemens, www.siemens.com).

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire est une technique apparue au début des années 1980, qui permet d'acquérir *in vivo* une image 3D d'une partie du corps, notamment de la tête. Elle est basée sur

le principe de la RMN : en appliquant une combinaison d'ondes électromagnétiques à haute fréquence et de gradients de champ magnétique sur une partie du corps et en mesurant le signal réémis par certains noyaux (comme l'hydrogène), il est possible de caractériser certaines propriétés des tissus biologiques en chaque point du volume imagé. L'IRM (*cf.* figure 2.1) est basée sur la RMN du noyau d'hydrogène, elle permet donc d'imager toutes matières contenant de l'eau, comme les tissus mous du cerveau. Par contre, elle n'est pas adaptée pour visualiser les os qui ne sont composés que de très peu d'atomes d'hydrogène. L'examen d'IRM est non invasif et n'irradie pas, ce qui en fait un outil idéal pour des applications cliniques et de recherche.

Nous présentons dans cette section comment sont obtenues les images en partant des bases physiques jusqu'à la formation de celles-ci.

2.1.1 Principe de la RMN

Le spin nucléaire et son moment magnétique

La RMN est basée sur le fait que les noyaux de certains atomes possèdent un moment magnétique de spin. Une particule chargée qui tourne induit un moment magnétique aligné sur son axe de rotation qui caractérise le spin de la particule, c'est-à-dire le moment cinétique. Un tel noyau d'atome peut donc être vu comme un aimant (*cf.* figure 2.2).

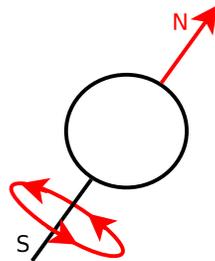


FIGURE 2.2 – Moment magnétique du spin d'un noyau d'hydrogène.

C'est le cas en particulier pour le noyau d'hydrogène présent dans les molécules composant les tissus organiques du cerveau. En l'absence de champ magnétique, les moments magnétiques ont des directions aléatoires (*cf.* figure 2.3 a.). Par contre, en présence d'un champ magnétique extérieur B_0 , les moments magnétiques ont tendance à s'aligner suivant la direction de ce champ (*cf.* figure 2.3 b.). Les spins sont soit orientés dans le même sens que le champ (« parallèle »), soit dans le sens opposé (« antiparallèle ») (*cf.* figure 2.3 b.).

Mouvement de précession et fréquence de Larmor

Les spins sont animés d'un mouvement de rotation autour d'un axe qui décrit un cône autour de l'axe de B_0 . Ce mouvement est appelé mouvement de précession (*cf.* figure 2.4). Il est caractérisé par sa fréquence de rotation f_0 qui est proportionnelle au champ B_0 (*cf.* équation 2.1).

$$f_0 = \gamma B_0 \quad (2.1)$$

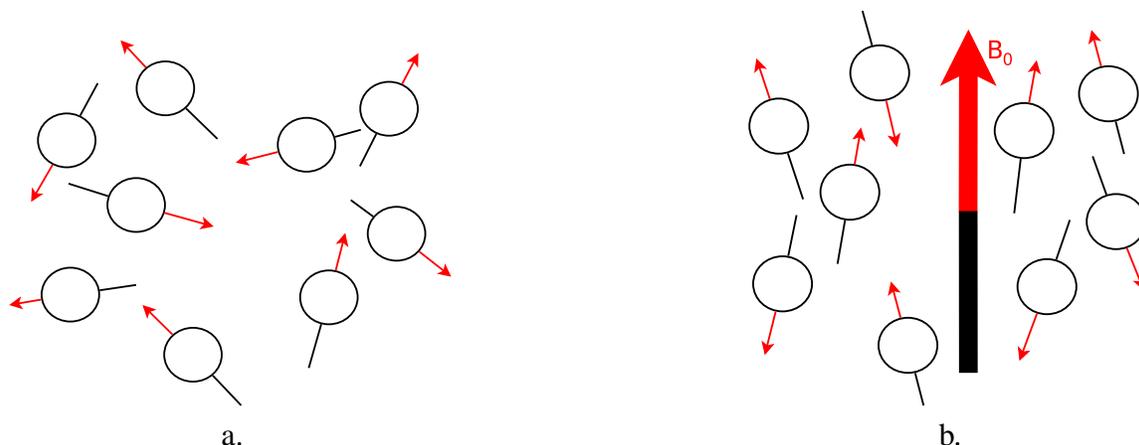


FIGURE 2.3 – L'influence du champ magnétique externe B_0 : (a) sans champ magnétique, les spins ont une orientation aléatoire, (b) avec un champ magnétique externe, les spins sont principalement orientés selon la direction de ce champ.

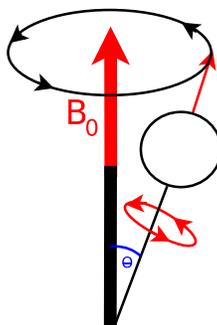


FIGURE 2.4 – Moment magnétique du spin d'un noyau d'hydrogène dans un champ magnétique.

Cette fréquence f_0 est appelée fréquence de Larmor. La constante γ est le rapport gyromagnétique, qui vaut 42,58 MHz/Tesla pour le noyau d'hydrogène. Par exemple pour un champ de 1,5 Tesla, la fréquence de Larmor du noyau d'hydrogène est $f_0 = 63,855$ MHz.

Aimantation macroscopique d'un ensemble de spins

L'aimantation d'un spin peut être décomposée en deux composantes : la première selon l'axe du champ B_0 , appelée composante longitudinale et l'autre perpendiculairement à celui-ci, appelée composante transversale (cf. figure 2.5). Dans un champ magnétique B_0 , la proportion de spins « parallèles » est plus importante que celle des spins « antiparallèles » (cf. figure 2.3 b.). De ce fait, la résultante de l'ensemble des aimantations longitudinales est dans le même sens que B_0 . Les spins des noyaux d'hydrogène ont tous la même fréquence de rotation mais leur phase est aléatoire (cf. figure 2.3 b.). Ainsi, les aimantations transversales se compensent et la résultante transversale est nulle.

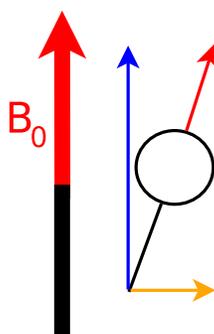


FIGURE 2.5 – Décomposition de l'aimantation du spin : la composante longitudinale (en bleu) et la composante transversale (en orange).

Le phénomène de résonance

Une onde radiofréquence à la fréquence de Larmor interagit avec les spins en précession. Cette impulsion apporte de l'énergie au système des spins : cela correspond à la phase d'excitation. Quelques spins parallèles deviennent antiparallèles. Les spins tournent en phase, ils entrent en résonance. Puis, après l'impulsion, les spins restituent cette énergie sous forme d'une onde en revenant à leur état d'origine. Une antenne réceptrice capte ce signal (*cf.* figure 2.6) qui reflète la composante transversale de l'aimantation. Lorsque le signal n'oscille plus, le système a retrouvé son équilibre. La relaxation du système peut être décomposée selon sa composante longitudinale et transversale : le T_1 correspond au temps de relaxation longitudinale et le T_2 correspond au temps de relaxation transversale.

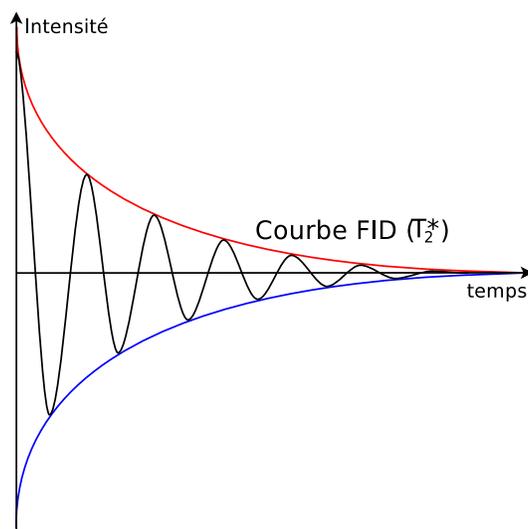


FIGURE 2.6 – Signal reçu par l'antenne après une phase d'excitation provoquée par une impulsion radiofréquence.

Le signal, appelé « signal de précession libre » (en anglais : Free Induction Decay ou FID), est une sinusoïde amortie. L'enveloppe de ce signal (*cf.* figure 2.6, en rouge) est une courbe exponentielle dé-

croissante en T_2^* et non en T_2 . Le T_2^* diffère du T_2 en raison des inhomogénéités du champ B_0 . Selon la séquence d'impulsions radiofréquences réalisée, il est possible de réaliser des mesures dites pondérées en T_1 ou pondérées en T_2 .

2.1.2 Formation des images

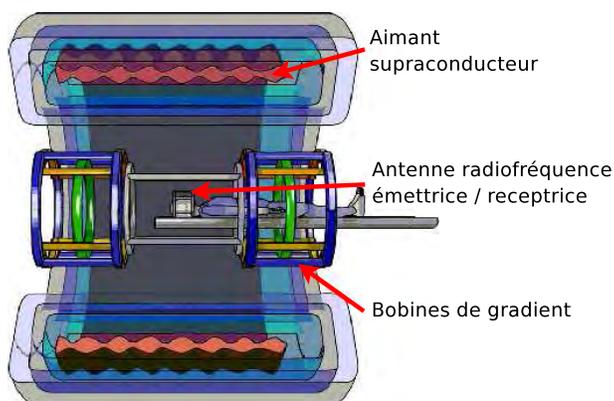


FIGURE 2.7 – Schéma simplifié d'un imageur IRM (illustration d'après Alexis Amadon - CEA).

En RMN, le signal mesuré provient de l'ensemble des tissus présents dans le champ B_0 . Pour obtenir une image, trois gradients de champ sont utilisés, l'un pour la sélection de coupe, l'autre pour le codage en fréquence et le dernier pour le codage en phase (cf. figure 2.7). Ainsi, une image est acquise dans le domaine fréquentiel (ou domaine de Fourier). Après une transformée de Fourier inverse, l'image d'IRM est obtenue (cf. figure 2.8). L'image obtenue est une matrice 3D qui associe à chaque point de l'espace, appelé voxel, une intensité.

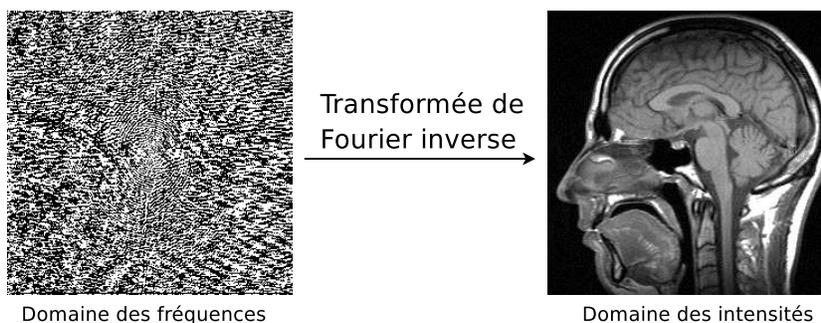


FIGURE 2.8 – Passage du domaine fréquentiel au domaine spatial par transformée de Fourier inverse.

Selon la séquence d'acquisition choisie, les tissus du cerveau sont observés avec des contrastes différents (cf. figure 2.9). Une image pondérée en T_1 (cf. figure 2.9 a.) fait apparaître la matière blanche en clair, la matière grise en gris et le LCR en foncé, alors qu'une image pondérée en T_2 (cf. figure 2.9 b.) inverse les contrastes du LCR et de la matière blanche. La séquence FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery, cf. figure 2.9 c.) est une autre modalité fréquemment utilisée pour le suivi de patients atteints

de SEP, car elle met particulièrement bien en évidence les lésions. Les images FLAIR sont caractérisées par un contraste similaire aux images pondérées T_2 , mis à part que les liquides apparaissent en sombre.

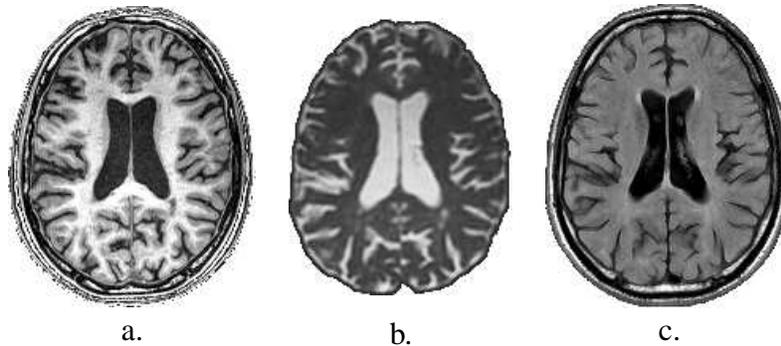


FIGURE 2.9 – Différentes modalités d'images IRM : (a) pondérée en T_1 , (b) pondérée en T_2 , (c) séquence FLAIR.

2.2 IRM de diffusion

Nous présentons dans cette section les notions utiles à la compréhension de ce mémoire. Pour une présentation plus complète sur l'IRM de diffusion, le lecteur peut se référer à des ouvrages tels que [50].

2.2.1 La diffusion dans les différents tissus du cerveau

L'IRM de diffusion (IRMd) est une modalité d'imagerie récente caractérisant les propriétés de diffusion des tissus cérébraux [42]. Les molécules d'eau sont sujettes à un mouvement aléatoire, appelé *mouvement brownien*. Ce déplacement est plus ou moins contraint en fonction des tissus cérébraux environnants (cf. figure 2.10 a.). Ainsi, la diffusion des molécules d'eau dans le LCR est importante et isotrope (c'est-à-dire identique dans toutes les directions), tandis qu'elle est plus faible dans la matière

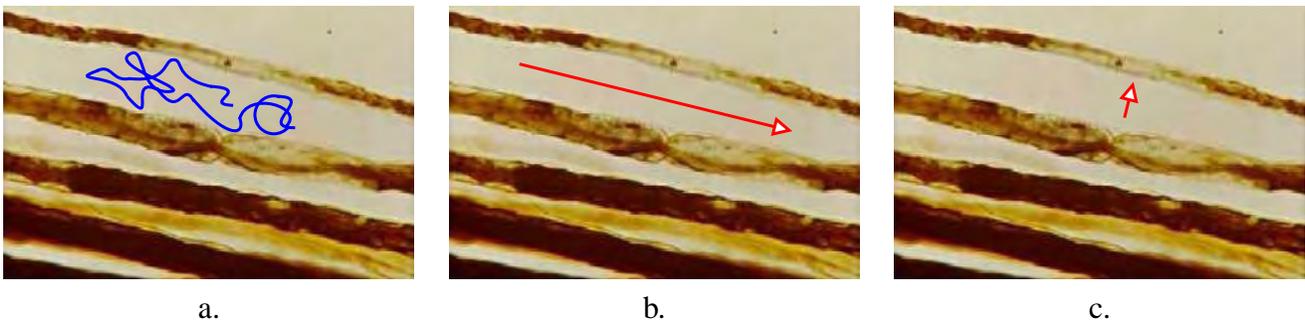


FIGURE 2.10 – (a) La diffusion de l'eau dans les fibres de matière blanche est (b) privilégiée parallèlement aux fibres et (c) restreinte perpendiculairement aux fibres (illustration modifiée d'après CEGEP St Jérôme, Québec, Canada).

grise et la matière blanche, et anisotrope dans la matière blanche (diffusion plus importante le long des faisceaux de fibres nerveuses, *cf.* figure 2.10). Des informations sur l'architecture des tissus à l'échelle cellulaire peuvent ainsi être obtenues à partir de la mesure du déplacement microscopique des molécules d'eau par l'IRMd.

2.2.2 Acquisition des images

Pendant la phase d'excitation, l'application d'un champ magnétique (gradient de diffusion) suivant une direction donnée g_i permet de caractériser les mouvements de diffusion suivant cette direction (g_i est un vecteur, généralement unitaire, dans l'espace à trois dimensions). L'image obtenue est dite pondérée en diffusion dans la direction g_i . Afin de caractériser les propriétés de diffusion du milieu suivant toutes les directions de l'espace, des gradients de diffusion sont appliqués séquentiellement dans plusieurs directions (souvent plusieurs dizaines, *cf.* figure 2.11). Ainsi, une acquisition d'IRMd est composée d'une

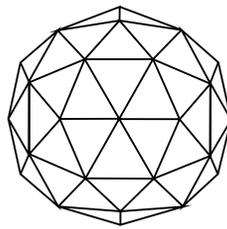


FIGURE 2.11 – Schéma illustrant une distribution possible des gradients de diffusion pour un échantillonnage régulier de l'espace avec 42 directions d'acquisition.

image sans gradient de diffusion (pondérée en T_2 , notée S_0) et d'autant d'images de gradient de diffusion (ou pondérées en diffusion, notées S_i) que de directions d'acquisition (*cf.* figure 2.12). Chacune de ces images sont obtenues par une séquence d'acquisition d'images de type Echo Planar Imaging (EPI) qui a pour caractéristique d'être rapide.

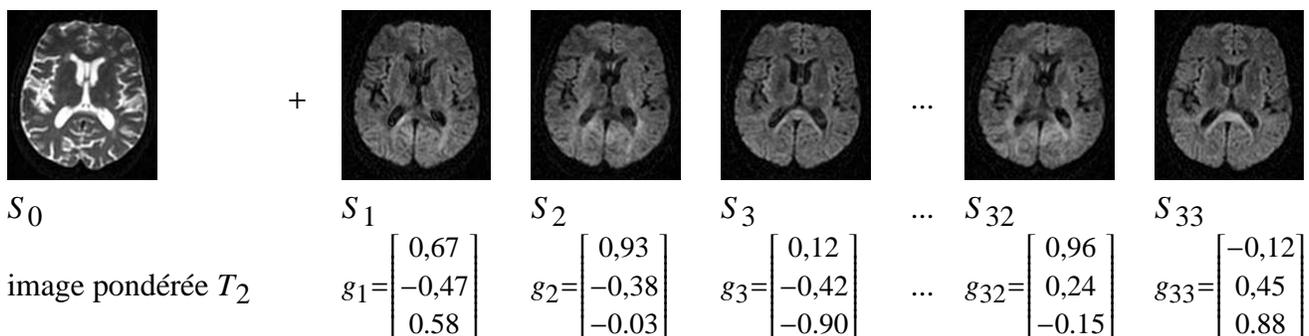


FIGURE 2.12 – Exemple d'une série d'IRM de diffusion constituée d'une image pondérée en T_2 et de 33 images pondérées en diffusion dans 33 directions g_i de l'espace (images S_i).

Chaque image pondérée en diffusion possède, par rapport à l'image sans diffusion, des zones dont les

valeurs sont atténuées (dues à la diffusion) selon l'équation de Stejskal-Tanner [78] :

$$S_i = S_0 e^{-b \cdot CDA_i} \quad (2.2)$$

où b représente le facteur de pondération en diffusion (il dépend de l'amplitude du gradient, de la durée d'application et du temps entre les deux impulsions de gradient) et CDA_i représente le Coefficient de Diffusion Apparente (CDA) suivant la direction g_i . Les images issues d'une acquisition d'IRMd permettent donc de calculer les images de CDA (cf. figure 2.13), représentant la diffusion pour une direction g_i , en utilisant la relation suivante :

$$CDA_i = \frac{1}{b} \log \left(\frac{S_0}{S_i} \right). \quad (2.3)$$

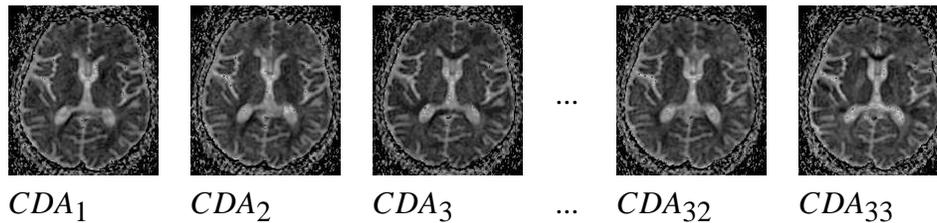


FIGURE 2.13 – Série d'images de CDA correspondant à la série d'IRM de diffusion de la figure 2.12.

2.2.3 Artefacts en IRM de diffusion

L'IRMd est très sensible aux mouvements. Ceux-ci peuvent être de trois ordres : les mouvements moléculaires microscopiques (c'est ce qu'elle doit contribuer à visualiser), les mouvements physiologiques (pulsation cardiaque et respiration) et les mouvements du patient. Afin de réduire les artefacts dus aux mouvements, l'acquisition en IRMd utilise des séquences d'IRM avec un temps d'acquisition très rapide. Malgré la rapidité de la séquence utilisée (l'Echo Planar Imaging, EPI), une acquisition d'IRM de diffusion dure quand même plus longtemps que la plupart des séquences d'IRM conventionnelle en raison du nombre d'images acquises (de quelques minutes pour $N = 6$ jusqu'à 25 minutes pour $N = 128$).

Le fait d'utiliser ce type de séquence rapide introduit des artefacts de susceptibilité magnétique (cf. figure 2.14) et des distorsions géométriques (cf. figure 2.15). À l'interface entre deux tissus ayant des susceptibilités magnétiques différentes, le champ B_0 peut subir une distorsion locale entraînant une distorsion géométrique locale de l'image appelée effet de susceptibilité (cf. figure 2.14). Les distorsions géométriques sont dues aux courants de Foucault (cf. figure 2.15) créés par la commutation très rapide des gradients de diffusion [46]. Les coupes peuvent subir des translations, des compressions ou des dilations les uns par rapport aux autres.

De plus, l'utilisation de gradients de forte intensité peut entraîner des défauts dans la linéarité des gradients qui ont pour conséquence des distorsions géométriques dans les images acquises (cf. figure 2.16).



FIGURE 2.14 – Exemple de distorsion géométrique locale due à l’effet de susceptibilité (illustration d’après Hoa et coll. [33]).

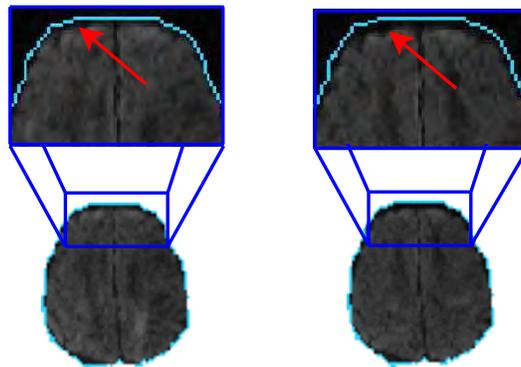


FIGURE 2.15 – Exemple de distorsion due aux courants de Foucault : la coupe de droite est décalée vers le bas par rapport à la coupe présentée à gauche.

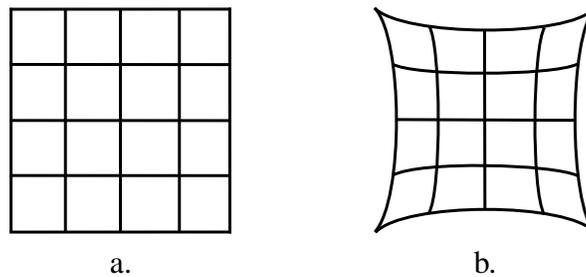


FIGURE 2.16 – Effet de la linéarité du gradient de champ sur le codage spatial de l’image : (a) champ à gradient linéaire et (b) champ à gradient non linéaire.

2.3 Tenseur de diffusion

2.3.1 Le modèle du tenseur de diffusion

À partir des images de CDA, un tenseur de diffusion peut être calculé pour chaque voxel de l'image. Le tenseur de diffusion correspond à une matrice symétrique et définie positive de la forme suivante :

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (2.4)$$

Le modèle du tenseur de diffusion fait l'hypothèse d'une distribution gaussienne de la diffusion. Sous cette hypothèse, l'équation de Stejskal-Tanner (cf. équation 2.2) devient :

$$S_i = S_0 e^{-b \cdot g_i^t D g_i} \quad (2.5)$$

Le tenseur peut être représenté par sa surface d'iso-niveau correspondant graphiquement à un ellipsoïde (cf. figure 2.17), afin d'en faciliter l'interprétation. Plus celui-ci est de taille importante, plus la diffusion est grande. Plus l'ellipsoïde est allongé, plus la diffusion est anisotrope. Ainsi, au niveau des faisceaux de fibres dans la matière blanche, le tenseur est anisotrope (cf. figure 2.18).

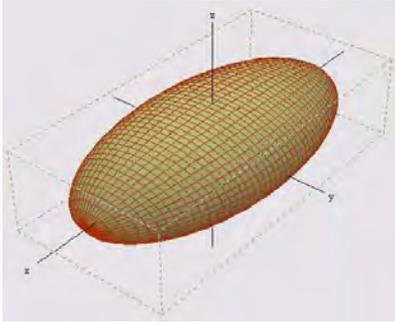


FIGURE 2.17 – Représentation du tenseur de diffusion (illustration dans le domaine public).



FIGURE 2.18 – Représentation (en rouge) du tenseur de diffusion au sein d'un faisceau de fibres nerveuses (illustration modifiée d'après CEGEP St Jérôme, Québec, Canada).

Un tenseur peut être estimé en chaque voxel \mathbf{v} par simple résolution d'un système linéaire : soient Y la matrice contenant les N valeurs au voxel \mathbf{v} des N images de CDA et X une matrice contenant les éléments du tenseur à estimer en ce voxel \mathbf{v} :

$$Y(\mathbf{v}) = \begin{pmatrix} CDA_1(\mathbf{v}) \\ CDA_2(\mathbf{v}) \\ CDA_3(\mathbf{v}) \\ \vdots \\ CDA_N(\mathbf{v}) \end{pmatrix}, \quad X(\mathbf{v}) = \begin{pmatrix} D_{xx}(\mathbf{v}) \\ D_{yy}(\mathbf{v}) \\ D_{zz}(\mathbf{v}) \\ D_{xy}(\mathbf{v}) \\ D_{xz}(\mathbf{v}) \\ D_{yz}(\mathbf{v}) \end{pmatrix} \quad (2.6)$$

Les éléments du tenseur de diffusion peuvent être estimés en considérant le système linéaire suivant obtenu en développant l'équation de Stejskal-Tanner (cf. équation 2.5) :

$$Y(\mathbf{v}) = AX(\mathbf{v}) \quad (2.7)$$

$$\text{avec } A = \begin{pmatrix} g_{1;x}^2 & g_{1;y}^2 & g_{1;z}^2 & 2g_{1;x}g_{1;y} & 2g_{1;x}g_{1;z} & 2g_{1;y}g_{1;z} \\ g_{2;x}^2 & g_{2;y}^2 & g_{2;z}^2 & 2g_{2;x}g_{2;y} & 2g_{2;x}g_{2;z} & 2g_{2;y}g_{2;z} \\ g_{3;x}^2 & g_{3;y}^2 & g_{3;z}^2 & 2g_{3;x}g_{3;y} & 2g_{3;x}g_{3;z} & 2g_{3;y}g_{3;z} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ g_{N;x}^2 & g_{N;y}^2 & g_{N;z}^2 & 2g_{N;x}g_{N;y} & 2g_{N;x}g_{N;z} & 2g_{N;y}g_{N;z} \end{pmatrix}$$

La résolution de ce système requiert au minimum $N = 6$ directions non colinéaires d'acquisition. Si $N > 6$, le système est dit surdéterminé et peut être résolu au sens des moindres carrés grâce à la pseudo-inverse :

$$\widehat{X}(\mathbf{v}) = (A^t A)^{-1} A^t Y(\mathbf{v}) \quad (2.8)$$

Le tenseur peut ensuite être décomposé en valeurs propres et vecteurs propres. Les trois valeurs propres sont λ_1 , λ_2 et λ_3 et les trois vecteurs propres sont ϵ_1 , ϵ_2 et ϵ_3 . Les trois valeurs propres sont triées ($\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$) et donc ϵ_1 est représentatif de la direction principale de diffusion.

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \epsilon_{1x} & \epsilon_{1y} & \epsilon_{1z} \\ \epsilon_{2x} & \epsilon_{2y} & \epsilon_{2z} \\ \epsilon_{3x} & \epsilon_{3y} & \epsilon_{3z} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \begin{bmatrix} \epsilon_{1x} \\ \epsilon_{1y} \\ \epsilon_{1z} \end{bmatrix} & \begin{bmatrix} \epsilon_{2x} \\ \epsilon_{2y} \\ \epsilon_{2z} \end{bmatrix} & \begin{bmatrix} \epsilon_{3x} \\ \epsilon_{3y} \\ \epsilon_{3z} \end{bmatrix} \end{pmatrix} \quad (2.9)$$

Il est à noter que cette méthode d'estimation au sens des moindres carrés du tenseur ne garantit pas que le tenseur soit défini positif. Le bruit présent dans les images peut entraîner l'estimation de tenseurs ayant des valeurs propres négatives ou nulles, ce qui n'est physiquement pas acceptable. En pratique, les valeurs propres nulles sont acceptées et les valeurs propres négatives peuvent être ramenées à zéro, ce qui revient à projeter les tenseurs sur la frontière de l'espace des matrices définies positives en minimisant la distance de Mahalanobis [82]. Il existe d'autres méthodes d'estimation de tenseur permettant de garantir que le tenseur soit défini positif et aussi d'introduire une régularisation spatiale du champ de tenseurs [61, 18].

2.3.2 Les indices scalaires issus du tenseur de diffusion

Le tenseur de diffusion peut être caractérisé par un certain nombre d'indices scalaires tels que la Fraction d'Anisotropie (FA, cf. figure 2.19 a.) et la Diffusion Moyenne (DM, cf. figure 2.19 b.).

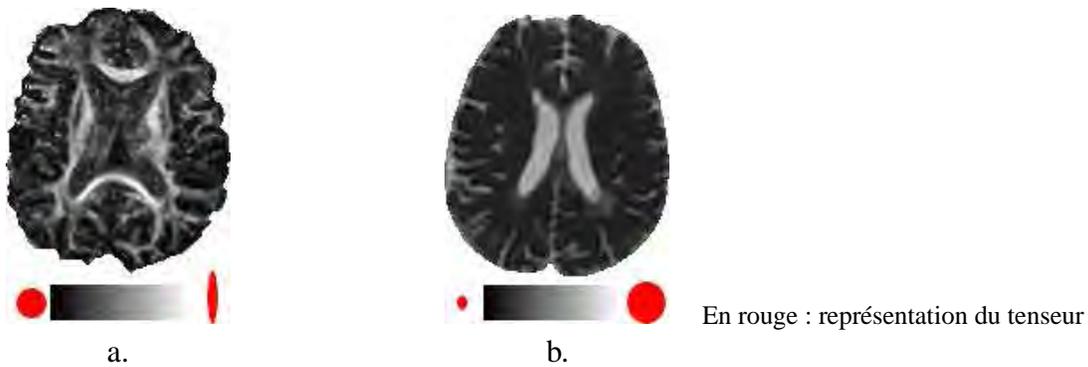


FIGURE 2.19 – Indices calculés à partir du tenseur de diffusion : (a) fraction d’anisotropie et (b) diffusion moyenne.

La diffusion moyenne indique si la diffusion est globalement (suivant toutes les directions d’acquisition) importante (DM élevée) ou restreinte (DM proche de 0). Sa formule est la suivante :

$$DM = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}. \quad (2.10)$$

La fraction d’anisotropie indique si la diffusion est privilégiée dans une direction (FA proche de 1) ou si la diffusion est à peu près la même dans toutes les directions de l’espace (FA proche de 0). Elle fait donc ressortir les faisceaux de fibres de matière blanche. Sa formule est la suivante :

$$FA = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_2)^2}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}. \quad (2.11)$$

D’autres indices sont particulièrement utiles entre autres pour suivre l’évolution de la pathologie de la SEP : la diffusion longitudinale et la diffusion radiale. La diffusion longitudinale ($D_{//}$) représente la diffusion suivant l’axe principal de diffusion alors que la diffusion radiale (D_{\perp}) correspond à la diffusion perpendiculaire à cet axe :

$$D_{//} = \lambda_1 \quad \text{et} \quad D_{\perp} = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}. \quad (2.12)$$

Des études ont montré, sur des modèles animaux, que lors du processus de démyélinisation en SEP, la diffusion radiale augmente et lors de la perte axonale la diffusion longitudinale diminue [32].

Il existe d’autres indices tels que le « lattice index », l’anisotropie relative, l’indice linéaire... que nous ne présentons pas dans ce mémoire.

2.4 Autres modélisations de la diffusion

Le modèle du tenseur de diffusion fait l’hypothèse d’une distribution gaussienne de la diffusion. Cette hypothèse n’est pas toujours valide en particulier pour les zones où se croisent des faisceaux de fibres. D’autres modèles de diffusion peuvent être utilisés à partir d’une acquisition d’IRM de diffusion. Ces dernières années, le modèle du Q -Ball [83], la déconvolution sphérique [80], le « Diffusion Spectrum Imaging » (DSI) [86] ont été proposés. Pour une comparaison de ces différents modèles, le lecteur peut

se référer à [1]. Ces modèles ont besoin d'un très grand nombre de directions d'acquisition et parfois de plusieurs images sans diffusion et des images pondérées en diffusion avec des valeurs de b différentes. Ces acquisitions sont appelées « High Angular Resolution Diffusion Imaging » (HARDI). Nous ne détaillerons pas ces modèles puisque cette thèse ne les utilise pas.

2.5 La tractographie

L'IRMd est communément utilisée pour effectuer du suivi de fibres grâce à des algorithmes automatiques. À partir de la diffusion en chaque voxel du cerveau, ces algorithmes recherchent les trajectoires empruntées par les faisceaux de fibres [51] (*cf.* figure 2.20). Nous ne nous attarderons pas non plus sur ces applications puisqu'elles sont éloignées de notre problématique.

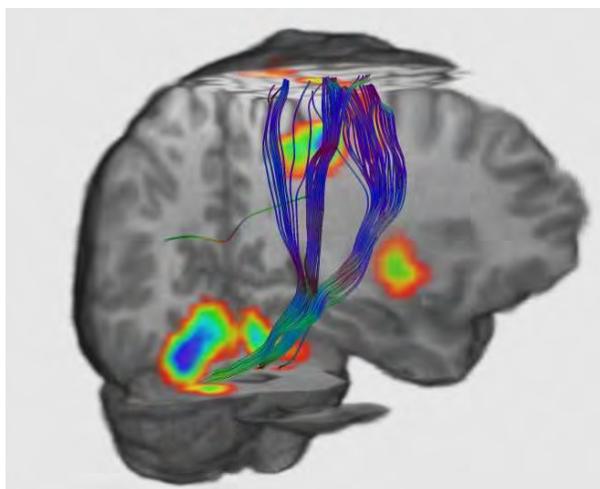


FIGURE 2.20 – Exemple d'image obtenue grâce à un algorithme de suivi de fibres (illustration MedInria, France).

2.6 Conclusion

L'IRM de diffusion est une technique d'IRM qui met en évidence les mouvements microscopiques aléatoires de l'eau dans les tissus. Des gradients de diffusion sont successivement appliqués dans différentes directions. Ainsi, une série d'images est obtenue, caractérisant en chaque voxel la diffusion de l'eau. Le modèle du tenseur de diffusion permet extraire des indices caractérisant la diffusion tels que la fraction d'anisotropie ou la diffusion moyenne. L'IRMd permet d'étudier la microstructure des tissus. Elle donne des indications sur d'éventuelles anomalies des fibres nerveuses de la matière blanche.

Un état de l'art des différents travaux menés en SEP grâce à l'imagerie de diffusion est présenté dans le chapitre 3.

Chapitre 3

État de l'art : détection de changements dans des séquences temporelles d'images

Avant de décrire la stratégie de détection de changements que nous avons développée, nous introduisons différentes approches qui ont été proposées dans la littérature. Nous nous intéressons, dans ce chapitre, uniquement aux changements affectant localement les images, ce qui correspond à la problématique de notre application. La détection de changements (appelée aussi comparaison d'images dans ce mémoire) est un outil essentiel pour suivre l'évolution de toute structure dont nous possédons plusieurs images à différents instants. Les domaines d'application sont très variés : l'imagerie satellitaire, la vidéosurveillance, l'imagerie médicale, le génie civil, la détection sous-marine, l'assistance à la conduite routière... Cette étude bibliographique s'intéresse à quelques applications clefs représentant l'ensemble de la thématique.

Pour l'humain, la surveillance de caméras de contrôle ou la comparaison de photographies satellites sont des tâches fastidieuses et un opérateur peut manquer des changements. Il en est de même pour toutes les applications où des images sont comparées. La détection automatique de changements permet donc un gain de temps et rend cette tâche plus fiable.

Tout d'abord, nous présentons différentes applications utilisant la détection de changements ainsi que les différentes problématiques qui leur sont associées (section 3.1.2). Nous introduisons les prétraitements éventuellement nécessaires pour effectuer une détection de changements (section 3.1.3) avant de présenter les différentes techniques utilisées. Ensuite nous nous intéressons plus particulièrement à la détection de changements en IRM de diffusion (section 3.2.1 et section 3.2.2).

3.1 La détection de changements dans des séquences temporelles d'images

3.1.1 Formalisation du problème

La détection de changements est la résolution du problème suivant : étant donnée une série d'images $\{I_1, I_2, \dots, I_M\}$ de la même scène prises à différents instants $\{t_1, t_2, \dots, t_M\}$, identifier l'ensemble des pixels qui correspondent à un changement significatif [64] (*cf.* figure 3.1).

Le nombre M d'images à comparer peut être de deux, comme en télédétection ou dans le cas de notre application, ou bien beaucoup plus important dans le cas d'un flux vidéo.

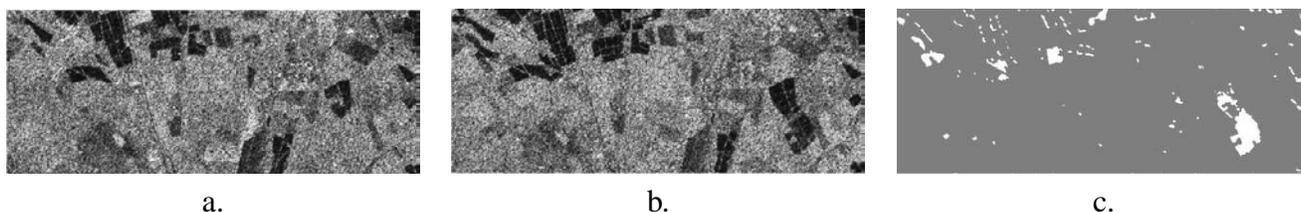


FIGURE 3.1 – Détection de changements entre deux images radar avec pour application la détection d'inondations. (a) et (b) correspondent aux deux images à comparer et (c) est la carte de détection obtenue (illustration d'après Moser et coll. [52]).

Les images sont généralement en deux dimensions ($l = 2$) comme en imagerie satellitaire ou en vidéosurveillance, mais elles peuvent être en trois dimensions ($l = 3$) comme en imagerie médicale ou en imagerie microscopique biologique. Chaque image est composée de pixels de coordonnées $x \in \mathbb{R}^l$ ayant une intensité ou une couleur $I(x) \in \mathbb{R}^k$. Généralement les images possèdent un seul canal ($k = 1$, ce sont des images en niveaux de gris, par exemple) ou trois canaux de couleur ($k = 3$, images couleurs à trois canaux : Rouge, Vert et Bleu). Mais les images peuvent posséder plus de canaux : en imagerie multispectrale k est de l'ordre de la dizaine et en imagerie hyperspectrale k est de l'ordre de la centaine. Pour ces applications ($k > 1$), il peut se poser la question de la fusion de ces canaux.



FIGURE 3.2 – Exemple de changements dus à des déplacements d'objets (étiqueté M), à la réflexion spéculaire (étiqueté S) ainsi qu'aux changements de couleur des objets (étiqueté A) (illustration d'après Radke et coll. [64]).

Les changements peuvent être de plusieurs natures : apparition ou disparition d'objet, modification de la forme ou de la couleur de l'objet ou déplacement de l'objet dans la scène (cf. figure 3.2). D'autres changements peuvent intervenir : changement de la position de la prise de vue, changement d'illumination de la scène ou bien présence de bruit dû au capteur. Ces changements sont la plupart du temps non désirés et ne doivent pas apparaître dans la carte de détection des changements significatifs. Les changements qui sont non désirés dans une application peuvent être désirés dans une autre, par exemple l'ombre est un changement non désiré en vidéosurveillance mais est important pour la détection de catastrophes en imagerie satellitaire car c'est un indicateur de la taille des bâtiments. Il existe des prétraitements permettant d'éliminer les changements non désirés.

Dans le cas de notre application, peuvent intervenir des apparitions ou des disparitions de lésions, des changements de taille ou d'intensité de celles-ci. Les autres changements sont considérés comme des artefacts qu'il ne faut pas détecter.

La chaîne de traitements classique en détection de changements consiste en l'application des étapes suivantes :

- acquisition des M images $\{I_1, I_2, \dots, I_M\}$ à comparer ;
- application de prétraitements :
 - application de transformations géométriques pour recalibrer les images des différentes acquisitions entre elles ;
 - normalisation des intensités des images afin qu'elles puissent être comparées ;
- application d'une mesure de comparaison entre les images et prise de décision (changement significatif ou pas de changement) pour chaque point de l'image ;
- application de post-traitements pour affiner la détection ou supprimer des fausses détections.

Les prétraitements sont détaillés dans la section 3.1.3 et les méthodes de comparaison dans la section 3.1.4. Certains artefacts peuvent être traités de différentes manières : pour traiter le bruit contenu dans les images par exemple, il est possible de l'estomper, en prétraitement, en utilisant une opération de filtrage ou bien il est possible de le prendre en compte dans un test statistique de comparaison ou bien encore il est possible, en post-traitement, de filtrer la carte de détection obtenue pour supprimer les détections dues au bruit.

3.1.2 Applications utilisant la détection de changements et problématiques associées

La détection de changements entre plusieurs images intervient dans de nombreux champs d'application : la vidéosurveillance (par exemple le suivi d'une personne dans une séquence vidéo, *cf.* figure 3.3), la télédétection (en imagerie satellite, le suivi de la déforestation, par exemple, *cf.* figure 3.4), l'assistance à la conduite (par exemple, la détection automatique d'obstacles, *cf.* figure 3.5), la détection de changements en imagerie médicale... Malgré la diversité des applications, les méthodes de détection de changements sont confrontées aux mêmes problèmes. De ce fait, les méthodes de détection de changements utilisent un certain nombre de prétraitements et de méthodes communs. Nous nous intéressons tout d'abord aux différentes applications et à leurs problématiques associées avant de discuter des méthodes utilisées pour les résoudre.

La vidéosurveillance



FIGURE 3.3 – Suivi d'une personne dans une séquence vidéo (application au suivi et à la détection de figures en trampoline) (illustration d'après Cassel [11]).

La mise en place d'une vidéosurveillance automatique peut avoir différents objectifs. Elle peut sécuriser une zone, par exemple, en détectant la chute d'un objet ou d'une personne sur une voie de métro. Elle peut contrôler, par exemple, la lecture des plaques d'immatriculation à l'entrée d'un parking. Mais également, elle permet d'adapter les moyens en fonction de la demande, par exemple, le comptage du nombre de visiteurs dans un musée. En vidéosurveillance [77, 11], souvent, la position de la caméra ne change pas et de ce fait le fond reste presque constant (*cf.* figure 3.3). L'objectif est de détecter uniquement les changements qui ne font pas partie du fond de la scène. Dans certaines applications, le changement de luminosité, le déplacement des ombres portées font varier l'arrière-plan de la scène et ne doivent pas être détectés en tant que changement. La plupart des applications de vidéosurveillance requiert des algorithmes qui satisfassent à des contraintes de temps réel.

La télédétection

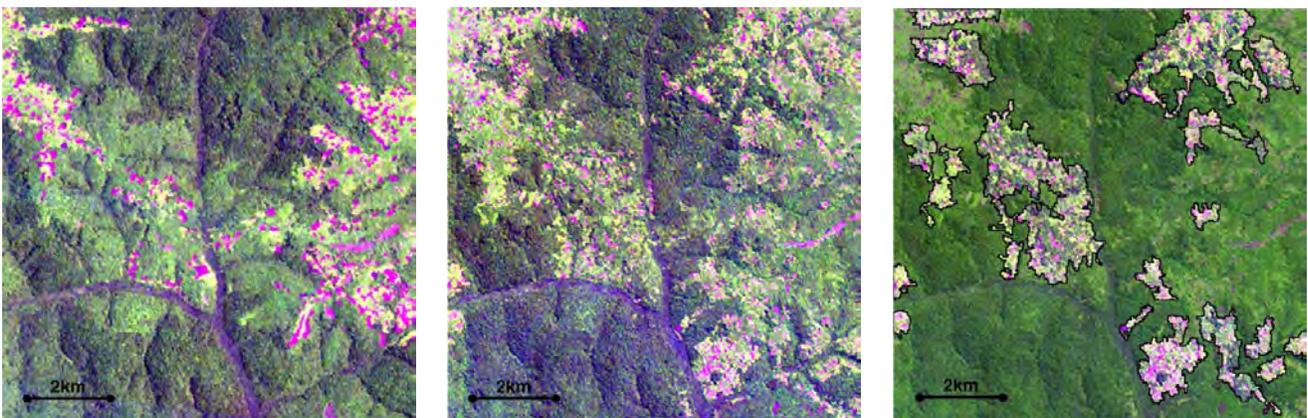


FIGURE 3.4 – Détection de changements entre deux images satellitaires (uniquement le canal ayant une longueur d'onde dans le spectre visible des images multispectrales est représentée) (illustration d'après Duveiller et coll. [20]).

La télédétection est l'acquisition d'images à distance d'un phénomène. En télédétection spatiale, il s'agit d'observation d'une zone de la Terre par des images acquises par un satellite ou un avion. Mais la télédétection s'applique également en exploration spatiale, en astronomie, en cartographie sous-marine...

Les enjeux de l'utilisation de méthodes de détection automatique de changements en télédétection sont multiples : par exemple, suivre la déforestation, détecter des inondations, organiser l'arrivée de secours sur une zone ayant subi un séisme... En télédétection satellite [20, 45, 84, 52], la plupart du temps, la position du capteur est différente. Les images doivent donc être recalées dans un même repère afin de pouvoir être comparées. Il existe plusieurs types d'images utilisées en télédétection, généralement soit de l'imagerie optique [20, 45, 84] (cf. figure 3.4) soit de l'imagerie radar [52] (cf. figure 3.1). Elles ont chacune des propriétés différentes à prendre en compte (bruit, résolution...). L'imagerie optique est souvent multispectrale (plusieurs images de longueurs d'onde différentes dans le visible et l'infrarouge) ce qui permet d'obtenir des images en présence de nuages ou la nuit. Il ne s'agit donc plus de comparer deux images mais deux ensembles d'images.

L'assistance à la conduite

Ces dernières années, les systèmes d'aide à la conduite se sont multipliés (radar de recul, limiteur ou régulateur de vitesse...) et certains utilisent des caméras avec des algorithmes de traitement d'images (détection de changement de voie de circulation, stationnement automatique en créneau...). Les caméras embarquées acquièrent des séries temporelles d'images et un des futurs systèmes étudiés est la détection automatique d'obstacle (véhicule, piéton, ballon...) [19]. Tout comme la vidéosurveillance, les images à comparer proviennent d'un flux vidéo mais la différence avec les applications précédemment citées est le déplacement de la caméra. Dans cette famille d'applications, une contrainte supplémentaire est par ailleurs à prendre en compte : le temps de calcul de l'algorithme doit être très faible pour réaliser la détection en temps réel.

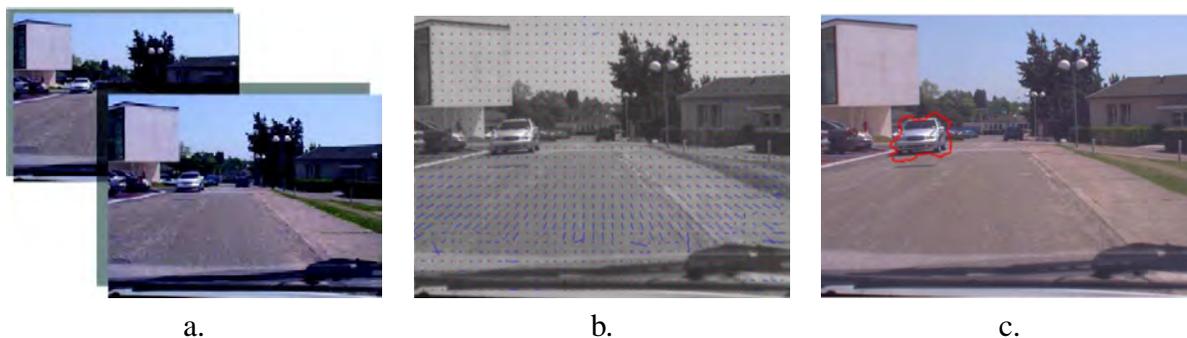


FIGURE 3.5 – Détection d'obstacles pour un véhicule sans pilote. (a) correspond aux deux images à comparer, (b) est le champ de transformation entre les deux images et (c) est le résultat de la détection d'obstacles (illustration d'après Dumortier et coll. [19]).

L'imagerie médicale

L'imagerie *in vivo* a révolutionné la médecine permettant de mieux diagnostiquer, suivre et comprendre les maladies. Par rapport aux applications précédemment citées, en imagerie médicale, la plupart des images acquises sont en trois dimensions et parfois avec plusieurs modalités d'imagerie. Les méthodes existantes pour les images en deux dimensions doivent être étendues pour pouvoir être appliquées à des images en trois dimensions. Les problématiques de détection de changements en imagerie médicale peuvent être classées en deux catégories. D'une part, celles détectant des changements concernant

l'ensemble de la structure imagée comme un changement géométrique global. Par exemple, la mesure de l'atrophie (la diminution du volume) du cerveau [17, 71] correspond à cette catégorie. D'autre part, comme dans notre application, celles qui s'intéressent à des changements d'apparence locaux (changement de l'intensité d'un ensemble de voxels localement) [7, 67]. Cette catégorie peut être subdivisée en deux avec d'une part les séquences longues (le nombre d'image M est grand) comme en IRM fonctionnelle où les différences recherchées correspondent à des modifications du signal RMN induites par des variations de l'activité neuronale et d'autre part les séries ne contenant que peu d'images (généralement $M = 2$) et plus espacées dans le temps avec pour objectif de détecter un changement structurel (comme l'apparition d'une lésion ou d'une tumeur).

Une des problématique en imagerie médicale est le caractère déformable des organes. Par exemple, le cerveau possède des tissus qui sont mous. De ce fait, lors de l'augmentation de la taille d'une tumeur, les tissus sains avoisinants peuvent être déplacés (*cf.* figure 3.6). Il peut être nécessaire de prendre en compte ces déformations pour effectuer correctement la détection des changements.



FIGURE 3.6 – Exemple de tumeur déplaçant les tissus sains voisins en IRM séquence FLAIR d'IRM (illustration d'après *Penang Adventist Hospital*).

3.1.3 Les prétraitements et les artefacts à prendre en compte

Le recalage

La plupart des méthodes de détection de changements requièrent au préalable que les images soient recalées entre elles. Le recalage consiste en l'estimation d'une transformation géométrique permettant de mettre en correspondance les structures à comparer. Pour effectuer cette étape de recalage, certaines méthodes automatiques utilisent uniquement l'information des niveaux de gris de l'image [22, 57] mais aussi, selon l'application, d'autres informations peuvent être utilisées (pour des images satellitaires cela peut être les coordonnées géographiques de l'image [45] ou des points de contrôle facilement repérables [84]...). La qualité du recalage est primordiale pour obtenir une bonne détection de changements, car un faible décalage entre les images peut entraîner l'apparition de fausses détections.

Pour recalcr les images, plusieurs choix de transformations géométriques sont possibles. Le recalage peut être rigide : seules des translations et des rotations sont estimées (*cf.* figure 3.7 transformation rigide). Le recalage affine autorise en plus des changements d'échelle ainsi que des transvections (cisaillements) (*cf.* figure 3.7 transformation affine). Il ne compense pas des déformations plus complexes comme les

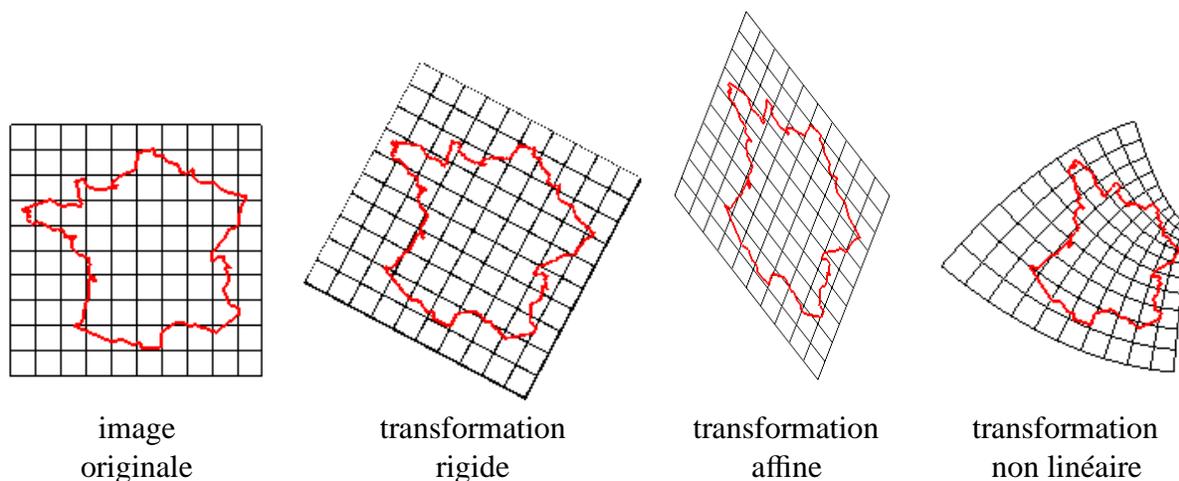


FIGURE 3.7 – Exemple de transformations géométriques utilisables pour le recalage (illustration sous licence de documentation libre GNU).

déformations locales. Le recalage non linéaire permet de compenser des déformations plus complexes (cf. figure 3.7 transformation non linéaire). Certaines transformations non linéaires présentant un grand nombre de degrés de liberté requièrent d'introduire des contraintes, notamment sur la régularité de la transformation ou sur son inversibilité.

Certaines applications n'ont besoin que d'un simple recalage rigide (comme en télédétection, car la géographie du terrain est restée la même entre les deux acquisitions [45]). D'autres applications nécessitent un recalage affine pour compenser des changements globaux que l'on ne souhaite pas détecter (comme l'angle de vue par exemple) [7]. D'autres applications encore ont besoin de recalage non linéaire pour mettre en correspondance des images qui demeurent différentes après un recalage affine. Le recalage non linéaire permet, par exemple, de compenser des distorsions géométriques dues à l'acquisition. La résolution du recalage est choisie de manière à ne pas compenser les changements que la méthode doit détecter.

L'interpolation

L'application d'une transformation géométrique pour recalcr une image sur une autre soulève la question de l'interpolation des pixels dans les nouvelles coordonnées (cf. figure 3.8). La valeur de chaque pixel de la nouvelle image est obtenue en recherchant son antécédent dans l'image d'origine. L'antécédent ne correspond souvent pas à un pixel de la grille de l'image d'origine (c'est-à-dire ses coordonnées ne sont pas entières), il faut donc interpoler. L'interpolation est réalisée en deux étapes : la première consiste à transformer les points de la grille discrète de l'image en une représentation continue et la seconde étape réalise un rééchantillonnage selon les coordonnées des antécédents.

Il existe différentes méthodes pour obtenir une représentation continue de l'image. L'interpolation au plus proche voisin affecte en chaque point la valeur du pixel le plus proche. L'interpolation bilinéaire est réalisée en considérant une combinaison linéaire des intensités des points les plus proches. L'interpolation bicubique est basée sur le même principe en considérant des fonctions polynomiales telles que les splines.

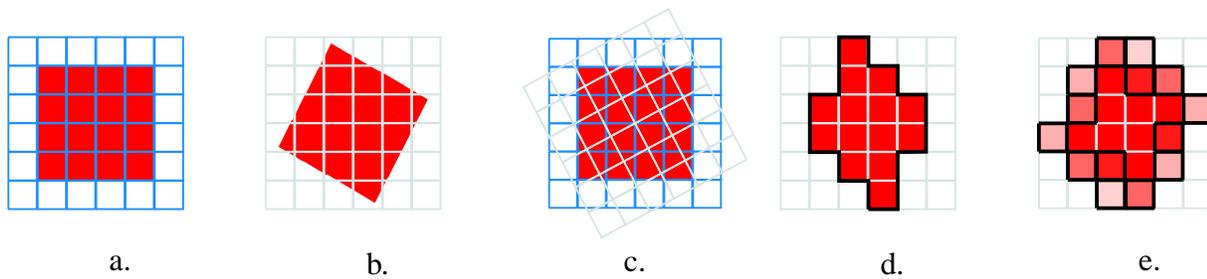


FIGURE 3.8 – Exemple d’interpolation : (a) image originale dans le repère original (bleu) ; (b) image ayant subi une transformation et devant être interpolée dans le repère d’arrivée (gris) ; (c) application de la transformation inverse au repère d’arrivée ; (d) image interpolée par la méthode du plus proche voisin ; (e) image interpolée par interpolation linéaire. *L’image présentée en (a) subit une transformation et doit donc être interpolée (b). (c) Pour chaque pixel de la nouvelle image, l’antécédent est recherché dans l’image d’origine. L’image (d) représente l’image obtenue en appliquant une interpolation au plus proche voisin : il n’y a que des couleurs appartenant à l’image originale mais il apparaît un phénomène de créneaux (aliasing en noir). L’image (e) représente l’image obtenue en utilisant une interpolation linéaire : les pixels positionnés sur une zone frontière (encadré de noir) entre deux couleurs réalisent un compromis entre les deux (effet de volume partiel).*

Enfin, l’interpolation par sinus cardinal estime la représentation continue de l’image en approchant la reconstruction idéale au sens de Shannon. Le choix de la méthode d’interpolation influence la méthode de détection : la nature du bruit change et devient spatialement corrélé, des effets de volumes partiels sont créés (*cf.* figure 3.8 d.). Pour une comparaison de ces différentes méthodes se référer à Lehmann et coll. [44].

La normalisation d’intensité

Les méthodes qui comparent les images et qui sont basées sur les intensités requièrent que celles-ci soient comparables. Entre les acquisitions, il est possible que les intensités soient différentes. Cela peut être dû, par exemple, à un changement des conditions d’acquisition ou à l’étalonnage de l’imageur. Dans certaines applications, les images sont le résultat d’une mesure physique (par exemple l’intensité d’une image issue d’un examen de scanner X exprimée en unité Hounsfield) ou bien représentent un ratio (par exemple la fraction d’anisotropie en IRM de diffusion) et sont donc directement comparables. Si ce n’est pas le cas, une étape de normalisation est nécessaire.

Une première approche est d’utiliser une mise en correspondance linéaire permettant d’obtenir la même moyenne et le même écart-type pour les deux images. Cependant, la relation entre les deux images n’est pas forcément linéaire, d’autres méthodes estiment une mise en correspondance non linéaire des intensités. Par exemple, à partir de l’histogramme conjoint des deux images (*cf.* figure 3.9), il est possible de calculer une fonction de transfert non linéaire normalisant l’intensité d’une image par rapport à une autre.

D’autres effets affectent l’intensité mais de manière non homogène sur l’image comme, par exemple, le biais lié aux inhomogénéités de champ magnétique dans les images IRM [7], ou la réflexion spéculaire en imagerie optique. Certaines méthodes utilisent des corrections qui varient spatialement pour corriger

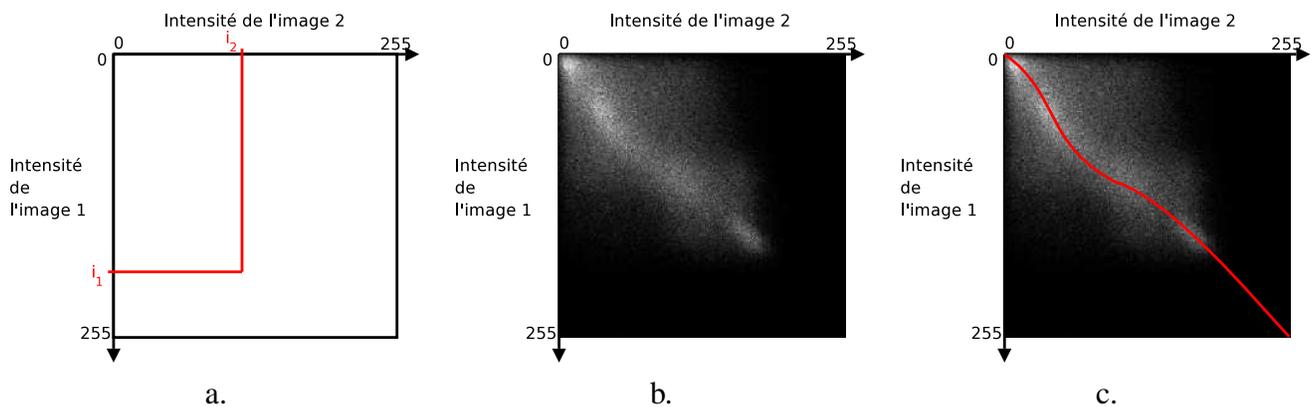


FIGURE 3.9 – Histogramme conjoint : (a) construction de l’histogramme conjoint : pour chaque couple (i_1, i_2) , le nombre de voxel ayant l’intensité i_1 dans l’image 1 et i_2 dans l’image 2 est calculé; (b) Exemple d’histogramme conjoint; (c) fonction de transfert (en rouge) estimée à partir de l’histogramme conjoint.

ces artefacts non homogènes. Pour une comparaison de différentes méthodes de normalisation d’intensité se référer à Noblet [56].

La prise en compte du bruit présent dans les images

La nature du bruit dépend fortement du type d’appareil utilisé pour acquérir les images. Certains capteurs induisent un bruit additif de type gaussien comme en vidéosurveillance, ou un bruit multiplicatif, comme en imagerie sonar. Il est possible de prendre en compte le bruit lors de plusieurs étapes de la chaîne de traitements :

- soit, tout d’abord, lors d’un prétraitement. Les données peuvent être filtrées spatialement ou s’il est possible d’acquérir une séquence longue de la même scène, un moyennage temporel peut être envisagé.
- soit en modélisant le bruit dans le test statistique.
- soit, enfin, lors d’un post-traitement. Les cartes de détection sont filtrées soit par un filtre médian ou moyenneur, soit par une opération de « clustérisation ».

Ces traitements ont tous pour objectif de réduire le nombre de fausses détections dues au bruit présent dans les images.

3.1.4 Méthodes de détection de changements

Dans cette section, nous présentons les différentes méthodes proposées dans la littérature. Nous avons choisi de les classer selon l’approche utilisée.

Les approches basées sur la comparaison de segmentations

Certaines méthodes commencent par segmenter les données contenues dans chacune des images puis comparent les données segmentées [20, 88]. La méthode consiste à classer les pixels en plusieurs

classes (par exemple habitation, forêt, eau en télédétection [20] ou bien fond et premier plan en vidéosurveillance [88]) et à comparer les résultats obtenus pour les deux acquisitions. La segmentation peut être obtenue soit manuellement, soit semi-automatiquement, soit automatiquement. La détection est ensuite effectuée en étiquetant les pixels n'étant pas dans la même classe sur les deux images. D'autres méthodes affectent à chaque pixel la probabilité d'appartenance à chacune des classes, à la place d'étiqueter chaque pixel comme appartenant à une classe [40]. Elles peuvent ainsi prendre une décision basée sur une information plus riche.

Les approches basées sur la comparaison d'intensité

La méthode la plus simple consiste à soustraire les deux images. Cette méthode requiert une parfaite réalisation des étapes de recalage et de normalisation d'intensité. Néanmoins, pour des applications ne nécessitant pas ces prétraitements, comme en vidéosurveillance par exemple, cette méthode peut être adaptée. Cependant, des fausses détections peuvent apparaître dans le fond de la scène. Une modélisation du fond, proposée par Stauffer et coll. [77], permet de limiter les fausses détections dues à des changements qui ne sont pas pertinents. D'autres applications utilisent d'autres *a priori* : par exemple, la taille de ce qui doit être détecté. Les variations de l'arrière-plan étant de plus petite taille que les changements à détecter, elles sont ignorées. C'est le cas dans [11] où la taille des changements à détecter est connue : la taille d'une personne. Tous les changements de taille inférieure sont donc considérés comme des changements non significatifs. La soustraction apporte uniquement une carte de différence et il reste le problème de la valeur du seuil à fixer. La plupart du temps, le seuil est fixé de manière empirique.

Une approche plus robuste au bruit utilise des tests statistiques paramétriques ou non paramétriques. La décision de considérer un pixel comme ayant un changement significatif ou non significatif est prise en effectuant un test d'hypothèses [7]. La paire, constituée de l'intensité des deux images pour un pixel donné, est considérée comme un vecteur aléatoire supposé suivre une certaine fonction de densité de probabilité paramétrique. Le test choisi l'hypothèse qui décrit au mieux le changement d'intensité en utilisant le cadre classique du test d'hypothèse (*cf.* section 4.6.1).

L'avantage de cette famille d'approches est qu'elle ne requiert aucun *a priori* (dans le cas de tests non paramétriques) ou peu d'*a priori* (dans le cas de tests paramétriques) sur les changements à détecter (forme, taille...).

Les approches basées sur le champ de déformations

Une autre famille de méthodes s'appuie sur l'analyse du champ de déformations obtenu après recalage non linéaire des deux images parfaitement en correspondance. Si le recalage non linéaire est réalisé à une échelle très locale (jusqu'à un niveau de finesse important), tous les changements sont compensés. Ce ne sont donc plus les images qui sont comparées (elles sont devenues presque identiques) mais c'est le champ de déformations qui est analysé (*cf.* figure 3.10 et 3.5) [65, 19].

Le champ de déformations contient des informations pertinentes sur la différence entre les deux images. L'apparition d'une lésion est caractérisée par une dilatation et sa disparition par une contraction dans le champ de déformations. Ces changements sont analysés par exemple à l'aide du jacobien (c'est-à-dire le déterminant de la matrice jacobienne) de la transformation [65]. La matrice jacobienne est composée des différentes dérivées partielles d'une fonction à plusieurs variables. D'un point de vue physique, la valeur du jacobien représente la variation locale de volume induite par la transformation. Une

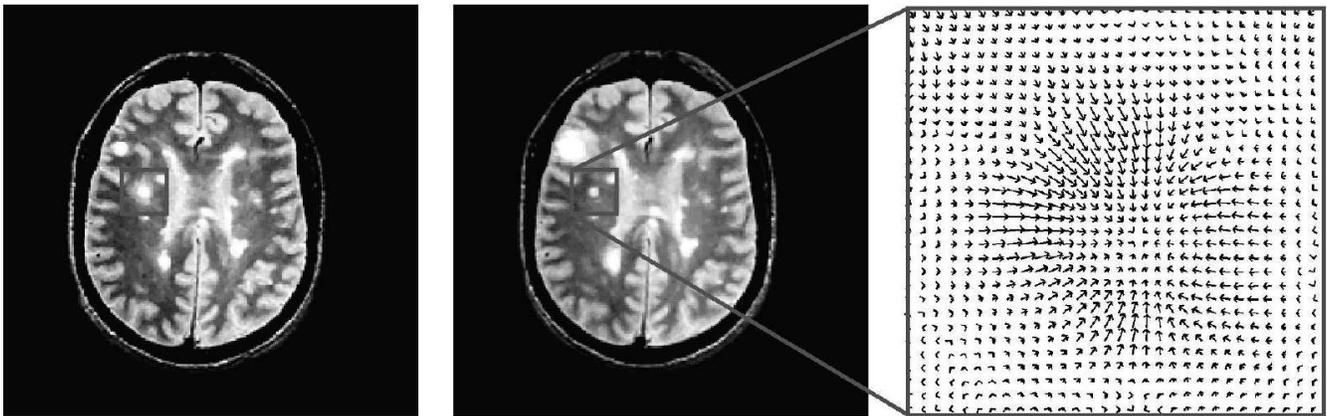


FIGURE 3.10 – Détection de changements reposant sur l’analyse du champ de déformations. La réduction de la taille de la lésion apparaît comme une contraction dans le champ (illustration d’après Rey et coll. [65]).

transformation ayant une valeur de jacobien égale à 1 est une transformation qui conserve les volumes. Une valeur de jacobien supérieure à 1 correspond à une dilatation et une valeur inférieure à 1 correspond à une contraction.

3.2 Détection de changements en IRM de diffusion

En IRM de diffusion, peu d’études ont été menées sur la détection automatique de changements. Une seule méthode automatique a été proposée pour détecter les changements chez des patients atteints de sclérose en plaques (cf. section 3.2.2). Par contre, plusieurs travaux étudiant l’évolution de la sclérose en plaques avec l’IRM de diffusion ont été publiés (cf. section 3.2.1). Parmi ces méthodes, certaines ne s’intéressent qu’à des régions du cerveau segmentées manuellement pour suivre l’évolution de la pathologie alors que d’autres s’intéressent à l’ensemble de la matière blanche ou de la matière grise.

3.2.1 Études cliniques de suivi de patients sclérose en plaques

Les études cliniques présentées dans cette partie ne sont pas, à proprement parler, des méthodes de détection de changements mais ces travaux montrent les modifications induites par la maladie de la sclérose en plaques qui peuvent être mises en évidence par l’IRM de diffusion. Elles justifient donc la pertinence de l’utilisation de l’IRM de diffusion pour suivre l’évolution de la maladie grâce à des méthodes de détection automatique de changements.

Étude de l’apparition de lésions

Des études se sont intéressées à l’apparition de nouvelles lésions et sur ce que l’IRM de diffusion peut apporter comme informations [87, 66]. Elles ont examiné l’évolution des propriétés de diffusion dans les régions où apparaissent de nouvelles lésions. Des images d’IRM rehaussées au gadolinium et des images

d'IRM de diffusion ont été acquises tous les mois pendant un an pour l'étude menée par Werring et coll. [87] et toutes les semaines pendant 12 semaines pour l'étude de Rocca et coll. [66]. Les images d'IRM rehaussées au gadolinium permettent de définir les régions d'intérêt où sont apparues des lésions, ainsi que des régions saines utilisées comme contrôle. Un seul indice issu de l'IRM de diffusion a été étudié : la diffusion moyenne. Les valeurs de diffusion moyenne ont été recalées temporellement afin que les apparitions de lésions interviennent pour toutes les images et toutes les régions d'intérêt à l'instant $t=0$. Ainsi, l'analyse du mécanisme de formation de la lésion est possible. Les travaux de Werring et coll. [87] ont montré que de subtiles augmentations de la diffusion moyenne apparaissent avant que la lésion ne soit visible dans une IRM rehaussée au gadolinium (*cf.* figure 3.11) alors que ceux de Rocca et coll. [66]

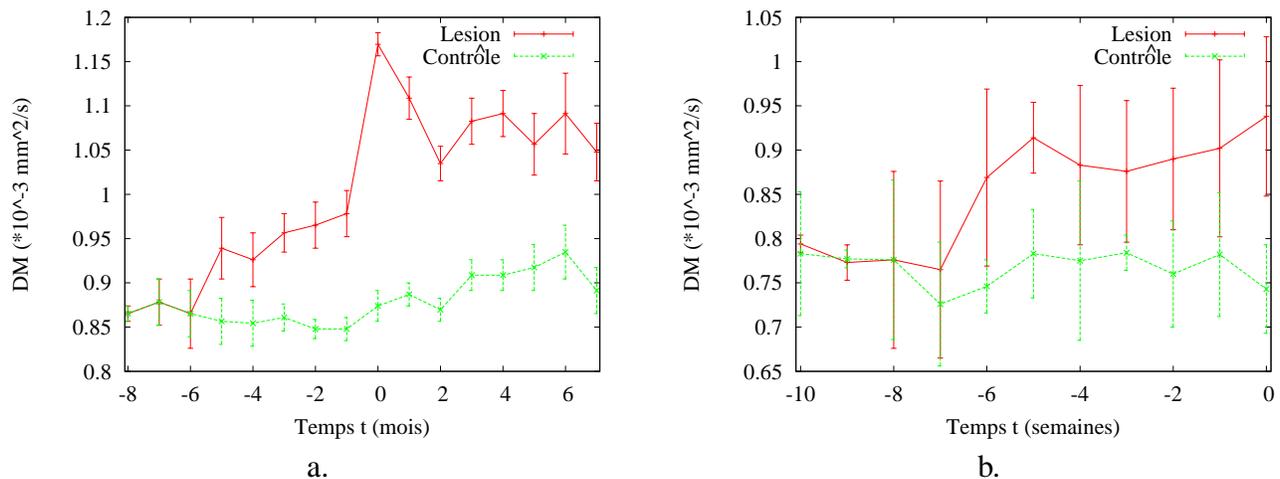


FIGURE 3.11 – Évolution de la diffusion moyenne dans des régions d'intérêt où sont apparues des lésions (en rouge) et dans des régions saines (en vert). Les valeurs de diffusion moyenne ont été recalées temporellement afin que l'apparition des lésions intervienne à $t = 0$. (a) résultats obtenus par Werring et coll. [87] et (b) résultats obtenus par Rocca et coll. [66].

montrent que la diffusion moyenne augmente significativement à partir de six semaines avant l'apparition d'une nouvelle lésion. Malgré des expériences assez proches, les deux études ne concordent pas sur le laps de temps qui s'écoule entre l'instant où une lésion est détectable grâce à la diffusion moyenne et l'instant où elle devient visible en imagerie T_1 rehaussée au gadolinium. Néanmoins, elle s'accordent toutes les deux pour dire que l'IRM de diffusion permet une détection précoce de l'apparition de lésions de sclérose en plaques.

Diagnostiquer la sclérose en plaques avec l'IRM de diffusion

Des équipes ont cherché à savoir si l'IRM de diffusion permet un diagnostic précoce de la sclérose en plaques [8, 24]. Elles ont suivi l'évolution de la Matière Blanche dite « en Apparence Normale » (MBAN) chez des patients ayant un SCI (un premier signe clinique de la sclérose en plaques). Pour ces études, des images IRM pondérées en T_1 rehaussées au gadolinium et des images d'IRM de diffusion ont été acquises. Des volontaires sains ont effectué le même protocole afin de servir de groupe de contrôle. Caramia et coll. [8], dans leur étude, ont calculé la diffusion moyenne dans des régions d'intérêts pour les patients

(au début et à la fin de l'étude) et pour le groupe contrôle (cf. figure 3.12). La conclusion de l'étude est que la diffusion moyenne dans la MBAN pour les patients après 12 mois de suivi est significativement plus élevée que chez les sujets de contrôle.

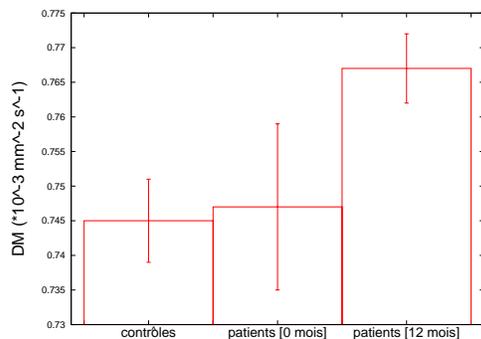


FIGURE 3.12 – Diffusion moyenne dans la MBAN de patients ayant un syndrome cliniquement isolé de la sclérose en plaques au début et à la fin de l'étude ainsi que de sujets contrôle [8].

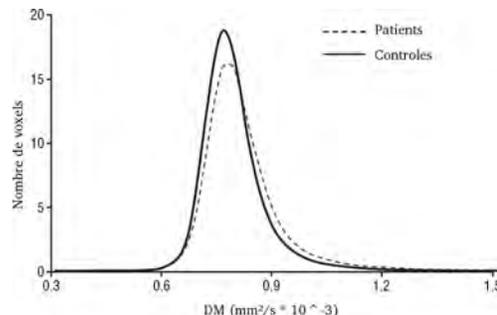


FIGURE 3.13 – Histogramme de la diffusion moyenne dans la MBAN de patients ayant un syndrome cliniquement isolé de la sclérose en plaques et de sujets contrôles (illustration d'après Gallo et coll. [24]).

De subtils changements sont probablement présents dès le début de l'étude chez les patients ayant un syndrome cliniquement isolé de la sclérose en plaques. Mais, d'après les auteurs, ces altérations de la matière blanche ne sont pas suffisamment significatives pour être détectées grâce à la diffusion moyenne. Par rapport à l'étude menée par Caramia, l'étude menée par Gallo et coll. [24] calcule des histogrammes de la diffusion moyenne et de la fraction d'anisotropie dans la MBAN. Des changements significatifs ont été détectés alors que pour Caramia les changements ne sont pas significatifs. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les distorsions géométriques dues aux courants de Foucault ont été corrigées dans l'étude de Gallo et pas dans celle de Caramia ainsi que par l'utilisation d'un histogramme à la place d'une simple moyenne. De plus, les auteurs montrent que chez ce type de patient, la sévérité des dommages dans la MBAN ne prédit pas forcément la formation de nouvelles lésions à court terme. Cette méthode a été appliquée en s'intéressant non plus à la matière blanche mais à la matière grise [68]. Cette étude montre que les dommages commencent à s'accumuler dès la phase initiale de la maladie.

Études montrant la corrélation entre le handicap et les modifications de la diffusion dans le cerveau

Schmierer et coll. [69] se sont intéressés à des patients atteints de sclérose en plaques Progressive Primaire. Cette étude cherche à expliquer pourquoi, en dépit de leurs handicaps, les IRM morphologiques des patients atteints de SEP-PP dévoilent de plus petites lésions que les patients ayant une autre forme de sclérose en plaques. Une étude sur 10 régions d'intérêt situées dans la matière blanche et dans le thalamus a été effectuée. Tout comme pour les patients ayant un SCI de l'étude de Caramia [8], la diffusion moyenne augmente pour les patients SEP-PP au cours de l'année d'étude. Schmierer et coll. pensent que les processus causant des dommages structuraux dans la MBAN et l'apparition de lésions chez des patients SEP-PP sont liés. Ainsi, les changements de la diffusion moyenne dans la MBAN révélés par l'IRM de diffusion seraient cliniquement pertinents. Garaci et coll. [25] se sont intéressés à des patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente. L'étude montre que des modifications de la diffusion moyenne sont présentes chez ces patients. Pour ce faire, la diffusion moyenne dans des régions d'intérêt a

été suivie pendant une période de 6 mois. Une différence significative entre les sujets de contrôle, les patients en phase de poussée et les patients en phase de rémission a été mise en évidence (cf. figure 3.14 a.). La diffusion moyenne permet également de distinguer significativement les patients ayant un EDSS (cf. section A.2) plus grand ou plus petit que 2 (cf. figure 3.14 b.).

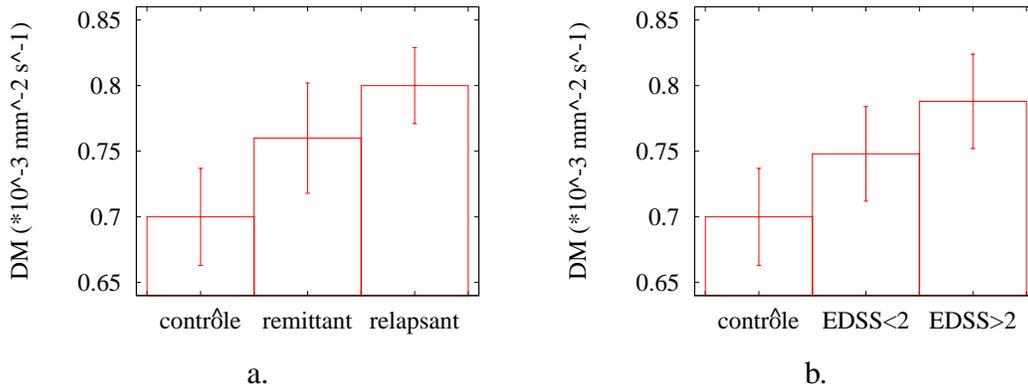


FIGURE 3.14 – La diffusion moyenne permet de distinguer : (a) les deux phases de la maladie et (b) le degré de handicap des patients (Travaux de Garaci et coll. [25]).

Cassol et coll. [12] ont travaillé sur l'ensemble de la MBAN de patients atteints de différentes formes de sclérose en plaques. Sept patients et sept sujets de contrôle ont été suivis pendant 1 an avec un examen tous les trois mois. Plutôt que de calculer la moyenne de la fraction d'anisotropie ou de la diffusion moyenne de la MBAN, les auteurs ont calculé l'histogramme de ces indices qui est porteur de plus d'informations. L'étude montre que les histogrammes de FA et de DM des sujets sains n'ont pratiquement pas évolué lors des différents examens, tandis que chez les patients, la valeur moyenne de DM augmente et la valeur moyenne de FA diminue. Pendant l'étude, les histogrammes de la fraction d'anisotropie et la diffusion moyenne indiquent un rétablissement après une phase aiguë chez des patients atteints de sclérose en plaques « poussée-rémission ». Quant aux patients atteints de sclérose en plaques Secondaire Progressive, les pics des histogrammes de la fraction d'anisotropie et la diffusion moyenne se décalent progressivement vers des valeurs anormales. Les auteurs reconnaissent qu'en raison du faible nombre de sujets, aucune corrélation entre les mesures d'IRM de diffusion et les signes cliniques n'a pu être démontrée, mais ils suggèrent tout de même d'utiliser l'IRM de diffusion pour le suivi de la pathologie. Graulière et coll. [29] ont repris le protocole de Cassol et coll. [12], mais uniquement avec des patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente. Les distorsions géométriques induites par les courants de Foucault ont également été corrigées dans les images d'IRM de diffusion. L'étude conclut sur le fait qu'il y a de plus en plus de valeurs anormales pendant l'étude et que les histogrammes permettent de différencier les patients ayant un fort score EDSS (supérieur à 3) ou un faible score EDSS (inférieur à 3), tout comme l'étude menée par Garaci et coll. [25]. Graulière et coll. [30] ont poursuivi leurs travaux en cherchant à prédire l'évolution de la maladie. Pour cela, ils ont utilisé une mesure caractérisant l'histogramme : la *skewness* (coefficient d'asymétrie). Cette mesure caractérise la dissymétrie de l'histogramme (cf. figure 3.15). Malheureusement, les auteurs n'ont trouvé aucune corrélation entre les changements visibles en IRM de diffusion et l'évolution du score EDSS.

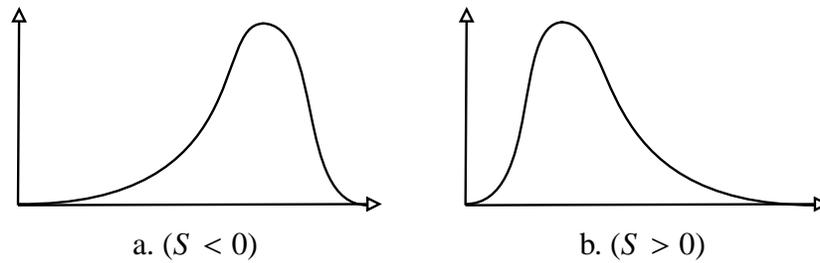


FIGURE 3.15 – Caractérisation de la distribution par la mesure du *skewness* S : (a) une valeur de S négative indique un histogramme déséquilibré sur la droite, (b) une valeur de S positive indique un histogramme déséquilibré sur la gauche, (illustration d’après Graulière et coll. [30]).

3.2.2 Méthode de détection automatique de changements

A notre connaissances, une seule méthode a été proposée pour détecter automatiquement les changements sur l’ensemble du cerveau de patients atteints de sclérose en plaques ou d’une autre pathologie en IRM de diffusion [14]. La méthode est basée sur le test de permutation, elle détecte les changements locaux en FA sans *a priori* de localisation dans le cerveau.

Le test de permutation

Avant de présenter comment Chung et coll. [14] utilisent le test de permutation dans le cas de la détection de changements en suivi longitudinal d’un patient, nous commençons par présenter le test de permutation utilisé pour comparer deux séries d’échantillons. L’objectif est de tester si les deux séries A et B sont statistiquement différentes. Soient \bar{A} et \bar{B} deux mesures représentant respectivement le groupe A et B (la moyenne en général mais cela peut être la médiane, par exemple). Il s’agit donc de tester si $\hat{\theta} = \bar{A} - \bar{B}$ est statistiquement différent de zéro. Tous les échantillons sont réaffectés aléatoirement soit à leur série d’origine soit à l’autre série en respectant le cardinal de chaque série. Ainsi sont créées deux nouvelles séries, notées A^* et B^* , avec $\hat{\theta}^* = \bar{A}^* - \bar{B}^*$. Si l’hypothèse nulle \mathcal{H}_0 est vérifiée, les valeurs des échantillons des deux séries sont similaires et donc la permutation n’aura aucun effet et $\hat{\theta}^*$ sera à peu près égal à $\hat{\theta}$. La distribution des $\hat{\theta}^*$ obtenues pour l’ensemble des permutations représente donc la distribution sous l’hypothèse \mathcal{H}_0 . La p -valeur (cf. section 4.6.3) peut ainsi être calculée par la formule suivante :

$$p = \frac{\#\{|\hat{\theta}^*| \geq |\hat{\theta}|\}}{N}$$

où N est le nombre total de permutations possibles et $\#$ représente le cardinal. Si la p -valeur calculée est faible (par exemple $p \leq 0,05$) alors le test rejette l’hypothèse \mathcal{H}_0 et conclut que les deux séries d’échantillons sont significativement différentes. Si l’ensemble des permutations possibles N est trop grand pour être calculé, il est possible d’approximer la p -valeur avec seulement N' permutations ($N' < N$, N' généralement de l’ordre de 1000) avec la formule suivante :

$$p \approx \frac{\#\{|\hat{\theta}^*| \geq |\hat{\theta}|\}}{N'}$$

Application à l'IRM de diffusion

Chung et coll. [14] adaptent ce test à la détection de changements en IRM de diffusion de la manière suivante : les séries d'échantillons considérées sont les valeurs de coefficients de diffusion apparente des deux séries en un voxel. La méthode peut permuer uniquement les valeurs correspondant à la même direction de gradient de diffusion. À la place d'utiliser la moyenne des valeurs des échantillons pour caractériser chacune des séries, ils considèrent la fraction d'anisotropie (cf. figure 3.16 a., b., c. et d.). En plus de calculer la carte de p -valeurs pour les deux séries d'origine, les auteurs calculent les cartes de p -valeurs pour chaque couple de séries ayant subi des permutations (cf. figure 3.16 e.).

Une fois cette première étape accomplie, la méthode consiste à estimer des p -valeurs sur des clusters. Un cluster est défini par un ensemble de voxels contigus spatialement appartenant à la détection. Cette étape est réalisée au moyen du SupraThreshold Cluster Analysis (STCA) [54] de la manière suivante. Les cartes de p -valeurs sont seuillées à une valeur arbitraire. Sur ces cartes binaires sont définis les clusters. Un histogramme est créé en prenant pour chaque carte binaire la taille du plus gros cluster (cf. figure 3.16 f. et g.). Pour chacun des clusters, une p -valeur est calculée de la manière suivante :

$$p \approx \frac{\#\{\hat{\theta}_i^* \geq \hat{\theta}\}}{N'}$$

avec $\hat{\theta}$ représentant la taille du plus gros cluster de la carte pour les séries d'origine et $\hat{\theta}_i^*$ représentant la taille du plus gros cluster de la $i^{\text{ème}}$ carte issue des permutations. Ensuite, seuls les clusters significatifs sont conservés, c'est-à-dire ceux ayant une p -valeur inférieure à 0,05 (ils sont étiquetés comme rejetant \mathcal{H}_0). Comme l'étape de création des cartes de p -valeur se base sur \mathcal{H}_0 , elle est refaite en ignorant les voxels qui appartiennent aux clusters rejetant cette hypothèse. Les étapes suivantes sont reexécutées jusqu'à convergence, c'est-à-dire tant qu'il y a des nouveaux clusters rejetant \mathcal{H}_0 .

Résultats sur simulation et cas réels

Les auteurs présentent des résultats de simulations de Monte-Carlo pour démontrer la robustesse de leur technique : ils simulent des rotations des directions des gradients de diffusion et ils ajoutent du bruit gaussien. L'objectif est d'étudier la sensibilité de la méthode au bruit et à un mauvais appariement des directions de gradient. Ils concluent sur le fait que des erreurs de moins de 5° sur l'appariement des gradients (ce qui est généralement le cas dans les études longitudinales de patients) n'auraient pas d'effet sur l'estimation des p -valeurs par leur méthode.

Les auteurs présentent les résultats de leur méthode sur des cas réels : trois patients ayant les premiers signes de la sclérose en plaques. Le premier patient connaît une atrophie significative entre les deux examens. À l'aide de ce cas, les auteurs montrent la nécessité d'utiliser un recalage non linéaire en plus du recalage affine. Le second patient a trois lésions qui apparaissent sur l'examen effectué neuf mois après le premier. Les auteurs indiquent que leur méthode détecte beaucoup de changements significatifs au sein des lésions mais également dans la MBAN. Ils supposent que certains de ces changements peuvent être de futures lésions en raison de leur localisation sur ou à côté de faisceaux de fibres. Les auteurs ont suivi l'évolution d'une lésion qui apparaît puis disparaît dans le temps. Ils ont ainsi montré que la méthode détecte des changements même après la disparition de la lésion sur l'image pondérée en T_2 (cf. figure 3.17). Le dernier patient a une lésion hyperintense dont l'intensité diminue entre les deux examens pondérés en T_2 laissant suggérer une possible résorption de l'œdème. Leur méthode détecte

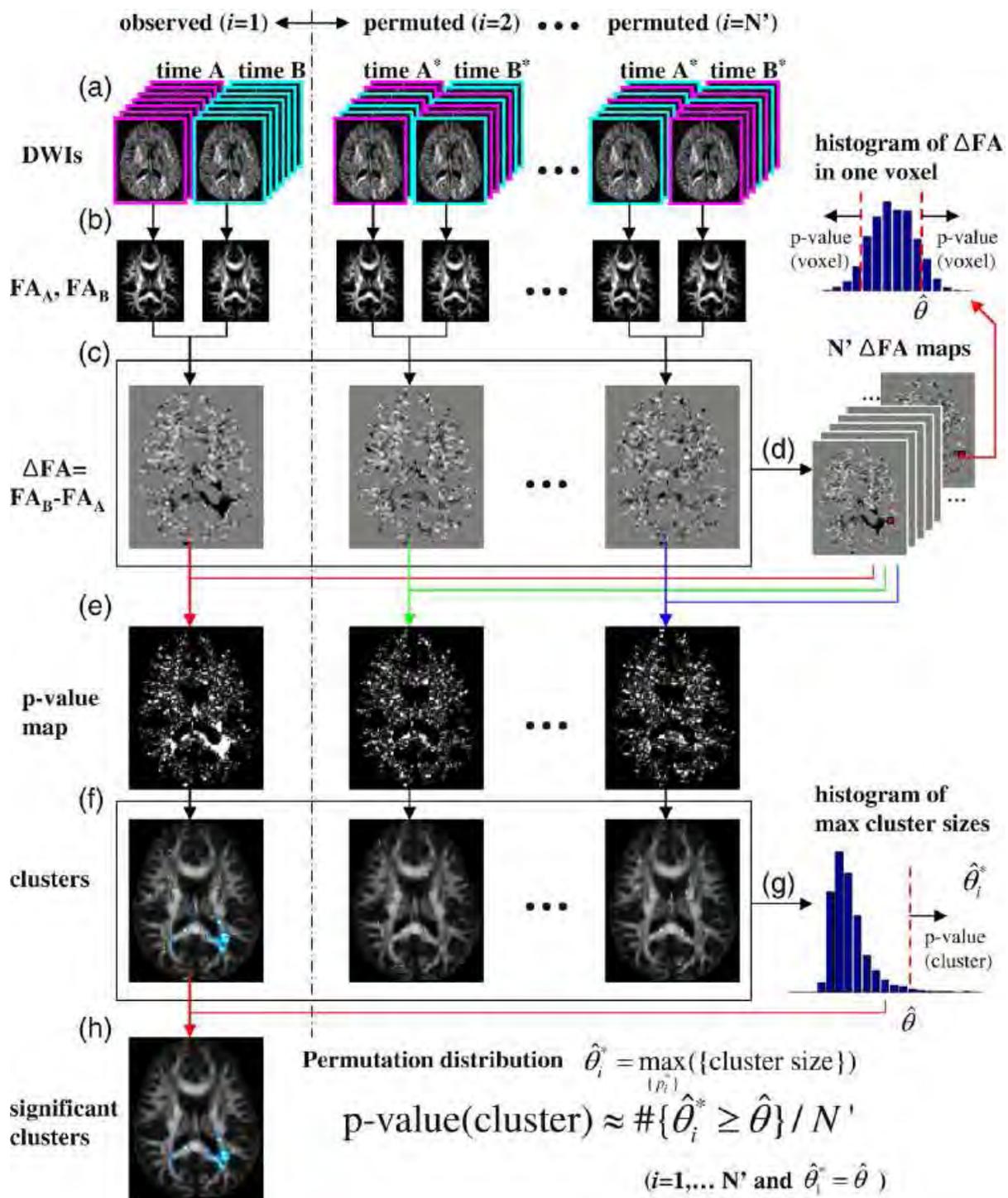


FIGURE 3.16 – Schéma représentant la chaîne de traitements utilisée par Chung et coll. : (a) les deux séries d’IRM de diffusion A et B puis les nouvelles séries A^* et B^* issues des permutations d’images de CDA, (b) les images de FA calculées pour la série originale ainsi que pour les séries issues des permutations, (c) les images de différences entre les deux cartes de FA, (d) calcul d’une p -valeur par rapport aux autres images de différences, (e) cartes de p -valeur obtenues, (f) « clustérisation » après seuillage des cartes de p -valeur, (g) sélection des clusters significatifs (illustration d’après Chung et coll. [14]).

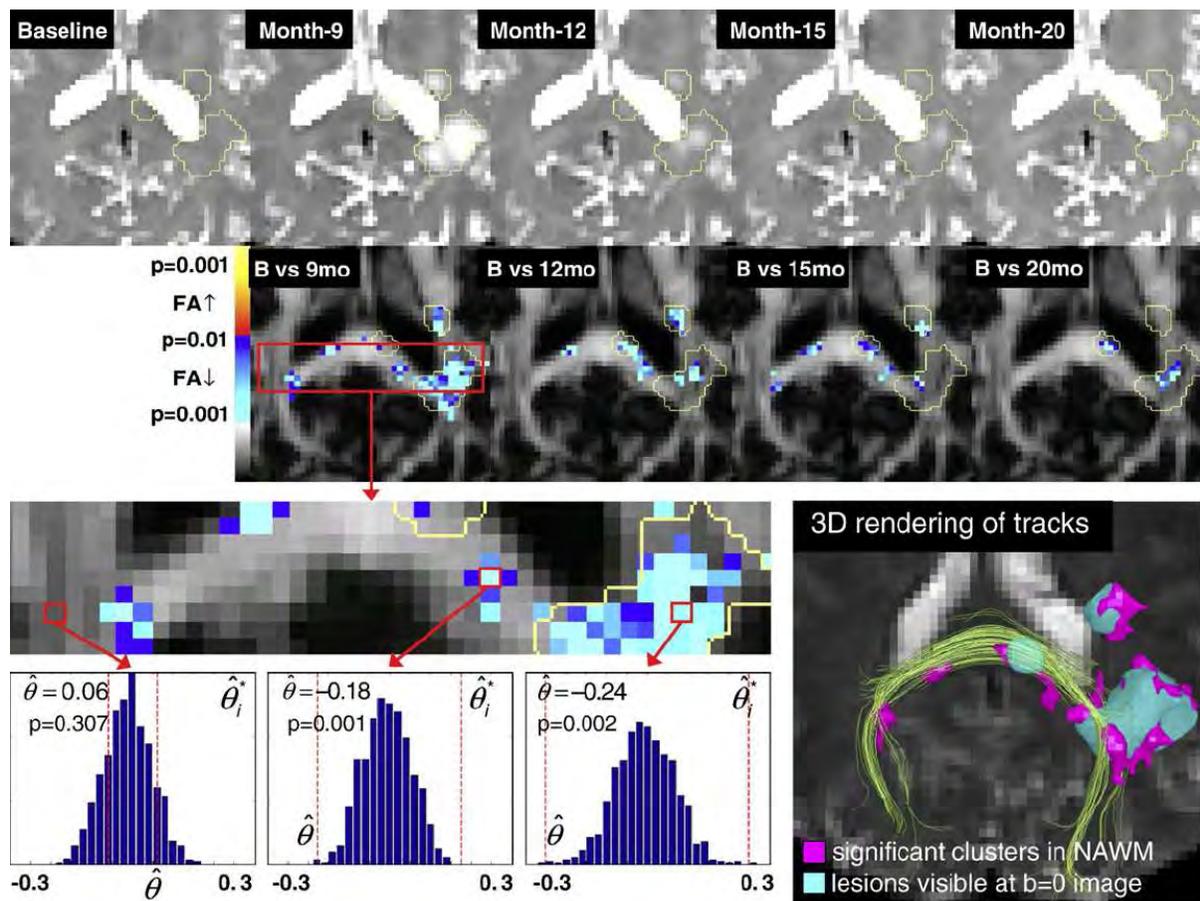


FIGURE 3.17 – [première ligne] les images pondérées en T_2 à différents temps d’acquisition montrant l’apparition et la disparition d’une lésion (le niveau de contraste est le même pour toutes les images), les contours en jaune délimitent les régions des nouvelles lésions à l’instant de leur apparition. [seconde ligne] Les clusters de voxels ayant un changement significatif entre l’examen d’origine et chacun des autres examens, [en bas à gauche] les distributions des différences de FA des séries permutoées et de la série observée pour trois voxels (hors d’un cluster significatif de la MBAN, dans un cluster significatif de la MBAN et dans une nouvelle lésion) [en bas à droite] rendu 3D des trajectoires des fibres (vert pâle), clusters significatifs (magenta) et les lésions visibles en T_2 (cyan) (illustration d’après Chung et coll. [14]).

ce changement mais également un autre changement situé sur le même faisceau de fibres. Les auteurs pensent qu'il peut y avoir un lien entre la disparition de la première lésion et l'apparition de la seconde.

Malheureusement, sur l'ensemble des cas réels, seules quatre lésions ayant une évolution visible en IRM conventionnelle ont été identifiées et les auteurs n'ont testé leur méthode que sur un seul type de patient. De plus, leur méthode produit beaucoup de détections en dehors des régions où des changements sont visibles sur les images pondérées en T_2 , mais les auteurs ne concluent pas s'il s'agit de fausses détections ou de changements qui ne sont pas visibles en IRM conventionnelle. Enfin, cette méthode requiert un grand nombre de séries permutées et demande donc un temps de calcul très long.

3.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons dressé un état de l'art des différentes méthodes traitant du problème de la détection de changements dans plusieurs domaines d'application. Parmi les applications présentées, certaines possèdent des prétraitements communs avec notre application (le recalage pour la télédétection par exemple). Par contre, les applications vidéo, de par leur important nombre d'images et le court laps de temps entre celles-ci, s'éloignent de notre problématique. La plupart de ces applications se concentre sur le suivi d'éléments d'intérêt dans une séquence d'images. La problématique de la télédétection est plus proche de la nôtre : il s'agit de détecter des changements de petite taille dans une scène relativement stable avec des images espacées dans le temps. Nous nous sommes intéressés uniquement à un sous ensemble restreint de cette vaste littérature en ne considérant que des problématiques proches de la nôtre (pour un état de l'art complet en détection de changements, se référer à [64]).

Les études longitudinales présentées dans ce chapitre font apparaître l'IRM de diffusion comme une modalité d'imagerie prometteuse pour le diagnostic et le suivi des maladies neurodégénératives. La destruction de la gaine de myéline autour des axones, les œdèmes, le déplacement de fibres nerveuses induisent des modifications du mouvement brownien des molécules d'eau et donc modifient la diffusion observée en IRM de diffusion. En particulier concernant la sclérose en plaques, des études ont mis en évidence des modifications de certaines propriétés de diffusion au niveau des lésions de sclérose en plaques ainsi que dans la Matière Blanche dite « en Apparence Normale ».

Enfin, une méthode alternative [14] aux méthodes proposées dans cette thèse a été présentée. De plus, cette méthode semble générer beaucoup de fausses détections. Elle est basée uniquement sur la fraction d'anisotropie qui n'est qu'une partie de l'information acquise par l'IRM de diffusion. De plus, elle est relativement coûteuse en temps de calcul. Nous proposons donc de nouvelles méthodes basées sur des tests paramétriques. Elles sont plus rapides et utilisent de façon plus complète, l'information disponible dans les séquences d'IRM de diffusion.

Conclusion partielle

Dans cette partie, nous avons présenté les éléments nécessaires à la compréhension des différents travaux entrepris dans le cadre de cette thèse.

Nous avons, dans un premier temps, introduit la pathologie étudiée ainsi que l'anatomie cérébrale : c'est le cadre de notre étude. Ce chapitre sur la sclérose en plaques et son évolution décrit les différents types de modification que la maladie induit dans les tissus du système nerveux central. Ces informations nous ont permis d'émettre certaines hypothèses quant à la nature des changements à détecter.

Dans un second temps, nous avons expliqué le contexte particulier de l'imagerie cérébrale par résonance magnétique nucléaire de diffusion : les caractéristiques des images d'IRM, les propriétés des images pondérées en diffusion... Les acquisitions d'IRM de diffusion sont porteuses d'une grande quantité d'informations sur la diffusion qui peut être caractérisée par différentes représentations : une image scalaire, un tenseur de diffusion ou un autre modèle paramétrique représentatif du profil de diffusion, une série d'images de coefficients de diffusion apparente. Les méthodes proposées devront donc choisir la représentation permettant une détection optimale et prendre en compte les caractéristiques particulières des acquisitions d'IRM de diffusion (nature du bruit, artefacts...).

Enfin, dans un troisième temps, un état de l'art des différentes méthodes de détection de changements dans des séquences d'images a été présenté. Au travers de cette étude bibliographique, nous avons pu introduire les concepts fondamentaux relatifs aux méthodes de détection de changements. Il apparaît que l'IRM de diffusion est une modalité d'imagerie particulièrement adaptée pour le suivi de maladies neurodégénératives telles que la sclérose en plaques. À notre connaissance, dans la littérature, une unique méthode de détection de changements a été proposée dans le cadre de l'IRM de diffusion [14]. Dans les chapitres de la partie suivante, nous proposons et détaillons des méthodes alternatives à celle-ci.

Deuxième partie

Méthodes

Introduction

Cette seconde partie est consacrée à la description de l'ensemble des développements et des contributions méthodologiques apportés par ce travail de thèse dans le domaine de la détection de changements en IRM de diffusion.

Tout d'abord, le chapitre 4 présente la chaîne de prétraitements ainsi que les éléments communs aux méthodes proposées. En effet, pour effectuer le test statistique de changements, il est nécessaire d'effectuer un certain nombre de prétraitements pour corriger des artefacts d'acquisition et pour positionner les acquisitions dans le même référentiel. De ce fait, nous détaillons, dans ce chapitre, ces prétraitements ainsi que le test statistique du rapport de vraisemblance généralisé commun à plusieurs des méthodes proposées.

Les acquisitions d'IRM de diffusion sont constituées d'une grande quantité d'informations sur la diffusion qui peuvent se représenter sous différentes formes : images scalaires, tenseurs de diffusion ou séries d'images de coefficients de diffusion apparente. Ainsi, la détection de changements peut être effectuée sur ces différentes représentations.

Le chapitre 5 expose la première méthode proposée. Elle compare des indices issus de l'IRM de diffusion tels que la fraction d'anisotropie ou la diffusion moyenne à l'aide du test du rapport de vraisemblance généralisé.

La seconde approche, présentée au chapitre 6, repose sur le même test statistique mais compare les tenseurs de diffusion.

Enfin, la dernière approche, détaillée au chapitre 7, compare les images de coefficients de diffusion apparente à l'aide de quatre tests statistiques : le test de Student indépendant et apparié, le test de signe et le test des rangs signés de Wilcoxon.

Chapitre 4

Cadre général de détection : prétraitements et outils

Dans ce chapitre, nous présentons les différents prétraitements requis avant d'appliquer l'une des méthodes de détection de changements proposées. En effet, il est nécessaire de corriger les artefacts dus à l'acquisition. De plus, le cerveau, c'est-à-dire la structure anatomique d'intérêt de notre étude, doit être extrait de l'image acquise (le fond de l'image, la boîte crânienne, les yeux et le cou doivent être supprimés). Enfin, les examens doivent être recalés afin de pouvoir être comparés. Nous présentons ces différents prétraitements dans les sections suivantes ainsi que les outils statistiques communs aux différentes méthodes de détection de changements présentées dans les chapitres suivants.

4.1 Chaîne de traitements

Les différentes méthodes qui sont présentées dans les chapitres suivants utilisent globalement la même chaîne de traitements composée des étapes suivantes :

- Correction des distorsions géométriques (*cf.* section 4.2) ;
- Extraction du cerveau (*cf.* section 4.3) ;
- Mise en correspondance spatiale des deux examens (*cf.* section 4.4) ;
- Test statistique (*cf.* section 4.6).

La principale différence entre les prétraitements des différentes méthodes concerne notamment la manière de prendre en compte l'information du voisinage.

4.2 Corrections des distorsions géométriques

Les courants de Foucault (*cf.* section 2.2.3) sont dus à la commutation rapide des gradients lors de l'acquisition d'images pondérées en diffusion. Ces courants créent des artefacts sous forme de distorsions géométriques. Les images sont déformées proportionnellement à l'intensité des gradients et selon la direction d'application de ceux-ci. Les différentes coupes des images acquises peuvent subir les unes par rapport aux autres des compressions, des décalages ou des étirements [46].

Pour corriger ces distorsions, chaque coupe de chaque image pondérée en diffusion est recalée, par une transformation affine, par rapport à la coupe correspondante de l'image sans gradient de diffusion. Ce

recalage est effectué en maximisant l'information mutuelle entre les deux coupes [55] grâce à la méthode d'optimisation du simplexe [53]. La méthode d'interpolation choisie est l'interpolation linéaire.

4.3 Extraction du cerveau

La zone d'intérêt considérée pour notre problématique est le cerveau. Il s'agit donc d'extraire le cerveau dans toutes les séries d'images. Cette étape de segmentation est effectuée uniquement à partir de l'image pondérée en T_2 . Elle est réalisée en deux étapes : la segmentation de la tête puis l'extraction du cerveau.

La segmentation de la tête par rapport à l'arrière-plan est réalisée grâce à un seuillage automatique de l'image par la méthode d'Otsu [58], puis par application sur la plus grande composante connexe d'opérations de morphologie mathématique (filtrage médian et remplissage de trous).

L'extraction du cerveau est ensuite réalisée par l'algorithme BET (Brain Extraction Tool) [74]. Après avoir estimé l'intensité du seuil entre les tissus cérébraux et non cérébraux, l'algorithme BET détermine le centre de gravité de la tête et définit une sphère centrée en ce point. Enfin, la sphère est déformée jusqu'à atteindre la surface du cerveau (*cf.* figure 4.1).

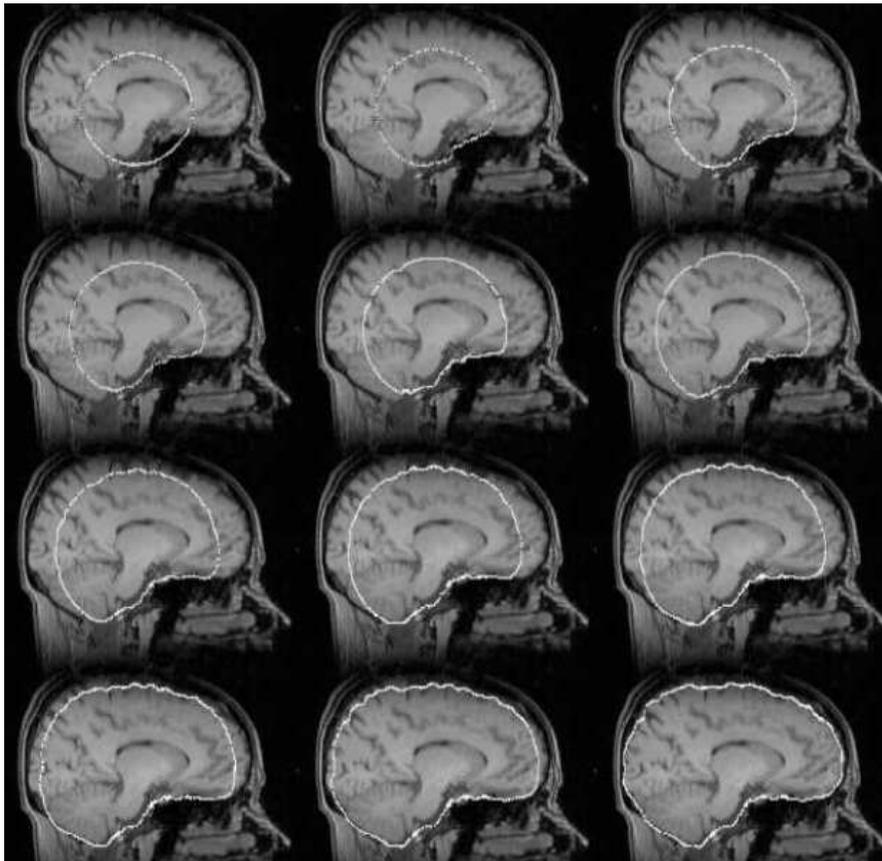


FIGURE 4.1 – Illustration de plusieurs itérations de l'algorithme BET (illustration d'après Smith [74]).

Les lésions de sclérose en plaques étant situées dans la matière blanche et la matière grise du cerveau, nous aurions aussi pu segmenter les ventricules (cavité contenant du LCR au centre du cerveau). Malheureusement, les lésions en IRM peuvent avoir le même contraste que le LCR et sont parfois situées juste à la frontière avec les ventricules (lésions périventriculaires). Il est par conséquent très difficile de concevoir des algorithmes automatiques qui permettent d'extraire de façon robuste les ventricules sans risque de supprimer des lésions.

4.4 Mise en correspondance spatiale

4.4.1 Estimation de la transformation

Le recalage est nécessaire pour corriger les différences de positionnement du patient dans l'IRM. Cette étape est très importante puisqu'un recalage peu précis entraîne une détection de mauvaise qualité. Les acquisitions d'IRM de diffusion sont tout d'abord recalées, grâce à une transformation affine, en maximisant l'information mutuelle entre les images de fraction d'anisotropie des examens. Un recalage rigide serait suffisant pour compenser la position du patient, mais un recalage affine permet aussi de corriger des distorsions géométriques globales qui peuvent être présentes dans les images. Le recalage est réalisé grâce à la méthode d'optimisation du simplexe [53] en utilisant l'interpolation linéaire.

Après un tel recalage, il peut encore subsister des distorsions géométriques, mais également des changements globaux, comme l'atrophie cérébrale par exemple, qui ne correspondent pas à des changements d'intérêt. Il est donc nécessaire d'utiliser une méthode de recalage déformable. Pour ce faire, nous utilisons une méthode de recalage non rigide préservant la topologie des structures anatomiques [56, 57]. Cette méthode est basée sur une représentation paramétrique multiéchelle du champ de déformation dans une base de fonctions *B-splines*. L'estimation de la transformation est effectuée au sens des moindres carrés à partir des images de fraction d'anisotropie grâce à une approche hiérarchique (cf. figure 4.2) et en utilisant la méthode de Levenberg-Marquardt [47]. Une régularisation de type membrane élastique [27] a été considérée. Afin de ne pas compenser les changements que nous souhaitons détecter, à savoir des

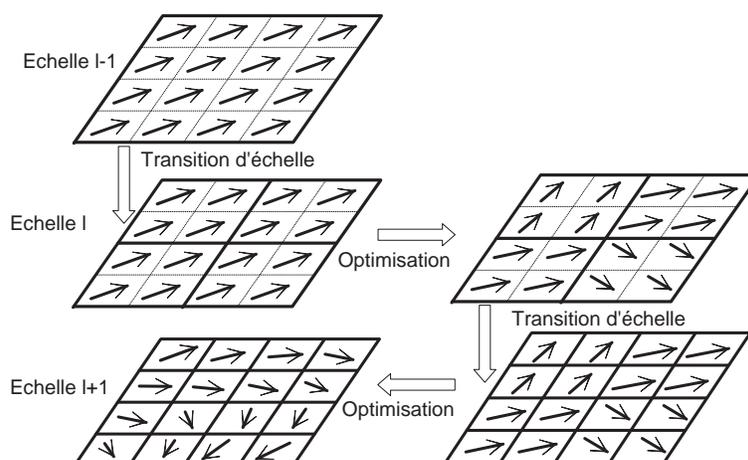


FIGURE 4.2 – Illustration dans le cas 2D de l'algorithme d'optimisation hiérarchique en considérant des fonctions *B-splines* (illustration d'après Noblet [56]).

changements locaux, l'estimation n'est effectuée que jusqu'à une échelle limitée. Le choix de l'échelle est guidé par l'*a priori* sur la taille des modifications attendues, l'idée étant que la taille finale des supports des fonctions *B-splines* doit être sensiblement plus grande que la taille des changements à détecter. La transformation estimée est ensuite appliquée à toutes les images composant la série d'IRM de diffusion.

4.4.2 Réorientation de la diffusion

Appliquer une transformation géométrique à une séquence d'IRM de diffusion nécessite que les directions d'acquisition soient corrigées pour préserver l'orientation de la diffusion (*cf.* figure 4.3). L'objectif d'une méthode de réorientation est d'estimer une matrice de rotation R qui réoriente le tenseur de diffusion D selon :

$$D' = RDR^T \quad (4.1)$$

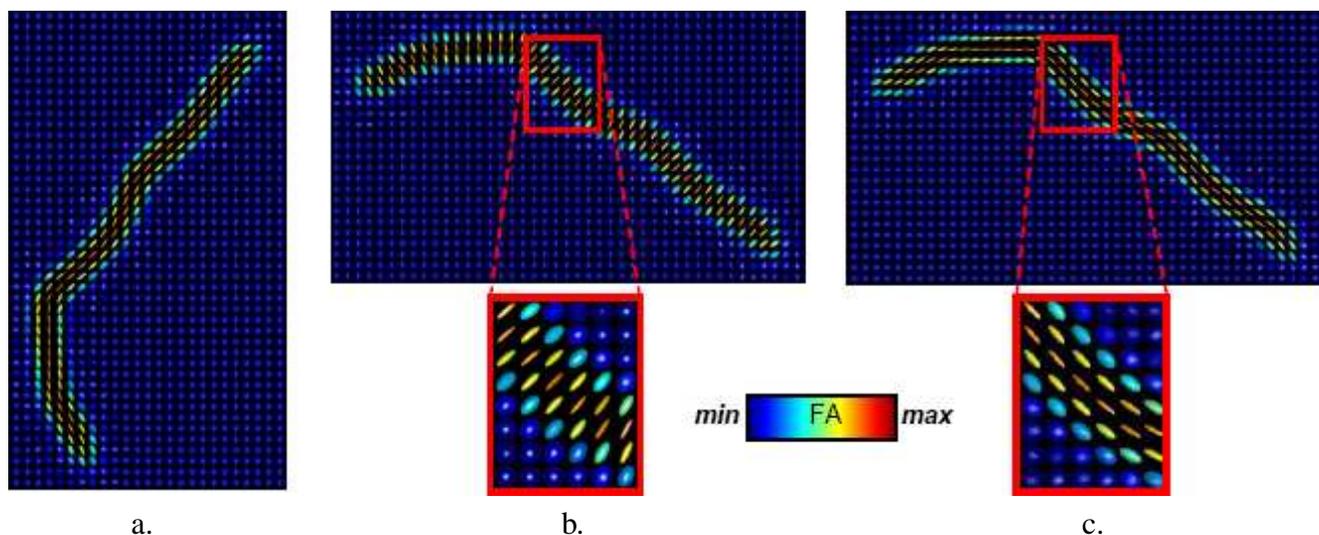


FIGURE 4.3 – Représentation tensorielle d'un examen synthétique d'IRM de diffusion : (a) image source, (b) image tournée de $\pi/2$ sans réorientation, (c) avec réorientation. Dans l'image (b), les tenseurs ne sont plus orientés selon la direction de la fibre : dans ce cas, il faut appliquer une rotation de $\pi/2$ aux tenseurs (illustration d'après Leemans et coll. [43]).

Dans la littérature, plusieurs stratégies de réorientation ont été proposées [2]. La stratégie la plus simple est d'ignorer le problème et de ne pas réorienter. Ce n'est satisfaisant que pour des transformations caractérisées par de faibles rotations (c'est-à-dire lorsque la position du patient dans l'imageur est sensiblement la même pour chacun des deux examens).

Si la transformation considérée est rigide, c'est-à-dire uniquement composée de translations et de rotations, les translations n'ayant pas de conséquence sur l'orientation, il suffit d'appliquer les mêmes rotations au tenseur.

Deux stratégies sont proposées dans le cas d'une transformation affine. La stratégie des déformations finies (Finite Strain, FS) est basée sur le fait qu'une transformation non singulière peut être décomposée sous forme d'une composante de rotation et d'une composante de déformation. La méthode utilise

cette composante de rotation pour réorienter le tenseur de diffusion. Cette stratégie a pour inconvénient d'ignorer la structure sous-jacente de l'image, c'est-à-dire l'orientation des fibres de substance blanche. L'autre stratégie couramment utilisée est la préservation des directions principales (Preservation of Principal Direction ou PPD) [2]. Cette stratégie déforme le tenseur en lui appliquant la transformation affine, puis estime la rotation mettant en correspondance les deux premiers vecteurs propres entre le tenseur d'origine et celui déformé. Elle examine en chaque voxel l'effet de la transformation affine F suivant la méthode suivante :

- Calcul des trois vecteurs propres ϵ_1 , ϵ_2 et ϵ_3 du tenseur à réorienter.
- Calcul des vecteurs unitaires n_1 et n_2 respectivement dans la direction de $F\epsilon_1$ et la direction de $F\epsilon_2$.
- Calcul de la matrice de rotation R_1 qui met en correspondance ϵ_1 avec n_1 . L'axe r et l'angle θ de cette rotation sont obtenus à partir du produit vectoriel et du produit scalaire de ϵ_1 avec n_1 .

Une seconde rotation autour de n_1 est nécessaire pour mettre ϵ_2 , depuis sa position après l'application de cette première rotation ($R_1\epsilon_2$), dans le plan formé par n_1 et n_2 .

- Calcul de la projection ($P(n_2)$) de n_2 de la manière suivante : $P(n_2) = n_2 - (n_2 \wedge n_1) \wedge n_1$.
- Calcul d'une seconde rotation R_2 qui met en correspondance $R_1\epsilon_2$ avec la direction de $P(n_2)$. L'axe de cette rotation est $R_1\epsilon_1$ et l'angle est obtenu par le produit scalaire de $R_1\epsilon_2$ avec $P(n_2)/|P(n_2)|$.
- La rotation $R = R_1R_2$ est finalement obtenue et la réorientation peut être effectuée grâce à la formule 4.1

Cette méthode permet donc d'estimer, en chaque voxel, la rotation subie et ainsi de pouvoir corriger l'orientation de la diffusion. Elle est applicable au tenseur de diffusion, mais également aux images pondérées en diffusion en estimant de la même manière la matrice de rotation en chaque voxel et en l'utilisant pour modifier les directions de gradient. Cette méthode a été décrite avec une transformation affine, mais elle se généralise à une transformation non linéaire en considérant localement une transformation affine estimée par la matrice jacobienne.

4.5 La prise en compte du voisinage spatial

La prise en compte du voisinage spatial permet d'obtenir des résultats plus robustes à l'égard du bruit. Les changements à détecter dans le cadre de cette thèse sont l'apparition, la disparition et l'évolution de lésions. Les changements ne concernant qu'un seul voxel ne présente pas d'intérêt pour les neurologues, nous ne cherchons donc pas à les détecter. L'idée fondamentale de la prise en compte du voisinage est qu'il y a une probabilité plus importante d'avoir un changement en un voxel s'il y a un changement dans le voisinage de ce dernier. La prise en compte du voisinage apporte une information essentielle qui améliore la qualité de la détection.

La prise en compte du voisinage spatial peut s'effectuer à plusieurs étapes dans la chaîne de traitements :

- soit, tout d'abord, comme un prétraitement. Les données peuvent être filtrées spatialement. Par exemple dans la méthode de détection à partir des images d'indice (*cf.* chapitre 5), les images de CDA sont filtrées par un filtre gaussien. La taille du noyau de ce filtre doit être de l'ordre de la taille des changements à détecter [23]. Il tend également, par le théorème de la limite centrale, à distribuer les données selon une loi normale et ainsi améliore la validité du test statistique paramétrique sous hypothèse gaussienne ;

- soit en intégrant les voxels voisins dans le calcul du test statistique. Ainsi le nombre d'échantillons pris en compte pour le test croît et la puissance statistique du test augmente ;
- soit, enfin, comme un post-traitement. Les cartes de significativité obtenues grâce aux tests statistiques peuvent être filtrées (par exemple par un filtre médian ou un filtre moyenneur...), soit après seuillage de ces cartes en effectuant une opération de « clustérisation ».

Ces différentes solutions ont été testées pour les méthodes proposées.

4.6 Les tests statistiques

Lors de la dernière étape de la chaîne de traitements, la détection de changements, il s'agit de fournir une valeur traduisant la confiance en une hypothèse permettant la prise de décision : en ce voxel, le cerveau a-t-il subi un changement significatif ou est-il resté similaire ? Nous avons donc recours à des tests statistiques pour comparer les deux examens. Par la suite, la prise de décision est effectuée à partir des cartes de significativité obtenues grâce aux tests statistiques.

4.6.1 Le test d'hypothèses

Un test d'hypothèses, en statistique, définit une règle de décision entre deux hypothèses. Le système de décision est défini par une application de l'espace des observations dans l'espace des hypothèses possibles. Cette application est appelée règle de décision. Elle réalise dans l'espace des observations une partition entre les deux hypothèses.

Pour cela, une hypothèse est formulée, qui suppose l'absence d'effet. Cette hypothèse est appelée hypothèse nulle et est notée \mathcal{H}_0 . Cette hypothèse peut être infirmée par les résultats de l'expérience si elle apparaît comme « très peu probable ». En complément, il est possible de définir une seconde hypothèse, dite hypothèse alternative, notée \mathcal{H}_1 , qui n'est pas compatible avec la première.

Dans le cadre de la détection de changements entre deux séries d'images d'IRM de diffusion, l'expérience correspond aux valeurs des deux acquisitions en un voxel donné (et éventuellement en considérant également les valeurs des voxels du voisinage), l'hypothèse \mathcal{H}_0 correspond à l'hypothèse « il n'y a pas de changement significatif en ce voxel » et l'hypothèse \mathcal{H}_1 à « il y a un changement significatif en ce voxel ».

4.6.2 Les types d'erreurs possibles

D'après les résultats des expériences, il s'agit d'accepter ou de rejeter l'hypothèse \mathcal{H}_0 . Ce choix peut entraîner deux types d'erreurs (*cf.* tableau 4.1) :

- L'erreur de type faux négatif (ou risque de première espèce) qui consiste à choisir l'hypothèse \mathcal{H}_0 alors que celle-ci est fautive (par exemple, c'est déclarer un sujet sain alors qu'il est en réalité malade, si \mathcal{H}_0 correspond à l'hypothèse « le sujet est en bonne santé »).
- L'erreur de type faux positif (ou risque de seconde espèce) qui consiste à rejeter \mathcal{H}_0 alors qu'elle est vraie (par exemple, c'est déclarer un sujet malade alors qu'il ne l'est pas en réalité).

Dans certains cas, un faux positif peut être moins pénalisant qu'un faux négatif : par exemple, si un logiciel d'anti-virus qui dit à l'utilisateur qu'il est infecté alors qu'il ne l'est pas, ce n'est pas très grave, alors que le contraire l'est beaucoup plus.

Décision \ Réalité	\mathcal{H}_0	\mathcal{H}_1
\mathcal{H}_0	Vrai négatif (<i>VNeg</i>) (bonne décision)	Faux négatif (<i>FNeg</i>) (décision erronée)
\mathcal{H}_1	Faux positif (<i>FPoS</i>) (décision erronée)	Vrai positif (<i>VPoS</i>) (bonne décision)

TABLEAU 4.1 – Les quatre cas possibles lors de la prise de décision : deux cas de bonne détection et deux cas de mauvaise détection.

Il est à noter, qu'en détection de changements il y a une inversion par rapport aux tests d'hypothèses classiques : les décisions d'intérêt correspondent à un changement, c'est-à-dire au rejet de l'hypothèse \mathcal{H}_0 .

4.6.3 Les p -valeurs

À partir du résultat d'un test statistique, un degré de significativité, nommé p -valeur, peut être calculé. Dans un test statistique, p est la probabilité d'obtenir, sous l'hypothèse nulle, un résultat au moins aussi extrême que la valeur observée. Soient f_0 la distribution de la statistique du test sous l'hypothèse \mathcal{H}_0 et T le résultat obtenu par le test. La p -valeur (cf. figure 4.4) est alors définie par la formule suivante :

$$p\text{-valeur} = \int_T^{+\infty} f_0(t) dt \quad (4.2)$$

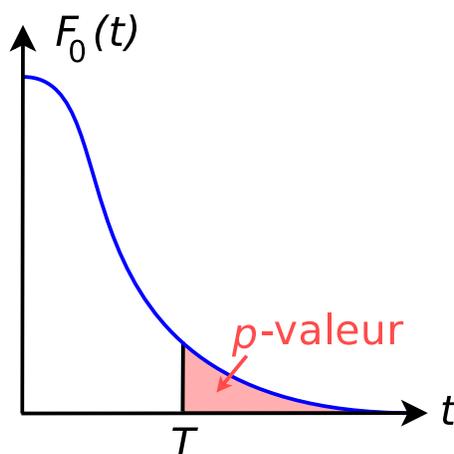


FIGURE 4.4 – Définition de la p -valeur : en bleu est représentée la distribution sous l'hypothèse \mathcal{H}_0 et l'aire en rose représente la p -valeur associée à la valeur de T .

Plus la p -valeur est petite, moins il est probable que la valeur observée soit uniquement le fruit du hasard. Un seuil d'acceptation est alors fixé et l'hypothèse \mathcal{H}_0 est alors rejetée pour toute p -valeur inférieure à ce seuil.

4.6.4 Les tests utilisés

Le test du rapport de vraisemblance généralisé

Nous utilisons pour deux des méthodes proposées (détection sur les images d'indice, chapitre 5 et sur le modèle du tenseur, chapitre 6) le Test du Rapport de Vraisemblance Généralisé (en anglais : Generalized Likelihood Ratio Test ou GLRT). Le GLRT [34, 36] est un test statistique comparant la vraisemblance sous deux hypothèses :

- \mathcal{H}_0 : il n'y a pas de changement significatif entre les images I_1 et I_2 ;
- \mathcal{H}_1 : il y a un changement significatif entre les images I_1 et I_2 .

L'expression du GLRT s'écrit de la manière suivante :

$$GLRT = \frac{P(I_1|\widehat{\theta}_1)P(I_2|\widehat{\theta}_2)}{P(I_1|\widehat{\theta}_0)P(I_2|\widehat{\theta}_0)} \quad (4.3)$$

Dans cette expression, I_1 et I_2 sont considérées comme des réalisations de variables aléatoires suivant une fonction de densité de probabilité (ddp) paramétrique. Sous l'hypothèse \mathcal{H}_0 , les ddp ont les mêmes paramètres θ_0 alors que sous l'hypothèse \mathcal{H}_1 , les ddp ont deux jeux de paramètres différents θ_1 et θ_2 . Comme les paramètres θ des distributions sont inconnus, leurs estimées $\widehat{\theta}$ sont calculées au sens du maximum de vraisemblance [36].

Si $\widehat{\theta}_1$ et $\widehat{\theta}_2$ sont similaires et donc aussi similaires à $\widehat{\theta}_0$, alors le GLRT aura une valeur proche de 1. Au contraire si $\widehat{\theta}_1$ et $\widehat{\theta}_2$ sont significativement différents, cela implique que la vraisemblance des données sera significativement plus grande en considérant deux modèles différents (représentés par $\widehat{\theta}_1$ et $\widehat{\theta}_2$) plutôt qu'en considérant un seul modèle (représenté par $\widehat{\theta}_0$). Ainsi le GLRT aura une valeur significativement plus grande que 1.

Pour estimer les paramètres $\widehat{\theta}_0$ correspondant à l'hypothèse \mathcal{H}_0 (pas de changement), les deux acquisitions d'IRM de diffusion \mathcal{A}_1 et \mathcal{A}_2 sont concaténées en une seule acquisition composée de $N_1 + N_2$ images pondérées en diffusion. Pour constituer l'acquisition concaténée, les images pondérées en diffusion de l'acquisition \mathcal{A}_2 subissent la transformation estimée lors du recalage de \mathcal{A}_2 sur \mathcal{A}_1 . Les directions de gradients $[g_{i;x}, g_{i;y}, g_{i;z}]^t$ sont corrigées pour chaque voxel en appliquant la rotation estimée par la méthode de réorientation du PPD (cf. section 4.4.2). Les tenseurs ainsi que les indices qui en dérivent peuvent ensuite être estimés.

Les tests comparant deux séries d'échantillons

Pour comparer les images de coefficients de diffusion apparente, nous avons eu recours à des tests comparant deux séries d'échantillons. Tout d'abord, nous avons considéré un test paramétrique : le t -test [72]. Ce test repose sur la comparaison des moyennes. Il requiert que la distribution des séries d'échantillons soit gaussienne mais il se révèle néanmoins robuste à une distorsion modérée de la distribution des échantillons par rapport à la loi normale. Nous avons employé deux versions de ce test : l'une pour des séries d'échantillons indépendants et l'autre pour des séries d'échantillons appariés. Le t -test indépendant compare la moyenne des deux séries d'échantillons alors que le t -test apparié teste si la distribution des différences entre les paires d'échantillons a une valeur moyenne nulle.

Ensuite, nous avons employé deux tests non paramétriques : le test des signes et le test des rangs signés de Wilcoxon [72]. Ces tests comparent des séries d'échantillons appariés. Le test des signes ne

prend en compte que le signe de la différence entre les paires d'échantillons. Ce test consiste à tester l'hypothèse selon laquelle, il y a autant de différences ayant un signe négatif que de différences ayant un signe positif. Par rapport au test précédent, le test des rangs signés de Wilcoxon ne prend pas seulement en compte l'information sur le signe de la différence mais également l'importance relative des différences. Par rapport au *t*-test apparié, ce test n'exploite pas l'amplitude de ces différences. Ainsi cela permet de limiter l'influence des valeurs aberrantes sur le résultat du test.

4.7 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté les prétraitements et les outils statistiques utilisées par les méthodes de détection présentés dans ce manuscrit. Nous y avons détaillé les différents prétraitements effectués préparant la détection de changements. Les différentes méthodes proposées reposent sur cette chaîne générale de traitements avec quelques adaptations. Les prochains chapitres détaillent chacune des méthodes développées dans le cadre de cette thèse. La première méthode compare des images d'indice (*cf.* chapitre 5), la seconde compare des tenseurs de diffusion (*cf.* chapitre 6) et enfin la dernière compare les images de CDA des deux séries (*cf.* chapitre 7).

Chapitre 5

Détection sur les images d'indice

Afin de comparer des acquisitions d'IRM de diffusion, caractérisées par une dimensionalité importante (une trentaine de directions de gradient pour notre base de patients), une première idée est de se ramener au cas scalaire en utilisant des images d'indice caractérisant les propriétés de diffusion comme la fraction d'anisotropie ou la diffusion moyenne (*cf.* section 2.3.2).

Des travaux en détection de changements sur des images d'IRM conventionnelle (T_1 , T_2 , FLAIR,...) montrent que la comparaison à l'aide du GLRT apporte de bons résultats [7]. Néanmoins, cette méthode n'est pas adaptée au cas des images d'indice issues de l'IRM de diffusion du fait de la non stationnarité du bruit présent dans ces images. Dans ce chapitre, nous montrons comment nous avons étendu et adapté cette méthode pour comparer des images d'indice caractérisant les propriétés de diffusion d'examen d'IRM de diffusion.

Dans ce chapitre, nous introduisons d'abord une des méthodes précédemment proposée pour détecter des changements entre des images d'IRM conventionnelle, puis, nous présentons les caractéristiques du bruit présent dans les images d'indice d'IRM de diffusion, et enfin, nous exposons le test statistique utilisé.

5.1 Méthode de détection de changements sur des images d'IRM conventionnelle

Une méthode proposée précédemment par Bosc [7] pour détecter des changements en IRM conventionnelle utilise le test du GLRT (*cf.* section 4.6.4). Cette méthode s'est révélée ne pas être optimale pour comparer des images d'indice et doit donc être adaptée aux caractéristiques de celles-ci. Nous présentons tout d'abord la méthode telle qu'elle a été proposée par Bosc puis nous présentons comment nous l'avons adaptée pour prendre en compte les caractéristiques spécifiques des images d'indice issues de l'IRM de diffusion.

Cette méthode a été conçue en deux versions : l'une est monomodale (c'est-à-dire basée sur une seule modalité d'images IRM) alors que l'autre est multimodale (c'est-à-dire basée sur plusieurs modalités d'images IRM). Nous présentons dans le paragraphe suivant uniquement la version monomodale puisque c'est celle que nous avons choisie d'adapter aux images d'indice issues de l'IRM de diffusion.

La méthode considère pour chaque voxel s une fenêtre W_s de taille fixe ($3 \times 3 \times 3$ voxels), centrée sur s . Les vraisemblances des hypothèses \mathcal{H}_0 et \mathcal{H}_1 sont exprimées à l'aide de leur densité de probabilités pa-

ramétriques. Les auteurs font l'hypothèse que l'intensité est constante sur la fenêtre W_S à un bruit additif gaussien près. De ce fait, ils considèrent des distributions gaussiennes pour le calcul des vraisemblances. Les moyennes μ_1 et μ_2 sont calculées sur la fenêtre W_S et l'écart-type σ est estimé sur la différence entre les deux images étant donné que le bruit est supposé identique sur toute l'image. L'expression de ce test peut être formulée ainsi :

$$\begin{array}{c} \mathcal{H}_1 \\ \frac{\sqrt{n}}{2\sigma} |\widehat{\mu}_2 - \widehat{\mu}_1| > \lambda, \\ \mathcal{H}_0 \end{array} \quad (5.1)$$

avec n représentant la taille de la fenêtre ($n = 27$) et λ est le seuil de décision.

5.2 Caractérisation du bruit dans les indices issus de l'IRM de diffusion

5.2.1 Hypothèses sur la nature du bruit

Il y a du bruit présent dans les images acquises en IRM, ce bruit est, en général, supposé gaussien ou rien en fonction du rapport signal à bruit [9]. C'est donc en particulier le cas pour les images pondérées en diffusion [59, 28]. Dans les acquisitions d'IRM, l'hypothèse est faite que le bruit est additif et stationnaire, c'est-à-dire qu'il s'ajoute au signal et que ses caractéristiques sont uniformes sur toute l'image. Le bruit présent dans les images pondérées en diffusion est propagé aux images d'indice lorsque celles-ci sont estimées. Le bruit contenu dans celles-ci n'est plus additif (en particulier pour la diffusion moyenne). Or, beaucoup de tests statistiques reposent sur l'hypothèse d'un bruit additif. Ainsi, pour conserver cette hypothèse, le bruit est modélisé localement (en chaque voxel) comme additif et l'hypothèse de stationnarité du bruit est supprimée.

Une simple expérience permet de révéler que le bruit présent dans les images d'indice ne peut pas être supposé additif et stationnaire : si un bruit gaussien est ajouté à chaque image constituant un examen d'IRM de diffusion, la soustraction entre la diffusion moyenne issue de l'examen modifié et celle issue de l'examen d'origine n'est pas un bruit additif et stationnaire sur toute l'image (cf. figure 5.1). En effet, il est possible de distinguer sur l'image de différence (cf. figure 5.1) l'emplacement des différents tissus, indiquant que le bruit dépend de l'intensité du tissu. Or les tests classiques de détection de changements (comme celui utilisé par exemple dans Bosc [7]) font l'hypothèse d'un bruit additif gaussien de variance constante sur toute l'image. Il faut donc les adapter pour tenir compte de la non stationnarité du bruit présent dans les images d'indice.

Nous avons choisi de faire l'hypothèse d'un modèle de bruit gaussien plutôt que rien bien que celui-ci soit sans doute plus proche de la réalité physique. En effet, l'hypothèse gaussienne est, d'une part, souvent requise pour dériver des expressions analytiques des tests statistiques. D'autre part, l'hypothèse gaussienne est une bonne approximation dans les régions où le rapport signal à bruit est élevé [31]. Enfin, un préfiltrage des données (adopté dans la suite) permet de diminuer le bruit et d'en accentuer le caractère gaussien et donc l'adéquation à cette hypothèse.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons eu recours à des simulations de Monte Carlo. Nous avons généré des tenseurs (10 000 échantillons) selon différents cas de figure possibles en faisant l'hypothèse d'un bruit additif gaussien sur les images de CDA (cf. figure 5.2) : tenseur isotrope ($\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$), tenseur « en forme de cigare » ($\lambda_1 \gg \lambda_2 \approx \lambda_3$, cf. figure 5.2 a.), tenseur « en forme de galette » ($\lambda_1 \approx$

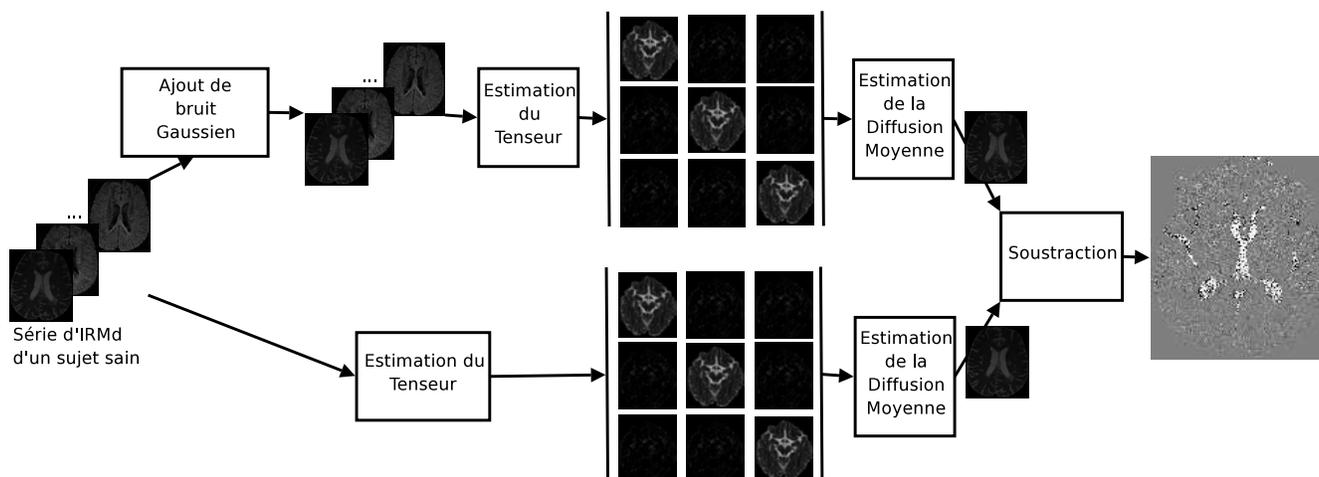


FIGURE 5.1 – Expérience illustrant la non stationnarité du bruit dans les images de diffusion moyenne sous l’hypothèse d’un bruit additif gaussien dans les images pondérées en diffusion.

$\lambda_2 \gg \lambda_3$, cf. figure 5.2 b.) ainsi que des tenseurs ayant une ou plusieurs valeurs propres nulles ou quasi nulles. Les résultats semblent montrer que, pour la majorité des cas, l’hypothèse de bruit gaussien sur

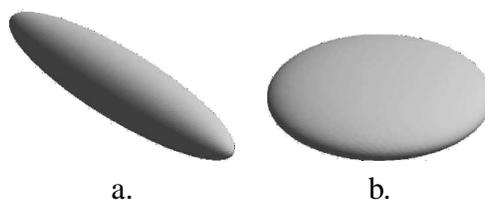


FIGURE 5.2 – Formes de l’ellipsoïde (surface d’iso-niveau) : (a) « en forme de cigare » ; (b) « en forme de galette » (illustration d’après Tournier et coll. [81]).

le tenseur et sur les images d’indices est correcte (cf. figures 5.3 et 5.4). Néanmoins, cette hypothèse n’est plus vérifiée pour la fraction d’anisotropie lorsque le tenseur a une ou plusieurs valeurs propres qui tendent vers zéro (cf. figure 5.5). Le pic observé pour la valeur 1 sur l’histogramme de la FA (cf. figure 5.5) est dû aux valeurs propres négatives qui ont été fixées à zéro afin de garantir que le tenseur soit défini positif (cf. section 2.3.1).

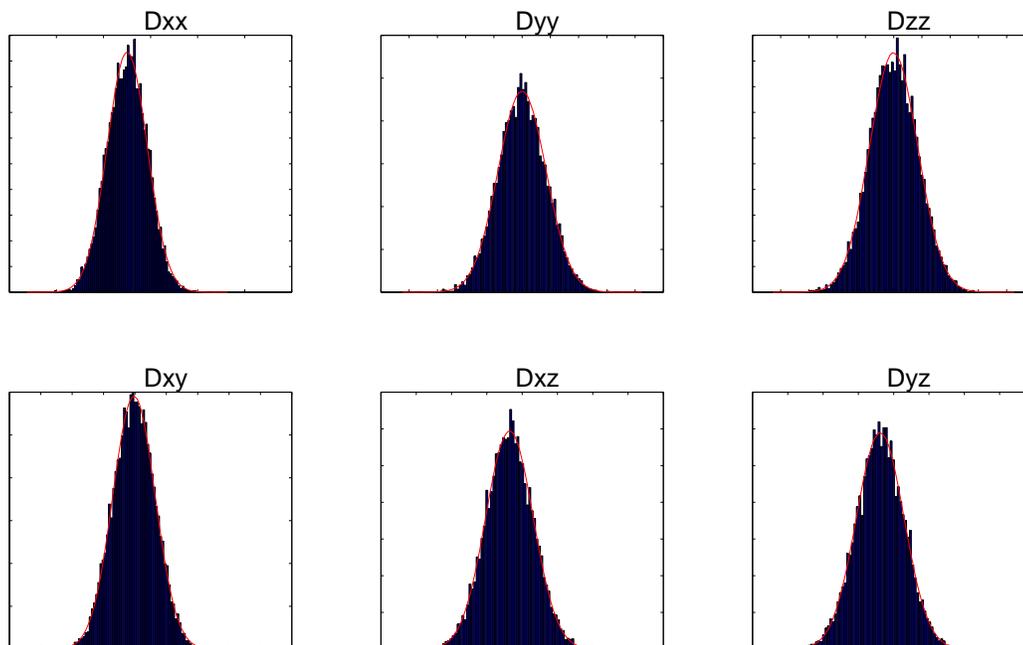


FIGURE 5.3 – Résultat de la distribution du bruit sur le tenseur pour un tenseur « en forme de cigare ». première ligne : D_{xx} , D_{yy} , D_{zz} ; deuxième ligne : D_{xy} , D_{xz} , D_{yz} . En rouge est représentée la courbe correspondant à la projection de la gaussienne multivariée modélisant ces données.

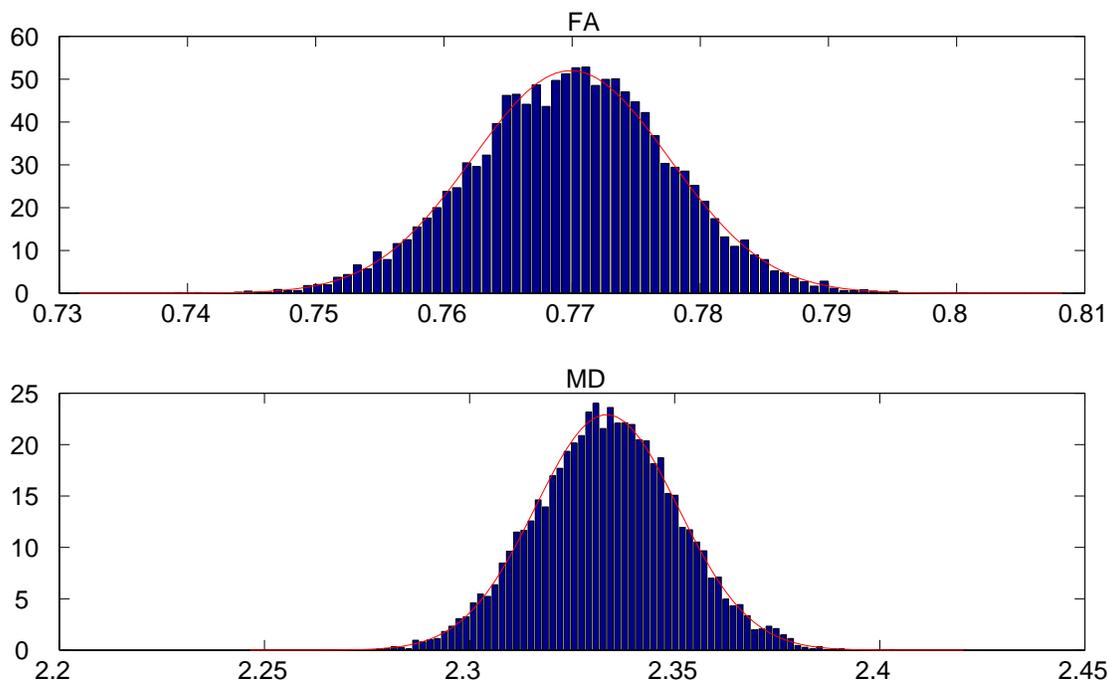


FIGURE 5.4 – Résultat de la distribution du bruit sur les images d'indice pour un tenseur « en forme de cigare ». En haut la fraction d'anisotropie et en bas la diffusion moyenne. En rouge est représentée la courbe gaussienne modélisant ces données.

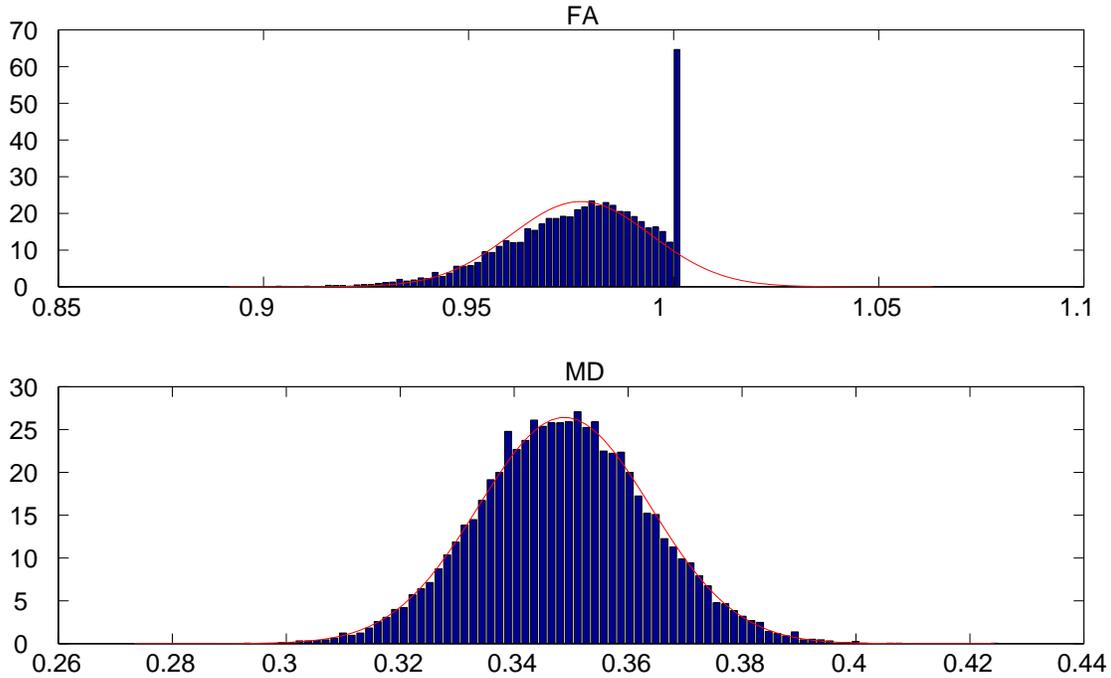


FIGURE 5.5 – Résultat de la distribution du bruit sur les images d'indice pour un tenseur ayant deux valeurs propres nulles. En haut la fraction d'anisotropie et en bas la diffusion moyenne. En rouge est représentée la courbe gaussienne modélisant ces données.

5.2.2 L'estimation de la variance du bruit

Pour prendre en considération la non stationnarité du bruit dans les indices issus de l'IRM de diffusion, nous introduisons une estimation locale du bruit en chaque voxel de l'image. Cela est rendu possible puisque le système permettant d'estimer le tenseur est surdéterminé (l'IRM de diffusion est généralement composée de $N > 6$ images pondérées en diffusion, cf. section 2.3.1).

La variance des indices issus de l'IRM de diffusion tels que la fraction d'anisotropie ou la diffusion moyenne est estimée selon la méthode de perturbation du premier ordre introduite par Chang [13]. Soient S_0 l'image sans pondération en diffusion, S_i la $i^{\text{ème}}$ image pondérée en diffusion caractérisant la direction $[g_{i;x}, g_{i;y}, g_{i;z}]^t$, b le facteur de pondération de la diffusion et N le nombre de directions de diffusion. Alors, l'estimation des paramètres du tenseur de diffusion $X = [D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}, D_{xy}, D_{xz}, D_{yz}]^t$ peut être résolue par l'équation linéaire suivante (cf. section 2.3.1) :

$$Y = AX + n, \quad (5.2)$$

où $Y = [1/b \log(S_0/S_1), \dots, 1/b \log(S_0/S_N)]^t$,

la $i^{\text{ème}}$ ligne de A est $[g_{i;x}^2, g_{i;y}^2, g_{i;z}^2, 2g_{i;x}g_{i;y}, 2g_{i;x}g_{i;z}, 2g_{i;y}g_{i;z}]$ et n représente un vecteur d'erreur supposé suivre une distribution gaussienne ($n \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2 I)$). La solution de cette équation est, au sens des moindres carrés, donnée par :

$$\widehat{X} = (A^t A)^{-1} A^t Y. \quad (5.3)$$

Pour chaque tenseur estimé, une matrice de covariance Σ_X , caractérisant la confiance en celui-ci, peut aussi être estimée. Elle correspond à la variance de l'estimateur au sens des moindres carrés pour la résolution d'un système linéaire :

$$\Sigma_X = \sigma^2(A^t A)^{-1}$$

où σ^2 est obtenu par :

$$\sigma^2 = \frac{1}{N}(Y - A\widehat{X})^t(Y - A\widehat{X}). \quad (5.4)$$

La variance σ^2 correspond à l'estimée du bruit dans les données : c'est l'inadéquation entre les données et le modèle gaussien.

Puis, la matrice de covariance est propagée aux valeurs propres du tenseur X :

$$\Sigma_\lambda \approx R \Sigma_X R^t$$

$$\text{où } R = \begin{pmatrix} \epsilon_{1x}^2 & \epsilon_{1y}^2 & \epsilon_{1z}^2 & 2\epsilon_{1x}\epsilon_{1y} & 2\epsilon_{1x}\epsilon_{1z} & 2\epsilon_{1y}\epsilon_{1z} \\ \epsilon_{2x}^2 & \epsilon_{2y}^2 & \epsilon_{2z}^2 & 2\epsilon_{2x}\epsilon_{2y} & 2\epsilon_{2x}\epsilon_{2z} & 2\epsilon_{2y}\epsilon_{2z} \\ \epsilon_{3x}^2 & \epsilon_{3y}^2 & \epsilon_{3z}^2 & 2\epsilon_{3x}\epsilon_{3y} & 2\epsilon_{3x}\epsilon_{3z} & 2\epsilon_{3y}\epsilon_{3z} \\ \epsilon_{1x}\epsilon_{2x} & \epsilon_{1y}\epsilon_{2y} & \epsilon_{1z}\epsilon_{2z} & \epsilon_{1x}\epsilon_{2y} + \epsilon_{2x}\epsilon_{1y} & \epsilon_{1x}\epsilon_{2z} + \epsilon_{2x}\epsilon_{1z} & \epsilon_{1y}\epsilon_{2z} + \epsilon_{2y}\epsilon_{1z} \\ \epsilon_{1x}\epsilon_{3x} & \epsilon_{1y}\epsilon_{3y} & \epsilon_{1z}\epsilon_{3z} & \epsilon_{1x}\epsilon_{3y} + \epsilon_{3x}\epsilon_{1y} & \epsilon_{1x}\epsilon_{3z} + \epsilon_{3x}\epsilon_{1z} & \epsilon_{1y}\epsilon_{3z} + \epsilon_{3y}\epsilon_{1z} \\ \epsilon_{2x}\epsilon_{3x} & \epsilon_{2y}\epsilon_{3y} & \epsilon_{2z}\epsilon_{3z} & \epsilon_{2x}\epsilon_{3y} + \epsilon_{3x}\epsilon_{2y} & \epsilon_{2x}\epsilon_{3z} + \epsilon_{3x}\epsilon_{2z} & \epsilon_{2y}\epsilon_{3z} + \epsilon_{3y}\epsilon_{2z} \end{pmatrix}$$

et ϵ_1 , ϵ_2 et ϵ_3 sont les vecteurs propres du tenseur.

La variance de la diffusion moyenne et la variance de la fraction d'anisotropie peuvent être calculées par les équations suivantes grâce à la théorie de la propagation de l'erreur [6] :

$$\sigma_{DM}^2 \approx \sigma_{\lambda_1}^2 + \sigma_{\lambda_2}^2 + \sigma_{\lambda_3}^2 + 2\sigma_{\lambda_{12}}^2 + 2\sigma_{\lambda_{13}}^2 + 2\sigma_{\lambda_{23}}^2, \quad (5.5)$$

$$\begin{aligned} \sigma_{FA}^2 &\approx \sigma_{\lambda_1}^2 \left(\frac{\partial FA}{\partial \lambda_1} \right)^2 + \sigma_{\lambda_2}^2 \left(\frac{\partial FA}{\partial \lambda_2} \right)^2 + \sigma_{\lambda_3}^2 \left(\frac{\partial FA}{\partial \lambda_3} \right)^2 \\ &+ 2\sigma_{\lambda_{12}}^2 \frac{\partial FA}{\partial \lambda_1} \frac{\partial FA}{\partial \lambda_2} + 2\sigma_{\lambda_{13}}^2 \frac{\partial FA}{\partial \lambda_1} \frac{\partial FA}{\partial \lambda_3} + 2\sigma_{\lambda_{23}}^2 \frac{\partial FA}{\partial \lambda_2} \frac{\partial FA}{\partial \lambda_3}, \end{aligned} \quad (5.6)$$

où $\sigma_{\lambda_1}^2 = [\Sigma_\lambda]_{11}$, $\sigma_{\lambda_2}^2 = [\Sigma_\lambda]_{22}$, $\sigma_{\lambda_3}^2 = [\Sigma_\lambda]_{33}$, $\sigma_{\lambda_{12}}^2 = [\Sigma_\lambda]_{12}$, $\sigma_{\lambda_{13}}^2 = [\Sigma_\lambda]_{13}$ et $\sigma_{\lambda_{23}}^2 = [\Sigma_\lambda]_{23}$ désignent les variances des valeurs propres λ_1 , λ_2 et λ_3 . La dérivée partielle de la fraction d'anisotropie peut être calculée par la formule suivante :

$$\frac{\partial FA}{\partial \lambda_i} = \left(\lambda_i - \frac{\lambda_j + \lambda_k}{2} \right) \frac{1}{\sqrt{L_1(L_1 - L_2)}} - \lambda_i \frac{\sqrt{L_1 - L_2}}{\sqrt{L_1^3}} \quad (5.7)$$

$$\text{avec } L_1 = \lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2 \quad \text{et} \quad L_2 = \lambda_1\lambda_2 + \lambda_1\lambda_3 + \lambda_2\lambda_3 \quad (5.8)$$

où λ_i est la valeur propre par rapport à laquelle est dérivée la fraction d'anisotropie et λ_j et λ_k sont les deux autres valeurs propres.

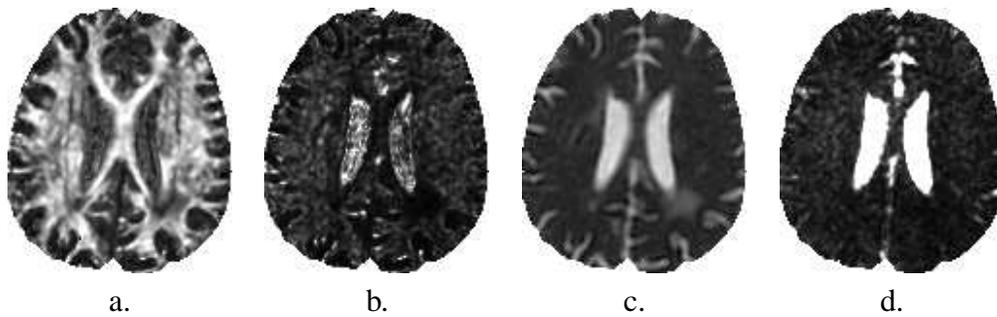


FIGURE 5.6 – Exemples d’images de (a) fraction d’anisotropie, (b) variance de la fraction d’anisotropie, (c) diffusion moyenne et (d) variance de la diffusion moyenne.

La figure 5.6 présente des exemples d’images de la variance de la fraction d’anisotropie et de la diffusion moyenne obtenues grâce à la méthode précédemment présentée. Il est à noter que la variance est importante dans les ventricules pour les deux indices et en particulier pour la diffusion moyenne. Cela semble notamment être lié au fait que la diffusivité dans le LCR est très importante (diffusion libre), ce qui tend à rendre les variations aléatoires des signaux mesurés plus importantes.

Modéliser les valeurs de fraction d’anisotropie par une distribution gaussienne a l’inconvénient d’associer une probabilité non nulle à des valeurs en dehors de l’intervalle $[0; 1]$, ce qui n’est pas physiquement acceptable. Cependant, nous avons pu montrer que cet inconvénient a un impact limité sur nos données, puisqu’en moyenne, une probabilité de 0,29 % est affectée à l’ensemble des valeurs de $\mathbb{R} - [0; 1]$. Par contre, ce problème devient important lorsque la FA observée est très proche de 0 ou de 1, mais ceci ne concerne qu’une faible proportion de voxels (0,54 % des voxels accordent une probabilité supérieure à 10 % à l’ensemble des valeurs de $\mathbb{R} - [0; 1]$).

5.3 La méthode

5.3.1 Le calcul du GLRT

La méthode suit la chaîne de traitements présentée au chapitre précédent (*cf.* section 4.1). Elle comprend donc la correction des distorsions dues aux courants de Foucault ; l’extraction du cerveau ; le recalage de l’examen 2 sur l’examen 1 et le test de détection statistique. La prise en compte du voisinage est effectuée soit en filtrant les images pondérées en diffusion soit en appliquant un filtre médian sur la carte des valeurs statistiques calculées par le test.

L’approche choisie pour la détection statistique de changements repose sur le test du rapport de vraisemblance généralisé [34] (ce test est présenté au chapitre 4) dont voici la formulation :

$$GLRT = \frac{p(I_1|\hat{\theta}_1) p(I_2|\hat{\theta}_2)}{p(I_1|\hat{\theta}_0) p(I_2|\hat{\theta}_0)}. \quad (5.9)$$

Dans la formulation proposée du GLRT, nous faisons l’hypothèse que l’intensité en chaque voxel s de l’image d’indice considérée est une réalisation d’une variable aléatoire suivant une distribution gaussienne. Les paramètres sont estimés, en chaque voxel s au sens du maximum de vraisemblance à partir

des données de coefficients de diffusion apparente (cf. section 2.3). Les moyennes $\hat{\mu}_1$ et $\hat{\mu}_2$ sont estimées par la valeur de l'indice au voxel s . Les variances $\hat{\sigma}_1^2$ et $\hat{\sigma}_2^2$ sont estimées à l'aide des équations 5.5 et 5.6.

Pour estimer les paramètres $\hat{\mu}_0$ et $\hat{\sigma}_0^2$ correspondant à l'hypothèse \mathcal{H}_0 (pas de changement), les deux séries sont concaténées en une seule (cf. section 4.6.4). Les tenseurs ainsi que les indices qui en dérivent sont ensuite estimés. Soit l'expression de la vraisemblance sous hypothèse d'une distribution gaussienne :

$$p(I_i | \mathcal{N}(\hat{\mu}_j, \hat{\sigma}_j)) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \hat{\sigma}_j} e^{-\frac{(I_i - \hat{\mu}_j)^2}{2\hat{\sigma}_j^2}} \quad (5.10)$$

Après simplification, la formulation du GLRT s'écrit ainsi :

$$\ln(GLRT(s)) = \ln \left(\frac{\hat{\sigma}_0^2(s)}{\sqrt{\hat{\sigma}_1^2(s) \hat{\sigma}_2^2(s)}} \right) + \frac{(I_1(s) - \hat{\mu}_0(s))^2 + (I_2(s) - \hat{\mu}_0(s))^2}{2 \hat{\sigma}_0^2(s)}, \quad (5.11)$$

$I_1(s)$ et $I_2(s)$ sont les valeurs des indices au voxel s , calculés respectivement à partir du premier puis du second examen, $\hat{\sigma}_1^2(s)$ et $\hat{\sigma}_2^2(s)$ sont les variances de l'indice estimées pour chaque acquisition, $\hat{\mu}_0(s)$ est l'indice calculé à partir de la série obtenue en concaténant les images gradients des deux examens et $\hat{\sigma}_0^2(s)$ désigne la variance de l'indice correspondante.

5.3.2 La prise en compte du voisinage spatial

Pour accroître la robustesse de la méthode de détection, nous utilisons l'information spatiale voisine au voxel d'intérêt. Cette prise en compte du voisinage spatiale des données peut être effectuée de différentes manières. Les images pondérées en diffusion peuvent être filtrées en amont ou bien la carte des valeurs de GLRT peut être filtrée en aval.

Le filtrage des images pondérées en diffusion

Le voisinage est pris en compte en réalisant un filtrage gaussien des images pondérées en diffusion. Le filtrage gaussien des données est un prétraitement usuel dans le contexte de l'analyse statistique basée voxel [23]. Ce filtrage a pour objectif d'améliorer la détection en prenant en compte le voisinage spatial du voxel d'intérêt. Il contribue également, par le théorème de la limite centrale, à rendre les données davantage distribuées selon une loi normale et ainsi il améliore la validité du test statistique paramétrique. La taille du noyau gaussien utilisé pour filtrer les données doit être choisie de manière à correspondre à la taille des changements à détecter [23]. Dans le cadre de la détection de changements des lésions de sclérose en plaques, nous considérons un noyau gaussien avec une largeur à mi-hauteur de 5 mm.

Le filtrage de la carte de significativité

Le voisinage est pris en compte en considérant une valeur de GLRT robuste, notée $Rglrt$, à partir de la valeur de $\ln(GLRT(s))$ obtenue grâce à la formule 5.11 :

$$Rglrt(s) = \underset{s \in W_s}{\text{médiane}} \ln(GLRT(s)) \quad (5.12)$$

où W_s est une fenêtre de taille $3 \times 3 \times 3$ voxels centrée sur le voxel s . Ainsi, pour être déclaré comme « changement significatif » à une valeur de GLRT donnée, il faut que la moitié des voxels appartenant à W_s soit caractérisée par une valeur de GLRT plus forte. Comme cela a été souligné à la section 4.5, la prise en compte du voisinage spatial permet d'obtenir des résultats plus robustes à l'égard du bruit.

5.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons proposé une méthode originale basée sur le test du rapport de vraisemblance généralisé. Elle est appliquée aux images d'indice issues de l'IRM de diffusion et prend en compte la non stationnarité du bruit présent dans ces images. La méthode a été appliquée à la fraction d'anisotropie et à la diffusion moyenne mais elle est applicable à n'importe quel indice (comme la diffusion radiale et longitudinale, par exemple). Il suffit de propager la variance du tenseur sur les indices considérés de la même manière que pour la fraction d'anisotropie ou la diffusion moyenne en utilisant la théorie de la propagation de l'erreur [13]. Cette méthode possède néanmoins quelques limites. D'une part, nous faisons l'hypothèse d'une distribution gaussienne de l'intensité de l'image d'indice. Cette hypothèse n'est pas exacte notamment pour la fraction d'anisotropie qui doit avoir une valeur comprise entre zéro et un. Cette hypothèse a pour conséquence d'obtenir des probabilités non nulles de valeurs n'appartenant pas à cet intervalle. Néanmoins, nous avons observé que, dans la pratique, cette hypothèse est satisfaisante malgré cette limite. D'autre part, lors de la prise en compte du voisinage, si un voxel ne subit pas de changement mais que la plupart de ses voisins en subit un, la méthode conclut à un changement pour le voxel d'intérêt. Néanmoins, ce cas de figure est que très peu probable du fait que la pathologie étudiée se caractérise par des plaques (il n'y a donc pas de voxels représentant du tissu sain au milieu d'une lésion). Cette méthode a été testée et validée sur des données synthétiques et sur une base de patients atteints de sclérose en plaques. Ces résultats sont présentés dans le chapitre 9.

Chapitre 6

Détection sur le tenseur de diffusion

6.1 Introduction

La seconde approche proposée est de comparer les tenseurs entre eux. Le modèle du tenseur contient des informations plus riches qu'une seule image. Une méthode utilisant les images d'indice n'est pas capable de détecter toutes les sortes de changements. Pourtant, dans la littérature, presque aucune méthode de détection de changements ne compare les tenseurs entre eux. De telles méthodes, en prenant en compte toutes les images constituant le tenseur de diffusion, pourraient pourtant apporter une information utile et complémentaire par rapport aux méthodes comparant les images d'indice. Dans ce chapitre, nous présentons deux méthodes utilisant le GLRT : la première compare les tenseurs entre eux (*cf.* section 6.2), alors que la seconde compare l'inadéquation des données par rapport au modèle du tenseur (*cf.* section 6.3).

6.2 Le tenseur

Cette approche repose également sur le test du rapport de vraisemblance généralisé. Cette méthode compare directement les tenseurs de diffusion.

Selon le modèle de diffusion présenté dans la section 2.3.1, nous décrivons un test statistique basé sur le GLRT. Soient X_1 et X_2 les paramètres des tenseurs correspondant aux acquisitions \mathcal{A}_1 et \mathcal{A}_2 , estimés au sens du maximum de vraisemblance à partir des données de coefficients de diffusion apparente (*cf.* section 2.3). Le test proposé est basé sur la vraisemblance sous deux hypothèses :

- \mathcal{H}_0 : X_1 et X_2 représentent le même modèle de diffusion noté X_0 (pas de changement) ;
- \mathcal{H}_1 : X_1 et X_2 représentent deux modèles de diffusion différents (changement significatif).

Dans la formulation proposée du GLRT, nous faisons l'hypothèse que les paramètres du tenseur X_1 et X_2 sont considérés comme des réalisations de variables aléatoires. Puisque X_1 et X_2 sont estimés au sens des moindres carrés et en raison de l'hypothèse d'indépendance du bruit dans les différentes directions d'acquisition, X_1 et X_2 sont supposés suivre une distribution gaussienne multivariée. Nous considérons donc la formulation vectorielle du GLRT. Sous l'hypothèse \mathcal{H}_0 , les variables aléatoires X_1 et X_2 suivent une même loi normale $\mathcal{N}(\mu_0, \Sigma_0)$ et sous l'hypothèse \mathcal{H}_1 , deux lois normales $\mathcal{N}(\mu_1, \Sigma_1)$ et $\mathcal{N}(\mu_2, \Sigma_2)$ avec μ_0, μ_1 et μ_2 représentant les tenseurs moyens définis respectivement par X_0, X_1 et X_2 et Σ_0, Σ_1 et Σ_2 représentant les matrices de covariance de ces mêmes tenseurs. Les tenseurs moyens μ_0, μ_1 et μ_2 sont estimés égaux aux tenseurs définis respectivement par X_0, X_1 et X_2 . Les matrices de covariance Σ_0, Σ_1

et Σ_2 sont estimées à l'aide de la méthode de perturbation du premier ordre introduite par Chang [13] (cf. section 5.2.2). L'approche choisie considère la formulation vectorielle du GLRT adaptée à des tenseurs de diffusion, définie comme :

$$GLRT = \frac{P(X_1|\mu_1, \Sigma_1)P(X_2|\mu_2, \Sigma_2)}{P(X_1|\mu_0, \Sigma_0)P(X_2|\mu_0, \Sigma_0)} \quad (6.1)$$

avec

$$P(X_i|\mu_j, \Sigma_j) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{L}{2}} |\Sigma_j|^{\frac{1}{2}}} e^{-\frac{1}{2}(X_i - \mu_j)^T \Sigma_j^{-1} (X_i - \mu_j)} \quad (6.2)$$

où L correspond au nombre d'images constituant le tenseur, soit $L = 6$.

Après simplification de l'équation 6.1, la formulation du GLRT s'écrit ainsi :

$$\ln(GLRT) = \frac{2\ln|\Sigma_0| - \ln|\Sigma_1| - \ln|\Sigma_2| + (X_1 - X_0)^T \Sigma_0^{-1} (X_1 - X_0) + (X_2 - X_0)^T \Sigma_0^{-1} (X_2 - X_0)}{2} \quad (6.3)$$

Comme pour la méthode de détection sur les images d'indice, pour estimer les paramètres (μ_0, Σ_0) correspondant à l'hypothèse \mathcal{H}_0 (pas de changements), les deux acquisitions d'IRM de diffusion \mathcal{A}_1 et \mathcal{A}_2 sont concaténées en une seule acquisition composée de $N_1 + N_2$ images pondérées en diffusion (cf. section 4.6.4). Les paramètres μ_0 et Σ_0 sont ensuite estimés à partir de cette acquisition concaténée en utilisant les équations 5.3 et 5.4.

6.3 L'inadéquation des données par rapport au modèle

Cette méthode alternative repose également sur le GLRT. Plutôt que de comparer directement les tenseurs de diffusion entre eux, elle compare l'inadéquation des images de CDA avec un modèle de diffusion gaussien, c'est-à-dire le modèle du tenseur (cf. figure 6.1).

Selon le modèle de diffusion présenté dans la section 2.3.1, nous décrivons un test statistique basé sur le GLRT. Soient Y_1 et Y_2 les coefficients de diffusion apparente pour un voxel donné pour les acquisitions \mathcal{A}_1 et \mathcal{A}_2 respectivement et X_1 et X_2 les paramètres des tenseurs correspondants. Les acquisitions \mathcal{A}_1 et \mathcal{A}_2 sont composées respectivement de N_1 et N_2 images pondérées en diffusion. Le test proposé est basé sur la vraisemblance sous deux hypothèses :

- \mathcal{H}_0 : Y_1 et Y_2 représentent le même modèle de diffusion X_0 (pas de changement)
- \mathcal{H}_1 : Y_1 et Y_2 représentent deux modèles de diffusion différents X_1 et X_2 (changement significatif)

Dans cette formulation, Y_1 et Y_2 sont considérés comme des réalisations de variables aléatoires suivant une fonction de densité de probabilité paramétrique, avec les mêmes paramètres θ_0 sous l'hypothèse \mathcal{H}_0 et avec deux jeux de paramètres différents $\theta_1 \neq \theta_2$ sous l'hypothèse \mathcal{H}_1 . Dans le cadre du GLRT, les paramètres inconnus θ des distributions sont remplacés par leur estimée au sens du maximum de vraisemblance [36] : $\hat{\theta}_0$, $\hat{\theta}_1$ et $\hat{\theta}_2$. Selon l'équation 5.2, Y_1 et Y_2 sont supposés suivre une distribution gaussienne multivariée paramétrée par $(\mathcal{A}_1, X_1, \sigma_1^2 \text{Id})$ et $(\mathcal{A}_2, X_2, \sigma_2^2 \text{Id})$, ces paramètres sont estimés au sens du maximum de vraisemblance selon l'équation 5.3 et l'équation 5.4 en faisant toujours l'hypothèse

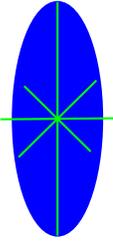
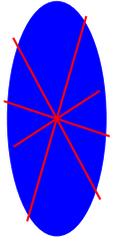
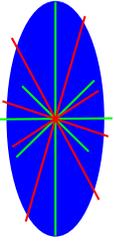
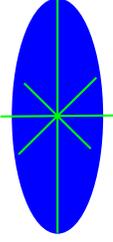
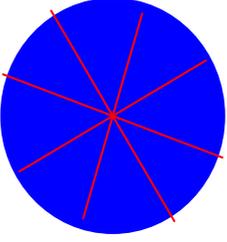
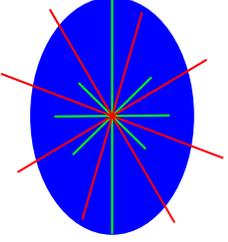
	Examen 1	Examen 2	Concaténation	Valeur du GLRT
Cas de deux tenseurs similaires				~ 1
Cas de deux tenseurs différents				$\gg 1$

FIGURE 6.1 – Exemple illustrant l'idée de la méthode de détection : (première ligne) si deux séries de valeurs de CDA sont similaires, l'inadéquation entre les données et le modèle de tenseur estimé est à peu près identique si un seul modèle de tenseur est considéré pour les deux séries de valeurs ou si un modèle de tenseur est considéré pour chacune des séries : la valeur du GLRT est proche de 1 ; (second ligne) au contraire, si les deux séries de valeurs de CDA sont significativement différentes, l'erreur commise en ne considérant qu'un seul modèle pour les deux séries est bien plus importante qu'en considérant un modèle pour chaque série et ainsi la valeur du GLRT est nettement supérieure à 1.

de l'indépendance du bruit dans les différentes directions d'acquisition (Id représente la matrice identité). Ainsi, le GLRT peut s'écrire sous la forme suivante :

$$GLRT = \frac{p(Y_1|\widehat{X}_1, \widehat{\sigma}_1^2, A_1) p(Y_2|\widehat{X}_2, \widehat{\sigma}_2^2, A_2)}{p(Y_1|\widehat{X}_0, \widehat{\sigma}_0^2, A_1) p(Y_2|\widehat{X}_0, \widehat{\sigma}_0^2, A_2)}, \quad (6.4)$$

avec

$$p(Y_k|\widehat{X}_j, \widehat{\sigma}_j^2) = \frac{1}{(\sqrt{2\pi}\widehat{\sigma}_j)^{N_k}} e^{-\frac{(Y_k - A_k \widehat{X}_j)^t (Y_k - A_k \widehat{X}_j)}{2\widehat{\sigma}_j^2}} \quad (6.5)$$

En considérant le logarithme de l'équation 6.4, elle peut se simplifier en l'expression suivante :

$$\ln(GLRT) = N_1 \ln \frac{\widehat{\sigma}_0}{\widehat{\sigma}_1} + N_2 \ln \frac{\widehat{\sigma}_0}{\widehat{\sigma}_2}. \quad (6.6)$$

De même que pour la méthode de détection sur le tenseur de diffusion, les deux acquisitions d'IRM de diffusion, \mathcal{A}_1 et \mathcal{A}_2 sont concaténées en une seule acquisition composée de $N_1 + N_2$ images pondérées en diffusion afin d'estimer les paramètres (X_0, σ_0^2) correspondant à l'hypothèse \mathcal{H}_0 (pas de changement).

6.4 Prise en compte du voisinage

Pour accroître la robustesse de la méthode de détection, nous utilisons également l'information spatiale voisine au voxel d'intérêt. Tout comme pour la méthode précédemment présentée (*cf.* chapitre 5), la prise en compte du voisinage spatial peut être effectuée à différentes étapes de la chaîne de traitements. La première manière consiste à filtrer les images pondérées en diffusion et la seconde est d'appliquer un filtre médian à la carte de significativité (les valeurs de GLRT). Ces différentes méthodes ont été présentées en section 5.3.2.

6.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons proposé deux méthodes originales basées sur le test du rapport de vraisemblance généralisé. Elles sont appliquées à la comparaison de tenseurs de diffusion et prennent en compte la non stationnarité du bruit. La première méthode compare directement les tenseurs entre eux, alors que la seconde compare l'inadéquation des images de CDA sous l'hypothèse du tenseur de diffusion. Ces méthodes ont été testées et validées sur des données synthétiques et sur une base de patients atteints de sclérose en plaques. Ces résultats sont présentés dans la section 9.

Chapitre 7

Détection sur les images de diffusion apparente

La troisième approche proposée est de comparer l'ensemble des images de coefficients de diffusion apparente des deux séries. Une acquisition d'IRM de diffusion est constituée d'une image pondérée en T_2 et de N images pondérées en diffusion (cf. section 2.2). À partir de ces images, il est possible de calculer une série de N images de coefficients de diffusion apparente. Ces images représentent la diffusion selon N directions échantillonnant uniformément l'espace. Par rapport aux approches précédemment présentées, les images de CDA permettent de prendre en compte une information plus riche. De plus, en nous affranchissant du modèle du tenseur, nous ne faisons plus d'hypothèse sur la distribution de la diffusion dans l'espace. Actuellement, aucune autre méthode n'est proposée dans la littérature pour comparer des séries d'images pondérées en diffusion.

Dans ce chapitre, nous présentons un cadre général pour détecter les changements entre deux séries d'images de CDA. La série de valeurs de CDA est représentative de l'organisation des tissus sous-jacents (cf. section 2.2). En chaque voxel, les profils des valeurs de CDA des deux acquisitions doivent donc être similaires sous l'hypothèse \mathcal{H}_0 . C'est pourquoi, nous comparons ces séries de valeurs de CDA pour détecter les changements intervenus dans la structure des tissus. Nous présentons quatre tests statistiques appliqués à cette détection. Tout d'abord, nous considérons le t -test indépendant qui teste, en chaque voxel, si les moyennes des deux séries de valeurs de CDA sont identiques. Les trois autres tests étudiés font l'hypothèse que les CDA sont appariés (ou dépendants), c'est-à-dire que les séries de valeurs de CDA sont comparés deux à deux. Dans notre cas, il s'agit d'apparier les séries de valeurs de CDA suivant les mêmes directions de diffusion. Les valeurs de CDA de la seconde acquisition sont interpolées pour obtenir des séries de valeurs suivant les mêmes directions que celles de la première acquisition. Ainsi, nous considérons un test paramétrique (le t -test dépendant) et deux tests non paramétriques (le test des signes et le test des rangs signés de Wilcoxon), tous trois dédiés à des échantillons appariés.

7.1 La prise en compte du voisinage

Dans notre base d'acquisitions d'IRM de diffusion de patients atteints de sclérose en plaques, le nombre N de directions d'acquisition est de l'ordre de la trentaine. Ainsi, des tests statistiques effectués en chaque voxel ne mettraient en jeu que deux séries d'une trentaine d'échantillons. Un nombre plus important d'échantillons permettrait d'augmenter la puissance des tests statistiques. C'est pourquoi, pour la détection en un voxel donné, nous considérons également les valeurs de CDA des 26 voisins de ce

voxel. Le nombre M d'échantillons considéré est donc de $27 \times N$ (dans notre cas de l'ordre de 800). Ainsi, cette approche permet d'accroître la puissance du test statistique et également de prendre en compte l'information du voisinage spatial et ainsi d'augmenter la robustesse de la méthode de détection.

7.2 La détection statistique de changements entre des images de CDA

Parmi le large panel des tests statistiques existants, nous avons choisi de considérer le t -test indépendant, le t -test apparié, le test des signes et le test des rangs signés de Wilcoxon. Ces différents tests sont brièvement présentés dans les paragraphes suivants. Il est à noter que ces tests statistiques sont capables d'évaluer si, en un voxel donné, les deux séries de CDA sont statistiquement différentes (test bilatéral, par exemple pour un t -test : $\mu_1 \neq \mu_2$) ou si une série est statistiquement supérieure ou inférieure à l'autre (test unilatéral, par exemple pour un t -test : $\mu_1 > \mu_2$ ou $\mu_1 < \mu_2$). Dans notre cas, tous les types de changements sont à détecter, c'est-à-dire que nous considérons pour l'hypothèse \mathcal{H}_1 : les deux séries de valeurs de CDA sont statistiquement différentes. Ainsi, nous utilisons la version bilatérale des tests. La carte de détection est obtenue en considérant les voxels permettant de rejeter l'hypothèse \mathcal{H}_0 avec un seuil de significativité donné.

7.2.1 Le t -test de Student indépendant

Le t -test indépendant (ou le test de Student indépendant) [72] teste l'hypothèse suivante : les deux séries de CDA, supposées suivre une distribution gaussienne, ont même moyenne. Le t -test se décline de deux façons suivant que nous faisons l'hypothèse d'égalité des variances des deux distributions ou que nous ne faisons pas d'hypothèse sur ce point.

Sans hypothèse sur l'égalité des variances

Dans le cas où nous ne faisons pas d'hypothèse sur les variances, la valeur du test statistique t s'exprime d'après la formule suivante :

$$t = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{M_1} + \frac{\sigma_2^2}{M_2}}}, \quad (7.1)$$

où μ_1, μ_2 et σ_1^2, σ_2^2 sont les moyennes et les variances des valeurs de CDA des acquisitions \mathcal{A}_1 et \mathcal{A}_2 respectivement et M_1 et M_2 sont le nombre de valeurs de CDA considérées pour les acquisitions \mathcal{A}_1 et \mathcal{A}_2 respectivement, soit le nombre de directions d'acquisition multiplié par la taille du voisinage ($M_1 = 27 \times N_1$ et $M_2 = 27 \times N_2$). La distribution de t suit la t -distribution de Student avec le nombre de degrés de liberté (ddl) calculé selon la formule suivante :

$$ddl = \frac{\left(\frac{\sigma_1^2}{M_1} + \frac{\sigma_2^2}{M_2}\right)^2}{\frac{\left(\frac{\sigma_1^2}{M_1}\right)^2}{M_1-1} + \frac{\left(\frac{\sigma_2^2}{M_2}\right)^2}{M_2-1}}. \quad (7.2)$$

Avec hypothèse d'égalité des variances

Dans le cas où nous faisons l'hypothèse de l'égalité des variances des deux distributions, nous estimons cette variance commune S^2 par la formule suivante [75] :

$$S^2 = \frac{1}{M_1 + M_2 - 2} \left(\sum_{i=1}^{M_1} (CDA_{1i} - \mu_1)^2 + \sum_{i=1}^{M_2} (CDA_{2i} - \mu_2)^2 \right), \quad (7.3)$$

où CDA_{1i} et CDA_{2i} représentent respectivement la $i^{\text{ème}}$ valeur de CDA de l'acquisition \mathcal{A}_1 et de l'acquisition \mathcal{A}_2 .

La valeur du test statistique t s'exprime d'après la formule suivante :

$$t = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sqrt{S^2 \left(\frac{1}{M_1} + \frac{1}{M_2} \right)}}. \quad (7.4)$$

La distribution de t suit la t -distribution de Student avec $M_1 + M_2 - 2$ degrés de liberté.

Nous discuterons de l'influence de cette hypothèse sur les résultats de détection obtenus sur données simulées dans le chapitre 9.

7.2.2 Les tests appariés

Comme les deux acquisitions peuvent avoir été acquises avec des directions de diffusion différentes et que les images de CDA doivent être réorientées après la phase de recalage [2] (*cf.* section 4.4.2), les deux séries de valeurs de CDA en chaque voxel ne sont pas nécessairement appariées selon les mêmes directions de diffusion. Afin d'utiliser des tests dépendants, les valeurs de CDA d'un examen sont rééchantillonnées suivant les directions de diffusion de l'autre examen. Pour cela, une méthode d'interpolation sphérique est utilisée qui étend le principe de l'interpolation linéaire à des données échantillonnées sur une grille sphérique [10]. Ainsi, en chaque voxel, M paires d'échantillons sont constituées afin de comparer les deux examens ($M = 27 \times N$ en prenant en compte les 26 voisins du voxel d'intérêt).

Le t -test de Student apparié

Le test de Student apparié [72] évalue l'hypothèse \mathcal{H}_0 suivante : l'ensemble des différences des paires de valeurs de CDA, supposées suivre une loi gaussienne, a une valeur moyenne nulle. La t -statistique peut être calculée en utilisant la formule suivante :

$$t = \frac{\mu_d}{\sqrt{\frac{\sigma_d^2}{M}}}, \quad (7.5)$$

où μ_d et σ_d^2 représente la moyenne et la variance de l'ensemble des différences entre les paires de valeurs de CDA. Dans ce contexte, t est supposé suivre une distribution de Student à $M - 1$ degrés de liberté.

Le test des signes

Le test des signes [72] est une méthode non paramétrique comparant deux ensembles d'échantillons dépendants. Il est basé sur l'analyse de la distribution des signes de différences observées entre chaque paire d'échantillons, quelle que soit la valeur de cette différence. Le test des signes évalue l'hypothèse suivante : y a-t-il autant de différences positives que de différences négatives entre les deux séries d'échantillons appariées ? L'hypothèse \mathcal{H}_0 peut ainsi être formulée de la manière suivante : $P(+)=P(-)=\frac{1}{2}$ avec $P(+)$ et $P(-)$ les probabilités d'observer respectivement une différence positive et négative. Les paires ayant une différence nulle n'étant ni strictement positive ni strictement négative sont écartées et M est corrigé en conséquence. Soit M^+ représentant le nombre de paires de valeurs de CDA ayant une différence positive. Sous l'hypothèse \mathcal{H}_0 , il y a une chance sur deux qu'une différence soit positive ou négative donc M^+ suit une loi binomiale ($M^+ \rightsquigarrow \mathcal{B}(M; P(+))$) avec $P(+)=\frac{1}{2}$. Comme le nombre d'échantillons est grand et sous l'hypothèse \mathcal{H}_0 , la distribution de M^+ peut être approchée par une loi normale d'espérance $P(+).M$ et de variance $P(+).P(-).M$:

$$M^+ \rightsquigarrow \mathcal{N}(P(+).M; P(+).P(-).M) \quad \text{c'est-à-dire} \quad M^+ \rightsquigarrow \mathcal{N}\left(\frac{M}{2}; \frac{M}{4}\right) \quad (7.6)$$

Par un changement de variable, il est possible de se ramener à une distribution suivant une loi normale centrée réduite :

$$Z = \frac{|2M^+ - M|}{\sqrt{M}}. \quad (7.7)$$

L'approximation de la loi binomiale par une loi normale implique néanmoins de résoudre le passage d'une variable discrète à une variable continue. Cela est donc réalisé en utilisant la correction de continuité suivante :

$$Z = \frac{|2M^+ - M| - 1}{\sqrt{M}}. \quad (7.8)$$

Le test des rangs signés de Wilcoxon

Le test des rangs signés de Wilcoxon [72] est une extension du test des signes. Par rapport à ce dernier, il prend en compte l'importance relative des différences, ce qui lui permet d'être un test plus riche et donc plus puissant.

Les valeurs absolues des différences entre les paires de valeurs de CDA sont triées par ordre croissant. Le signe de la différence est affecté à chacun des rangs. Sous l'hypothèse nulle, la somme des rangs avec un signe positif doit être à peu près égale à la somme des rangs avec un signe négatif. Tout comme pour le test des signes, les différences nulles sont ignorées et M est corrigé en conséquence. En cas de différences *ex-aequo*, le rang qui leur est attribué doit être le même. Pour cela, le rang affecté est la moyenne des rangs qu'ils auraient obtenus s'ils n'étaient pas *ex-aequo*.

Comme le nombre d'échantillons est grand, il peut être montré que la distribution de la somme des rangs du signe le moins fréquent T peut être approchée par une loi normale de paramètres :

$$\mu = \frac{1}{4}M(M+1), \quad (7.9)$$

$$\sigma^2 = \frac{1}{24}M(M+1)(2M+1). \quad (7.10)$$

Ainsi, nous pouvons considérer l'approximation normale du test des rangs signés de Wilcoxon :

$$Z = \frac{T - \frac{M(M+1)}{4}}{\sqrt{\frac{M(M+1)(2M+1)}{24}}}. \quad (7.11)$$

Sous ces hypothèses, tout comme pour le test des signes, Z suit une distribution normale centrée réduite.

Par rapport au t -test apparié, ce test n'exploite pas l'amplitude de l'écart. Ceci permet d'amoinrir l'effet néfaste des points atypiques. Il a été montré que ce test produit des résultats similaires à ceux obtenus grâce au t -test apparié dans le cas d'une distribution normale et meilleurs lorsque la distribution n'est pas normale [73].

7.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté un paradigme pour comparer deux ensembles d'images de coefficients de diffusion apparente. Nous avons choisi de considérer quatre tests statistiques : le test de Student indépendant, le test de Student apparié, le test des signes et le test des rangs signés de Wilcoxon. Ainsi, nous proposons de comparer un test sans appariement et trois tests appariés. Parmi ces tests, deux sont paramétriques et deux non paramétriques. Ces méthodes ont été testées et comparées sur données synthétiques et sur une base de patients atteints de sclérose en plaques. Ces résultats sont présentés dans le chapitre 9.

Conclusion partielle

Cette partie a été l'occasion d'exposer l'ensemble des développements et des contributions méthodologiques de ce travail de thèse, dans le domaine de la détection de changements en IRM de diffusion.

- **Une chaîne de prétraitements** a été mise en place afin de permettre la détection statistique.
- **Une méthode de détection sur les images d'indice** a été proposée. Nous réalisons une extension non triviale de la méthode de comparaison d'IRM conventionnelle proposée par Bosc [7] à l'IRM de diffusion. Par rapport à la méthode proposée par Chung [14], nous proposons une méthode basée sur un test paramétrique qui requiert un coût calculatoire bien moindre que le test de permutation.
- **Deux méthodes de détection reposant sur le modèle du tenseur de diffusion** ont été présentées.
- Une **méthode de détection sur les coefficients de diffusion apparente** a été mise en place. Elle a été testée avec différents tests statistiques paramétriques ou non paramétriques.

Ces différentes méthodes de détection de changements, présentées dans cette partie nécessitent d'être comparées et validées. Afin de permettre cette évaluation, un processus de validation a été mis en place. Ce dernier point représente une autre contribution de ce travail de thèse. La description de ce cadre de validation ainsi que la présentation des résultats obtenus font l'objet de la troisième partie de ce manuscrit.

Troisième partie
Validation et résultats

Introduction

Dans cette troisième partie, nous décrivons le processus de validation mis en place afin d'évaluer la capacité des méthodes proposées à détecter les changements intervenant en sclérose en plaques. Du fait de l'absence de vérité terrain en IRM de diffusion, l'évaluation de méthodes de détection de changements en IRM de diffusion n'est pas aisée. Deux approches nous ont permis de valider : la première consiste à simuler différents types de modifications et la seconde consiste à comparer sur une base de patients les modifications obtenues en IRM de diffusion avec celles identifiées par un expert sur des images d'IRM conventionnelle.

Dans un premier temps, nous avons recours à des changements simulés pour comparer les performances des différentes méthodes. Tout d'abord, la simulation est effectuée à partir d'un seul examen. Celui-ci est modifié de deux manières différentes de façon à simuler deux examens différents. Cela permet de s'affranchir de l'étape de recalage et, pour les méthodes de détection basées sur des tests appariés, de l'étape de rééchantillonnage angulaire des CDA. Ensuite, la simulation est effectuée à partir de deux examens d'un individu sain. Ainsi, cela permet d'obtenir des conditions plus réalistes tout en maîtrisant parfaitement les changements à détecter.

Pour la validation sur la base de patients atteints de sclérose en plaques, nous avons recours à un expert qui a segmenté manuellement les lésions ayant une évolution visible sur les examens en IRM conventionnelle (T_1 et FLAIR) et comparé visuellement avec les changements détectés en IRM de diffusion par les méthodes proposées.

Dans le chapitre 8, nous décrivons les simulations mises en place ainsi que la base de patients atteints de sclérose en plaques qui est utilisée pour valider les méthodes proposées. Le chapitre 9 expose les résultats obtenus avec les différentes méthodes sur les données simulées ainsi que sur les données réelles.

Chapitre 8

Cadre de validation

L'évaluation de méthodes de détection de changements est un problème délicat du fait de l'absence de vérité terrain. Cette évaluation est encore plus délicate pour les IRM de diffusion. En effet, il est difficile pour des experts, en raison du nombre important d'images, de détecter avec certitude des lésions sur des images de diffusion. C'est pourquoi, nous avons, dans un premier temps, recours à des simulations. Les méthodes de simulation de différents types de changements sont présentées dans la section 8.1. Les méthodes de détection de changements présentées dans ce manuscrit ont également été testées sur une base de patients atteints de sclérose en plaques. Cette base est présentée dans la section 8.2.

8.1 Simulations

Les lésions de sclérose en plaques évoluent selon différents processus pathologiques (*cf.* section 1.2.2). Ainsi, nous proposons une méthode de simulation de différents types de changements :

- l'augmentation de la diffusion radiale ;
- l'augmentation de la diffusion moyenne ;
- la diminution de la diffusion longitudinale ;
- la modification de l'orientation de la diffusion.

Chacun de ces types de changement correspond à des changements qui peuvent intervenir chez des patients atteints de sclérose en plaques. L'augmentation de la diffusion radiale correspond au processus de démyélinisation [32]. L'augmentation de la diffusion moyenne est révélatrice de la disparition des axones (mort neuronale). Une diminution de la diffusion longitudinale peut être observée sur certaines lésions chez des cas réels. Enfin, la modification de l'orientation de la diffusion peut intervenir dans le voisinage d'une lésion, à cause de l'œdème qui tend à modifier la trajectoire des fibres.

8.1.1 Simulation de lésions de sclérose en plaques en IRM de diffusion

Dans la littérature, il existe des méthodes [15, 16, 60] permettant la simulation de lésions de sclérose en plaques sur des images pondérées en T_2 , T_1 , FLAIR et en densité de protons. Brainweb [15] est une application internet permettant la simulation d'IRM cérébrales et offrant la possibilité d'y inclure des lésions de sclérose en plaques simulées. De même, Pikus et coll. [60] simulent des séquences FLAIR avec des lésions de sclérose en plaques. Davies et coll. [16] modifient les intensités dans les régions où

doivent être simulées les lésions sur des acquisitions de sujets sains. Les lésions simulées sont contraintes à avoir une intensité semblable à celle observée sur des patients atteints de sclérose en plaques.

Il existe une étude [62, 63] simulant une tumeur dans une acquisition d'IRM de diffusion. Une tumeur est modélisée par la déformation des tissus, par une augmentation de la diffusion moyenne et par la diminution de la fraction d'anisotropie. La méthode réalise une interpolation entre le tenseur d'origine et un tenseur isotropique ayant une diffusion moyenne deux fois plus importante. Le poids pour l'interpolation entre les deux tenseurs est fonction du jacobien du champ de transformation modélisant la tumeur.

Par contre, à notre connaissance, il n'existe aucune méthode de simulation de lésions de sclérose en plaques en IRM de diffusion. Par rapport à la simulation sur des images d'IRM conventionnelle, la difficulté réside dans le nombre d'images constituant une acquisition d'IRM de diffusion : il ne s'agit plus de modifier une seule image, mais il faut en modifier N en respectant une certaine cohérence entre elles.

8.1.2 Méthode de simulation d'apparition de lésions

Simulation à partir d'une seule acquisition

Pour simuler des lésions, nous considérons l'acquisition d'IRM de diffusion d'un sujet sain. Nous la modifions de deux manières différentes pour simuler deux examens (*cf.* figure 8.1). Le premier examen est simulé en ajoutant un bruit gaussien à toutes les images pondérées en diffusion. Les apparitions de lésions sont simulées dans des régions d'intérêt sur le second examen. L'ajout de bruit dans le premier examen a pour objectif de prendre en compte le bruit qui est présent dans les acquisitions d'IRM de diffusion. Plusieurs rapports signal à bruit ont été testés (10 dB, 20 dB et 30 dB). Cette méthode de simulation a pour objectif de tester les performances d'une méthode de détection dans des conditions idéales, c'est-à-dire sans artefact d'acquisition et sans erreur de recalage (*cf.* section 3.1.3). Ainsi, seule l'influence du niveau de bruit sur les performances de la méthode de détection est investiguée.

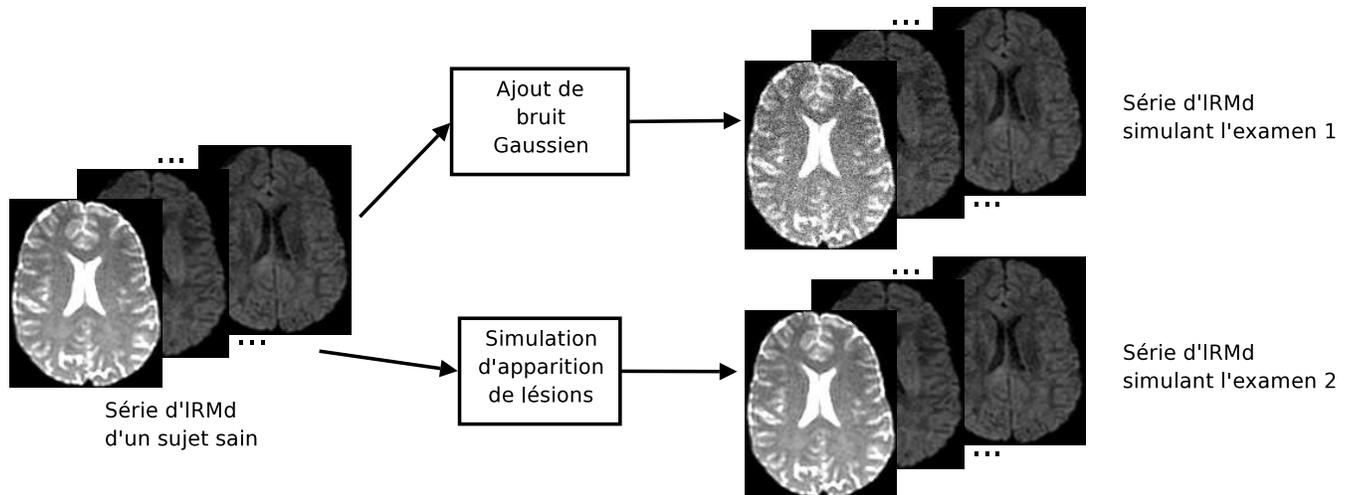


FIGURE 8.1 – Méthode pour simuler l'apparition de lésions entre deux examens dans le même référentiel (ne nécessitant donc pas d'étape de recalage).

Simulation à partir de deux acquisitions

Afin de se rapprocher de conditions plus réalistes, une autre méthode de simulation est proposée. Nous considérons deux acquisitions d'IRM de diffusion d'un sujet sain obtenues à trois mois d'intervalle. De cette manière, nous obtenons deux examens avec tous les changements non désirés qui peuvent intervenir entre deux acquisitions et qui peuvent augmenter le pourcentage de fausses détections, à savoir :

- le changement du positionnement du patient dans l'IRM ;
- la modification des paramètres entre les acquisitions ;
- les artefacts d'acquisition ;
- les réalisations différentes de bruit.

Les apparitions de lésions sont simulées dans des régions d'intérêt sur le second examen (*cf.* figure 8.2).

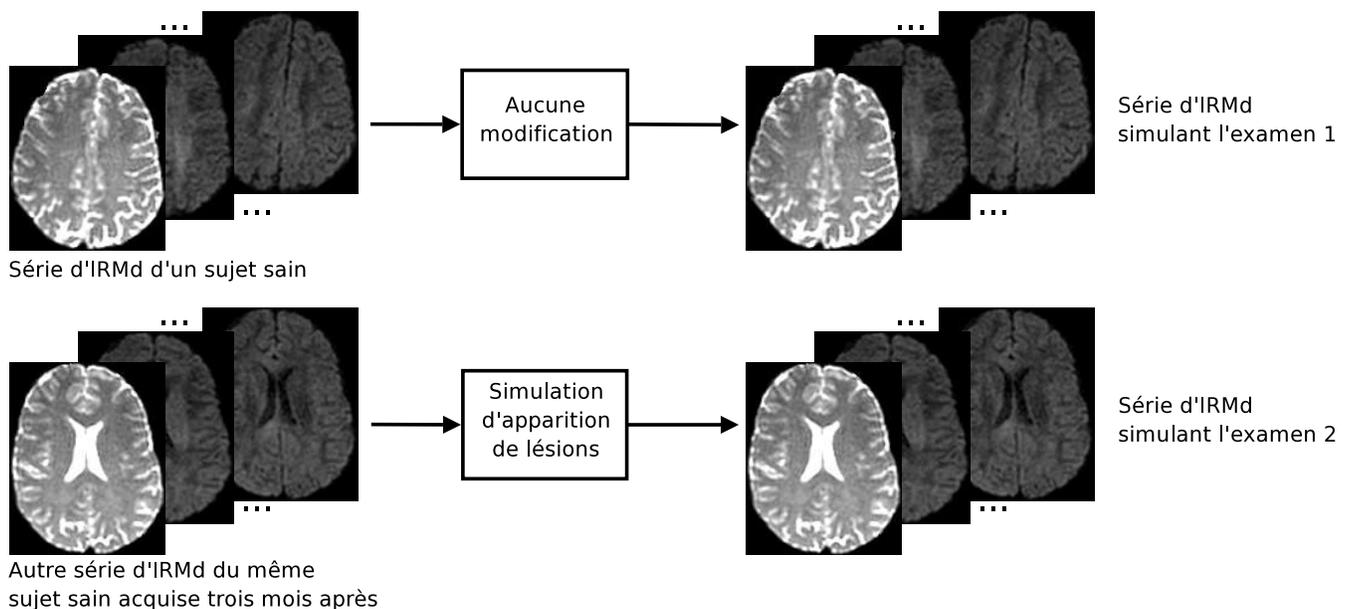


FIGURE 8.2 – Protocole pour simuler deux examens dans deux référentiels différents et contenant tous les changements non désirés qui peuvent intervenir entre deux acquisitions (nécessitant donc une étape de recalage).

8.1.3 Simulation de l'augmentation de la diffusion radiale

Simulation

Pour obtenir une simulation réaliste, les régions d'intérêt ont été définies en segmentant les lésions d'un patient atteint de sclérose en plaques et en les transportant dans le système de coordonnées du sujet sain en utilisant une méthode de recalage non rigide [57] (*cf.* section 4.4.1). L'apparition et l'évolution d'une lésion sont associées au processus de démyélinisation. Des études sur des modèles animaux¹ ont

¹Un modèle animal est un animal ayant une affection similaire à une affection humaine et servant de modèle pour l'étude de cette affection.

permis de mettre en évidence que le processus de démyélinisation entraîne une augmentation de la diffusion radiale dans les images d'IRM de diffusion [32, 76]. Pour simuler l'augmentation de la diffusion radiale, le tenseur de diffusion est calculé et les deux dernières valeurs propres (celles correspondant à la diffusion radiale) sont modifiées, dans les régions d'intérêt, grâce à la formule suivante définie pour chaque voxel \mathbf{v} :

$$\lambda'_i(\mathbf{v}) = \lambda_i(\mathbf{v}) + \alpha(\mathbf{v}) \frac{\lambda_1(\mathbf{v}) - \lambda_i(\mathbf{v})}{2}, \quad i = \{2, 3\}, \quad (8.1)$$

avec $\lambda_i(\mathbf{v})$ et $\lambda'_i(\mathbf{v})$ désignant respectivement la $i^{\text{ème}}$ valeur propre originale et celle mise à jour et avec $\alpha(\mathbf{v}) \in [0, 1]$ étant un coefficient permettant une modification des valeurs propres avec des transitions en douceur. Cette formulation garantit que λ_1 reste la plus grande des trois valeurs propres après la modification de λ_2 et λ_3 . La valeur de $\alpha(\mathbf{v})$ est fixée en chaque voxel \mathbf{v} de façon qu'elle soit nulle sur les bords des lésions simulées et qu'elle croisse suivant un profil gaussien en se rapprochant du centre.

Mise à jour de la série d'images de CDA

Les modifications des valeurs propres sont ensuite propagées au tenseur de diffusion, puis sont répercutées sur les images de coefficients de diffusion apparente. Cela est réalisé de la manière suivante :

- le tenseur original et celui modifié sont tous deux projetés suivant les N directions d'acquisition ;
- pour chaque direction d'acquisition, la différence entre les deux projections est ajoutée à la valeur de CDA originelle (*cf.* figure 8.3).

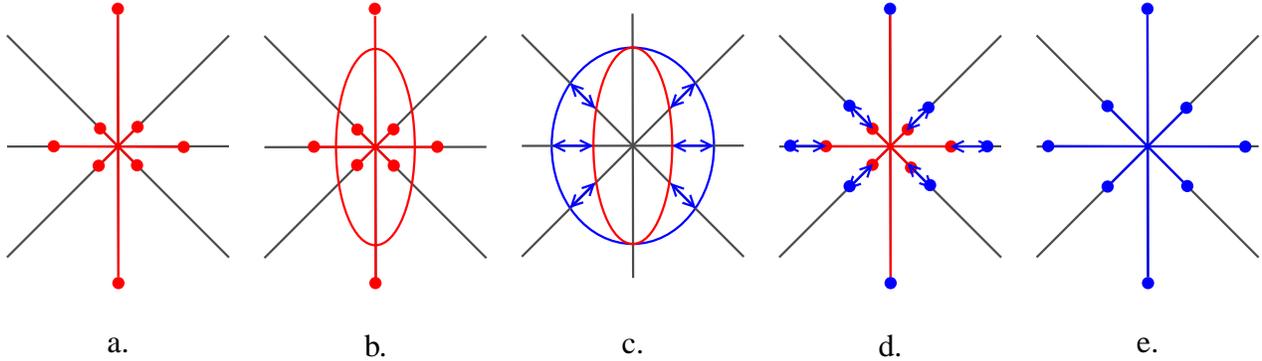


FIGURE 8.3 – Simulation de l'augmentation de la diffusion radiale sur un exemple : (a) en rouge les valeurs de CDA de l'acquisition d'origine ; (b) le tenseur correspondant à cette acquisition est estimé ; (c) les valeurs propres de ce tenseur sont modifiées artificiellement pour simuler une démyélinisation (le tenseur modifié est représenté en bleu) ; le tenseur d'origine et celui modifié sont projetés selon les directions d'acquisition ; (d) les différences entre les deux projections sont ajoutées aux valeurs de CDA d'origine ; (e) les nouvelles valeurs de CDA de la série modifiée.

Soit $Y(\mathbf{v})$ le vecteur contenant les valeurs de CDA de l'acquisition à modifier, au voxel \mathbf{v} . Soient $\widehat{X}(\mathbf{v})$ et $\widehat{X}'(\mathbf{v})$ les vecteurs contenant respectivement les éléments estimés du tenseur original et ceux du tenseur modifié. $\widehat{Y}(\mathbf{v})$ et $\widehat{Y}'(\mathbf{v})$ sont respectivement les vecteurs contenant les valeurs de CDA idéales (c'est-à-dire sans bruit) obtenues en projetant le tenseur original et le tenseur modifié selon les directions d'acquisition de la série :

$$\widehat{Y}(\mathbf{v}) = A\widehat{X}(\mathbf{v}) \quad \text{et} \quad \widehat{Y}'(\mathbf{v}) = A\widehat{X}'(\mathbf{v}) \quad (8.2)$$

$$\text{avec } A = \begin{pmatrix} g_{1;x}^2 & g_{1;y}^2 & g_{1;y}^2 & 2g_{1;x}g_{1;y} & 2g_{1;x}g_{1;z} & 2g_{1;y}g_{1;z} \\ g_{2;x}^2 & g_{2;y}^2 & g_{2;y}^2 & 2g_{2;x}g_{2;y} & 2g_{2;x}g_{2;z} & 2g_{2;y}g_{2;z} \\ g_{3;x}^2 & g_{3;y}^2 & g_{3;y}^2 & 2g_{3;x}g_{3;y} & 2g_{3;x}g_{3;z} & 2g_{3;y}g_{3;z} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ g_{N;x}^2 & g_{N;y}^2 & g_{N;y}^2 & 2g_{N;x}g_{N;y} & 2g_{N;x}g_{N;z} & 2g_{N;y}g_{N;z} \end{pmatrix}.$$

Pour conserver la forme globale de la diffusion et pour satisfaire l'hypothèse d'additivité du bruit sur les CDA (cf. équation 5.2), selon chaque direction d'acquisition, la différence entre les deux projections selon cette direction est ajoutée à la valeur initiale de CDA :

$$Y'(\mathbf{v}) = Y(\mathbf{v}) + \widehat{Y}'(\mathbf{v}) - \widehat{Y}(\mathbf{v}). \quad (8.3)$$

Ainsi, nous obtenons une nouvelle série de valeurs de CDA.

Les régions « neutres »

Dans certaines régions, en raison du facteur $\alpha(\mathbf{v})$ ou de la faible anisotropie, la modification simulée est faible. Ces régions ne sont pas prises en compte dans la validation de la détection, puisque, dans la vérité terrain, nous ne les considérons ni en tant que « changement significatif » ni en tant que « pas de changement ». Ces régions sont définies en comparant les valeurs de l'indice avant et après modification. Si la différence en valeur absolue entre la valeur de la fraction d'anisotropie originelle et celle simulée est inférieure à 20 %, le voxel appartient à la région « neutre » sinon il est considéré comme subissant un changement significatif. Il en est de même pour la différence entre la diffusion moyenne originelle et celle modifiée. La valeur de 20 % est un choix arbitraire. D'autres valeurs ont été testées et montrent que les résultats sont différents mais le classement entre les différentes méthodes reste le même. Une étude [41] a déterminé que la valeur de changement minimum détectable en fraction d'anisotropie est de 0,04, en diffusion moyenne est de $40 \times 10^{-6} \text{mm}^2 \text{s}^{-1}$ et en diffusion radiale est de $40 \times 10^{-6} \text{mm}^2 \text{s}^{-1}$, sur un imageur similaire à celui ayant produit les acquisitions du sujet sain (IRM 3 Tesla). Nous avons calculé le nombre de points qui sont considérés comme changement significatif dans la vérité terrain et qui sont inférieurs aux seuils indiqués dans l'étude [41]. Il s'agit seulement de 6,03 % des voxels en fraction d'anisotropie et de 8,54 % des voxels en diffusion moyenne, ce qui tend à justifier la pertinence du choix du seuil de 20 % que nous avons considéré.

8.1.4 Simulation de l'augmentation de la diffusion moyenne

D'autres types de changements ont été simulés pour tester la capacité à détecter d'autres modifications susceptibles d'être causées par des lésions de sclérose en plaques. La simulation de la modification de la diffusion moyenne a pour objectif de tester la capacité des différentes méthodes à détecter un changement n'ayant aucun impact sur l'anisotropie de la diffusion. La méthode de simulation est la même que celle employée pour la simulation de l'augmentation de la diffusion radiale mis à part que les valeurs propres sont modifiées selon la formule suivante :

$$\lambda'_i(\mathbf{v}) = \lambda_i(\mathbf{v}) \times (1 + \alpha(\mathbf{v})), \quad i = \{1, 2, 3\}, \quad (8.4)$$

avec $\lambda_i(\mathbf{v})$ and $\lambda'_i(\mathbf{v})$ désignant respectivement la $i^{\text{ème}}$ valeur propre originale et celle mise à jour et $\alpha(\mathbf{v}) \in [0, 1]$ un coefficient permettant une modification en douceur des valeurs propres. Cette formulation garantit également que les trois valeurs propres restent ordonnées dans le même ordre, puisqu'elles

sont modifiées de manière identique. Ces modifications sont ensuite propagées au tenseur de diffusion et aux valeurs de coefficients de diffusion apparente de la même manière que pour la simulation de l'augmentation de la diffusion radiale.

8.1.5 Simulation de diminution de la diffusion longitudinale

Un autre type de modification a été envisagé : la diminution de la diffusion longitudinale (ce type de modification a été observé sur des cas réels). La méthode de simulation est également la même que celle employée pour la simulation de l'augmentation de la diffusion radiale mis à part que la première valeur propre est modifiée selon la formule suivante :

$$\lambda'_1(\mathbf{v}) = \lambda_1(\mathbf{v}) - \alpha(\mathbf{v}) \times (\lambda_1(\mathbf{v}) - \lambda_2(\mathbf{v})) \quad (8.5)$$

avec $\alpha(\mathbf{v}) \in [0, 1]$ un coefficient permettant une modification en douceur de la valeur propre. Cette formulation garantit que λ_1 reste la plus grande des trois valeurs propres malgré la diminution de cette dernière. Ces modifications sont ensuite propagées au tenseur de diffusion et aux valeurs de coefficients de diffusion apparente de la même manière que pour la simulation de l'augmentation de la diffusion radiale.

8.1.6 Simulation de modification d'orientation de la diffusion

Le dernier type de simulation est la modification de l'orientation de la diffusion. Elle est réalisée en modifiant localement dans les régions d'intérêt les directions des gradients $[g_{i;x}, g_{i;y}, g_{i;z}]^t$ de la manière suivante :

$$\begin{bmatrix} g'_{i;x}(\mathbf{v}) \\ g'_{i;y}(\mathbf{v}) \\ g'_{i;z}(\mathbf{v}) \end{bmatrix} = R(\mathbf{v}) \cdot \begin{bmatrix} g_{i;x}(\mathbf{v}) \\ g_{i;y}(\mathbf{v}) \\ g_{i;z}(\mathbf{v}) \end{bmatrix}, \quad R(\mathbf{v}) = \begin{bmatrix} \cos(\frac{\pi}{2}\alpha(\mathbf{v})) & 0 & \sin(\frac{\pi}{2}\alpha(\mathbf{v})) \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin(\frac{\pi}{2}\alpha(\mathbf{v})) & 0 & \cos(\frac{\pi}{2}\alpha(\mathbf{v})) \end{bmatrix}, \quad (8.6)$$

avec $R(\mathbf{v})$ une matrice de rotation suivant l'axe y avec un angle variant de 0 à $\frac{\pi}{2}$ avec une transition en douceur assurée par la fonction $\alpha(\mathbf{v})$. Le choix de l'axe est arbitraire, mais cela assure que la rotation est indépendante de l'orientation des fibres. La méthode d'interpolation utilisée pour le rééchantillonnage des directions de gradient est l'interpolation sphérique (la même méthode que celle utilisée pour les tests appariés, cf. section 7.2.2). Puisque la fraction d'anisotropie et la diffusion ne sont pas modifiées (aux erreurs d'interpolation près), nous avons choisi un autre critère pour définir les régions « neutres ». Nous considérons ainsi que les voxels subissant une rotation de moins de $\frac{\pi}{4}$ appartiennent à ces régions. Cette valeur est également un choix arbitraire et ne change pas intrinsèquement les caractéristiques des résultats des méthodes les unes par rapport aux autres.

8.2 Base de patients atteints de sclérose en plaques

Les méthodes de détection de changements présentées dans ce manuscrit ont également été testées sur une base de patients atteints de sclérose en plaques. Les acquisitions formant notre base de patient proviennent de deux centres médicaux : Besançon et Strasbourg. Dans chaque centre, des patients ont subi deux examens d'IRM à quelques mois d'intervalle.

8.2.1 Base de patients de Besançon

Les images de Besançon ont été acquises dans le cadre d'un protocole de suivi de patients géré par le professeur Rumbach (Service de Neurologie, CHU J. Minjoz, Besançon). Les patients, dont les noms ont été anonymisés, sont présentés dans la table 8.1. Ils souffrent de sclérose en plaques de forme « poussée-rémission », « secondaire-progressive » ou bien « primaire-progressive ». Les acquisitions ont été réalisées avec en moyenne huit mois et demi d'intervalle.

Patient	Temps entre les acquisitions	Forme de sclérose en plaques
SP1	7 ¹ / ₂ mois	« secondaire-progressive »
SP2	8 ¹ / ₂ mois	« secondaire-progressive »
SP3	7 ¹ / ₂ mois	« secondaire-progressive »
SP4	8 ¹ / ₂ mois	« secondaire-progressive »
SP5	9 mois	« secondaire-progressive »
SP6	9 ¹ / ₂ mois	« secondaire-progressive »
PR1	8 ¹ / ₂ mois	« poussée-rémission »
PR2	8 ¹ / ₂ mois	« poussée-rémission »
PR3	9 ¹ / ₄ mois	« poussée-rémission »
PR4	8 ³ / ₄ mois	« poussée-rémission »
PP1	7 ¹ / ₂ mois	« primaire-progressive »
PP2	8 mois	« primaire-progressive »

TABLEAU 8.1 – Données sur les patients dont les examens ont été acquis au CHU Minjoz (Besançon).

Les images ont été obtenues sur un imageur General Electric (GE) SIGNA EXCITE de 3 Tesla. Les acquisitions sont composées d'une image pondérée en T_1 et d'une série d'images d'IRM de diffusion. Les images pondérées en T_1 ont une résolution millimétrique et une taille de 256^3 voxels. Les séries d'IRM de diffusion sont caractérisées par 33 directions d'acquisitions et une valeur de b de $1000 \text{ s } mm^{-2}$. Les coupes de ces images ont une taille de 256×256 voxels avec une résolution millimétrique. Une quarantaine de coupes sont acquises avec une épaisseur de coupe de 3 millimètres.

8.2.2 Base de patients de Strasbourg

Les images de Strasbourg ont été acquises dans le cadre du protocole « Quick ». L'objectif de ce protocole consiste d'une part à développer des outils informatiques d'analyse des images pour le diagnostic de la sclérose en plaques (basés sur les critères de McDonald) et d'autre part à créer une base d'images multi-site (en particulier Strasbourg et Colmar), pour le suivi longitudinal. Ce protocole se base sur le comptage et la localisation des lésions ainsi que sur leur évolution. Dans le cadre de ce protocole, les images ont été segmentées manuellement par des experts neurologues. Ces segmentations sur les images FLAIR constituent une vérité terrain en IRM conventionnelle. Comme cette base de sujets est destinée au diagnostic de la sclérose en plaques, elle est entièrement constituée de patients ayant un syndrome cliniquement isolé de la maladie (cf. tableau 8.2).

Pour chaque instant d'acquisition, le jeu de données contient une séquence 3D d'IRM pondérée en T_1 , une séquence FLAIR et une acquisition en IRM de diffusion. Ces données sont obtenues sur un imageur

Patient	Temps entre les acquisitions	Forme de sclérose en plaques
SCI1	3 ¹ / ₄ mois	« syndrome cliniquement isolé »
SCI2	3 ¹ / ₄ mois	« syndrome cliniquement isolé »
SCI3	3 ¹ / ₄ mois	« syndrome cliniquement isolé »
SCI4	3 mois	« syndrome cliniquement isolé »
SCI5	3 ¹ / ₄ mois	« syndrome cliniquement isolé »
SCI6	3 mois	« syndrome cliniquement isolé »
SCI7	3 mois	« syndrome cliniquement isolé »
SCI8	7 ¹ / ₂ mois	« syndrome cliniquement isolé »
SCI9	4 ¹ / ₄ mois	« syndrome cliniquement isolé »

TABLEAU 8.2 – Données sur les patients dont les examens ont été acquis au CHU Hautepierre (Strasbourg).

IRM Siemens Avanto de 1,5 Tesla. L'image pondérée en T_1 et la séquence FLAIR sont de résolution millimétrique et ont une taille de 256^3 voxels. L'acquisition d'IRM de diffusion est constituée d'images selon 30 directions de résolution $1,8 \times 3,5 \times 1,8$ millimètres avec une valeur de b de 1000 s mm^{-2} . Ces images sont constituées d'une quarantaine de coupe de taille 128×128 voxels.

8.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté les différentes méthodes de simulation qui ont été mises en place afin de valider les méthodes de détection de changements proposées. Les différentes simulations modélisent la plupart des modifications pouvant intervenir chez des patients atteints de sclérose en plaques. Ces simulations sont basées sur la modification d'un ou de deux examens d'un sujet sain. Les différentes méthodes de détection de changements ont également été appliquées sur une base de patients atteints de sclérose en plaques. Les résultats sur les données simulées et les cas réels sont présentés dans le chapitre suivant.

Chapitre 9

Résultats

Afin de comparer les résultats obtenus sur données simulées grâce aux différentes méthodes de détection, nous avons utilisé des courbes COR (Caractéristiques Opérationnelles des Récepteurs) qui représentent la sensibilité en fonction du taux de fausses alarmes (1-spécificité) pour différentes valeurs de seuils. Ces différentes notions sont introduites dans les paragraphes suivants avant de présenter les résultats obtenus sur les données simulées à partir d'une ou deux acquisitions (c'est-à-dire avec ou sans étape de recalage) ainsi que les résultats obtenus sur une base de patients atteints de sclérose en plaques.

9.1 Critères d'évaluation

9.1.1 La sensibilité et la spécificité

Pour qu'une méthode statistique soit performante, les erreurs de détection (faux positifs et faux négatifs) doivent être les moins nombreuses possibles. Cela se traduit en détection de changements par la recherche d'un maximum de bonnes détections en limitant le nombre de fausses alarmes. Pour juger plus finement la méthode, deux quantités peuvent être utilisées :

- La sensibilité mesure la probabilité que le test soit positif si la maladie est présente. Une méthode est dite sensible si elle engendre peu de faux négatifs. La valeur de la sensibilité est comprise entre zéro (aucune sensibilité) et un (sensibilité maximale). Elle est obtenue grâce à la relation suivante :

$$\text{sensibilité} = \frac{VPos}{VPos + FNeg}, \quad (9.1)$$

avec $VPos$ le nombre de vrais positifs et $FNeg$ le nombre de faux négatifs.

- La spécificité est la probabilité d'obtenir un test négatif chez des sujets sains. Une méthode est dite spécifique si elle engendre peu de faux positifs. La valeur de la spécificité est comprise entre zéro (aucune spécificité) et un (spécificité maximale). Elle est obtenue grâce à la relation suivante :

$$\text{spécificité} = \frac{VNeg}{VNeg + FPos}, \quad (9.2)$$

avec $VNeg$ le nombre de vrais négatifs et $FPos$ le nombre de faux positifs.

9.1.2 Les courbes COR

Afin de comparer les différentes méthodes proposées, nous avons eu recours à des courbes COR [21]. Une courbe COR (*cf.* figure 9.1) représente la « sensibilité » en fonction de « un moins la spécificité », c'est-à-dire le taux de vrais positifs en fonction du taux de faux positifs. En effet, ces deux taux sont déterminés conjointement par le choix de la valeur du seuil. Ces courbes sont donc tracées en considérant plusieurs valeurs pour seuiller la carte de significativité obtenue par la méthode testée. La détection idéale est caractérisée par une courbe passant par le point de coordonnée (0, 1).

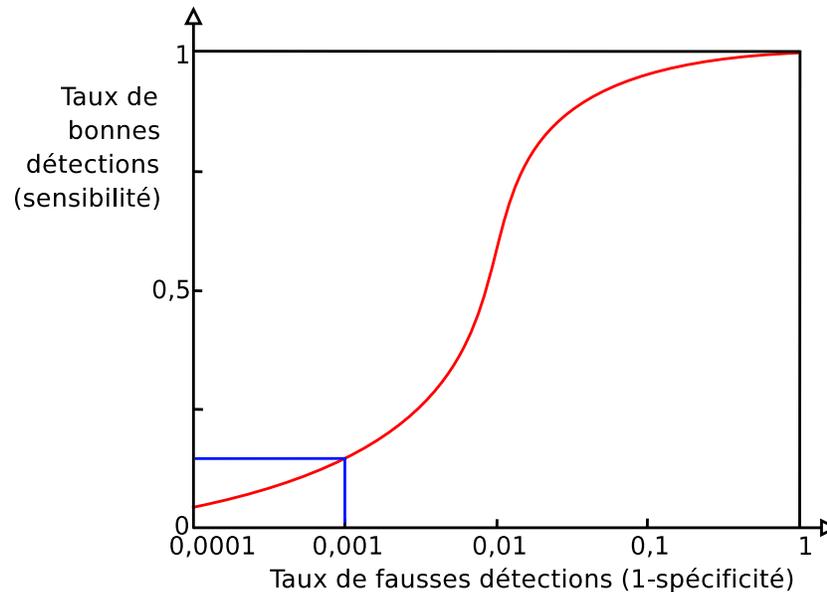


FIGURE 9.1 – Exemple de courbe COR (représentée en rouge). Les lignes bleues indiquent que pour un taux d'erreur de 0,1 %, la méthode détecte 14 % des éléments d'intérêt.

Dans ce manuscrit, nous présentons les courbes COR avec l'axe des abscisses en échelle logarithmique afin de mettre en évidence le comportement de la méthode pour de faibles taux de fausses détections (*cf.* figure 9.1).

Pour synthétiser l'information contenue dans une courbe COR, il est possible de ne retenir qu'une seule valeur : il s'agit de l'aire sous la courbe COR, notée A' . Si cette aire est proche de 1 ($A' \approx 100\%$), la méthode a donc une bonne spécificité et une bonne sensibilité. Par contre si l'aire est proche de 0,5 ($A' \approx 50\%$), la méthode ne détecte pas mieux les changements que ne le ferait un tirage aléatoire équiprobable.

9.2 Résultats sur données simulées

9.2.1 Les résultats sur données simulées à partir d'une seule acquisition

Les courbes COR ont été calculées d'après les résultats obtenus pour chacune des méthodes proposées avec les données simulées (*cf.* section 8.1.2). Pour présenter synthétiquement les résultats, nous n'avons retenu qu'une seule valeur représentative de chaque méthode : l'aire A' sous la courbe COR obtenue à partir des données simulées avec un rapport signal à bruit de 20dB (*cf.* tableau 9.1). Le seuil de prise de décision doit être choisi afin d'obtenir un faible taux de fausses détections. Pour comparer les méthodes, il est donc important de bien visualiser le comportement des méthodes pour de faibles taux de fausses détections. Une courbe COR en échelle semi-logarithmique met bien en valeur ce comportement alors que l'aire sous la courbe A' ne le fait pas ressortir.

	augmentation diffusion radiale	augmentation diffusion moyenne	diminution diffusion longitudinale	modification orientation diffusion
GLRT sur la fraction d'anisotropie	99,94 %	99,88 %	99,88 %	99,96 %
GLRT sur la diffusion moyenne	99,97 %	100,00 %	99,72 %	93,74 %
GLRT sur le tenseur	99,96 %	100,00 %	99,84 %	99,96 %
GLRT sur l'inadéquation des données par rapport au modèle	99,69 %	99,98 %	99,57 %	99,14 %
t -test indépendant (sans hypothèse sur les variances)	99,73 %	100,00 %	98,90 %	71,43 %
t -test indépendant (avec hypothèse d'égalité des variances)	99,73 %	100,00 %	98,90 %	71,43 %
t -test apparié	99,81 %	100,00 %	98,88 %	38,00 %
Test des signes	99,99 %	100,00 %	99,59 %	47,29 %
Test des rangs signés de Wilcoxon	99,99 %	100,00 %	99,71 %	45,46 %

TABLEAU 9.1 – Aire sous les courbes COR pour chacune des méthodes proposées sur des données simulées avec un rapport signal à bruit de 20dB et avec un filtrage gaussien des valeurs de CDA comme prise en compte du voisinage spatial.

D'après ces résultats, voici les principaux enseignements que nous pouvons tirer. Tout d'abord, mise à part la simulation modifiant l'orientation de la diffusion, toutes les méthodes détectent la plupart des modifications correctement (*cf.* tableau 9.1). En ce qui concerne les résultats sur la modification de l'orientation, il est normal que certaines méthodes ne détectent pas ce type de changement. En modifiant l'orientation de la diffusion, la moyenne des valeurs de CDA n'est pas modifiée. Par conséquent, le t -test indépendant qui compare la moyenne des deux séries de CDA ne peut détecter ce type de changement. Il en est de même pour le t -test apparié, le test des signes et le test des rangs signés puisque il y a compensation entre les paires ayant une différence positive et celles ayant une différence négative. Il peut paraître étrange que le test utilisant la fraction d'anisotropie parvienne à détecter ce type de changement puisque cet indice n'est pas modifié. Cela est dû au fait que la série concaténant les deux acquisitions a

une fraction d'anisotropie différente de celles des deux séries prises séparément (*cf.* section suivante).

Le second enseignement concerne le rapport signal à bruit. Sans surprise, meilleur est le rapport signal à bruit, meilleure est la qualité de la détection (*cf.* figures 9.2, 9.5, 9.6 et 9.7). Il est intéressant d'observer que les différentes techniques de prise en compte du voisinage réagissent différemment selon le rapport signal à bruit (*cf.* figures 9.2 et 9.5). Les résultats varient significativement en fonction du rapport signal à bruit lorsqu'un filtre médian est utilisé pour prendre en compte le voisinage, alors que les résultats sont plus proches avec un filtrage gaussien des images pondérées en diffusion (*cf.* figures 9.2 a. et 9.5 h. par exemple). Il semblerait donc que les méthodes utilisant la prise en compte du contexte spatial par un filtrage gaussien des images pondérées en diffusion soient moins sensibles au bruit. Néanmoins, pour de bons rapports signal à bruit, les méthodes utilisant le filtrage médian des cartes de significativité obtiennent de meilleurs résultats.

Détection avec les images d'indice

Si nous comparons les résultats obtenus avec la méthode de détection sur les images d'indice (cf. figure 9.2 et tableaux 9.2 et 9.3), nous pouvons constater des différences entre ceux obtenus en considérant la fraction d'anisotropie et ceux obtenus en considérant la diffusion moyenne.

prise en compte du voisinage	rapport signal à bruit	augmentation diffusion radiale	augmentation diffusion moyenne	diminution diffusion longitudinale	modification orientation diffusion
Filtre médian	10dB	97,79	95,03	96,52	99,15
	20dB	99,79	99,68	99,53	99,97
	30dB	99,99	99,98	99,97	100,00
Filtre gaussien	10dB	99,53	99,62	99,26	99,82
	20dB	99,94	99,88	99,88	99,96
	30dB	99,95	99,89	99,93	99,97

TABLEAU 9.2 – Aire sous les courbes COR avec le test du GLRT sur la fraction d'anisotropie sur des données simulées.

prise en compte du voisinage	rapport signal à bruit	augmentation diffusion radiale	augmentation diffusion moyenne	diminution diffusion longitudinale	modification orientation diffusion
Filtre médian	10dB	80,49	98,47	82,65	59,53
	20dB	97,29	99,97	96,05	79,08
	30dB	99,96	100,00	99,60	99,83
Filtre gaussien	10dB	97,13	99,99	95,04	68,94
	20dB	99,98	100,00	99,73	93,74
	30dB	100,00	100,00	99,99	99,42

TABLEAU 9.3 – Aire sous les courbes COR avec le test du GLRT sur la diffusion moyenne sur des données simulées.

Tout d'abord, le test utilisant la fraction d'anisotropie semble conduire à des résultats satisfaisants pour les différents types de changement alors que le test utilisant la diffusion moyenne ne détecte pas correctement les changements d'orientation. Néanmoins, du fait des différentes caractéristiques de la diffusion qu'ils représentent, les indices conduisent à des détections de plus ou moins bonne qualité. Par exemple, le test sur la diffusion moyenne permet de manière tout à fait logique d'obtenir de meilleurs résultats dans le cas de l'augmentation de la diffusion moyenne. La fraction d'anisotropie permet quant à elle une meilleure détection dans le cas d'une modification de l'orientation de la diffusion. Nous pourrions penser que, puisque la fraction d'anisotropie est inchangée par ce type de modification, la méthode de détection s'appuyant sur cet indice ne détecte pas ce type de changement. Or, dans cette méthode, nous construisons la série en concaténant les deux séries (représentant l'hypothèse \mathcal{H}_0) qui a une fraction d'anisotropie différente des deux séries prises séparément (cf. figure 9.3), sauf si la diffusion est

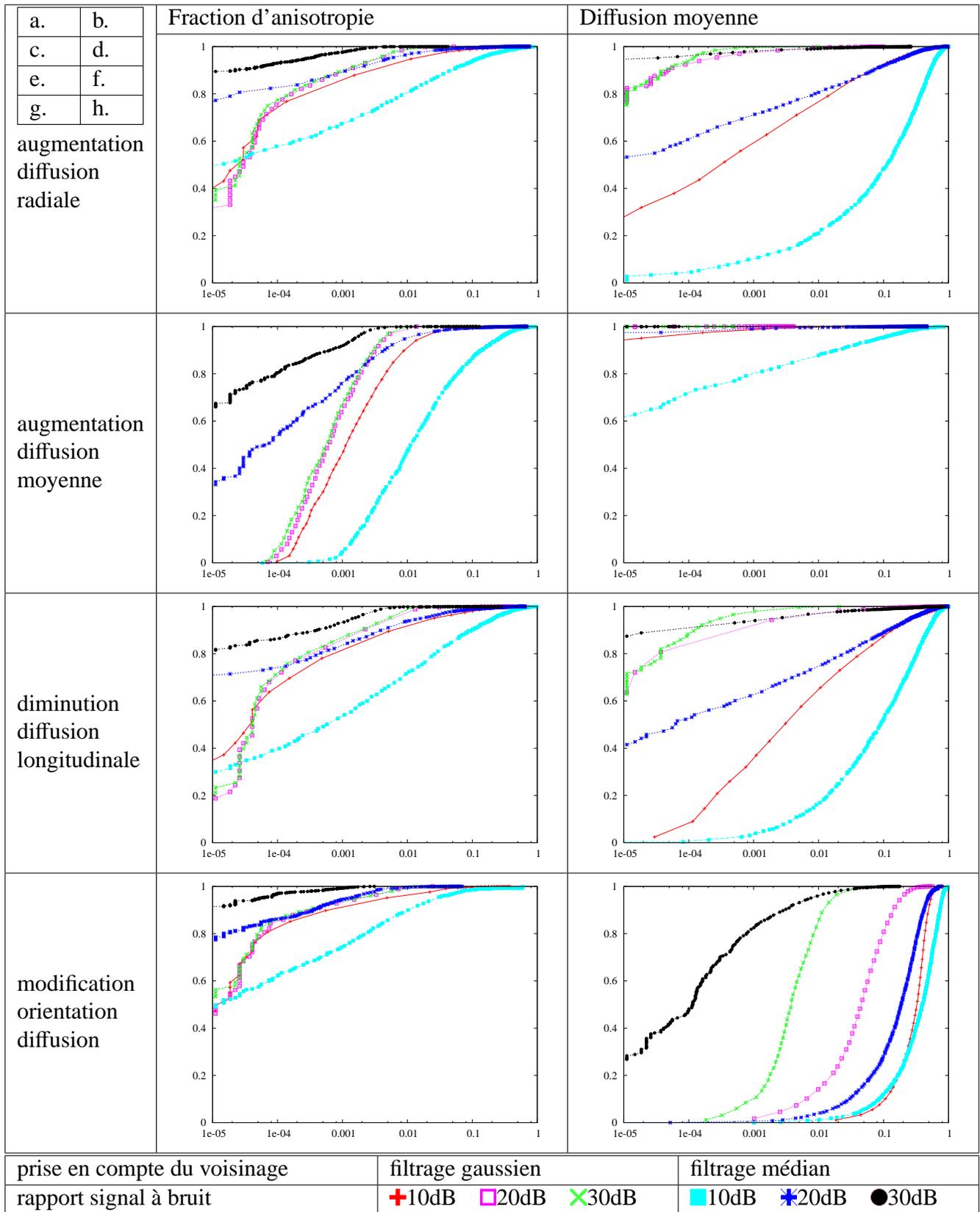


FIGURE 9.2 – Courbes COR obtenues sur les quatre modifications simulées avec le test du GLRT sur les indices de fraction d'anisotropie et diffusion moyenne avec plusieurs rapports signal à bruit testés et deux méthodes de prise en compte du voisinage.

isotrope. La méthode de détection s'appuyant sur cet indice détecte donc correctement les changements d'orientation.

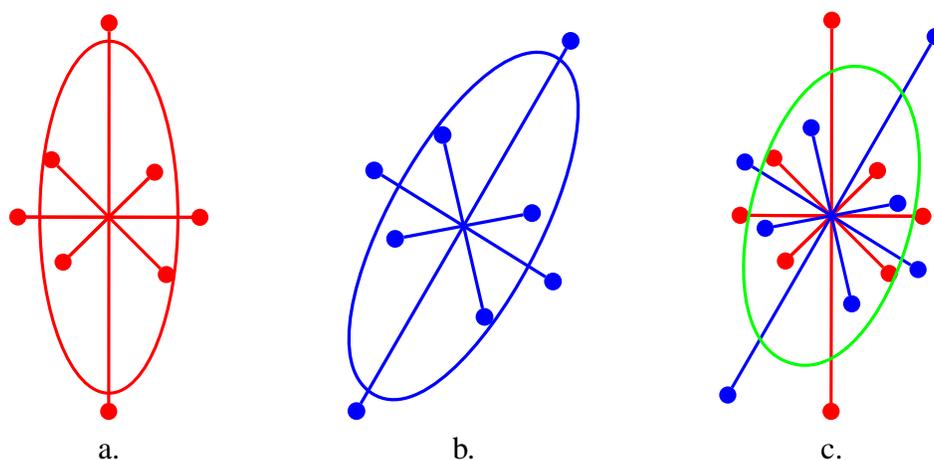


FIGURE 9.3 – Exemple de deux séries d'IRM de diffusion (a) et (b) ayant les mêmes caractéristiques excepté leur orientation. La concaténation de ces deux séries produit une série ayant une fraction d'anisotropie différente (c).

Dans le cas de l'augmentation de la diffusion radiale et de la diminution de la diffusion longitudinale, les performances des tests selon l'indice pris en compte sont fonctions du rapport signal à bruit. Si celui-ci est élevé, la diffusion moyenne permet d'obtenir de meilleurs résultats, par contre s'il est faible, le test utilisant la fraction d'anisotropie est plus performant.

Nous avons confronté cette méthode comparant les indices caractérisant la diffusion avec la méthode proposée par Bosc (*cf.* section 5.1) [7] qui n'est pas spécifique à ces indices (*cf.* tableau 9.4). La méthode de Bosc est appliquée en version monomodale en considérant les images d'indice issues de l'IRM de diffusion. La prise en compte du voisinage est également différente puisque la méthode considère un voisinage $3 \times 3 \times 3$ pour estimer localement les moyennes des indices. Enfin, par rapport à la méthode

	augmentation diffusion radiale	augmentation diffusion moyenne	diminution diffusion longitudinale	modification orientation diffusion
GLRT FA méthode proposée	99,94 %	99,88 %	99,88 %	99,96 %
GLRT FA méthode de Bosc	99,97 %	48,85 %	99,94 %	99,31 %
GLRT DM méthode proposée	99,98 %	100,00 %	99,73 %	93,74 %
GLRT DM méthode de Bosc	98,64 %	99,85 %	97,65 %	66,72 %

TABLEAU 9.4 – Aire sous les courbes COR obtenues avec la méthode proposée et avec la méthode de Bosc appliquée aux images d'indice de diffusion. Les données sont simulées avec un rapport signal à bruit de 20dB. Pour la méthode proposée, la prise en compte du voisinage est effectuée en appliquant un filtre gaussien aux valeurs de CDA.

que nous proposons, cette méthode fait l'hypothèse d'une variance du bruit constante sur toute l'image et identique entre les deux images. Nous pouvons remarquer que les résultats sont dans la plupart des cas du même ordre de grandeur à deux exceptions près. D'abord, la méthode de Bosc ne détecte pas l'augmentation de la diffusion moyenne avec la fraction d'anisotropie. Cela est logique puisque la fraction d'anisotropie est inchangée. La méthode de Bosc ne détecte pas non plus la modification de l'orientation de la diffusion avec la diffusion moyenne. De même, cela est logique puisque la diffusion moyenne reste inchangée. Dans les deux cas, la méthode proposée réussit à détecter correctement les changements grâce à la série concaténée représentant l'hypothèse \mathcal{H}_0 . Par contre, dans le test sur la modification de l'orientation, il semble étrange que la méthode proposée par Bosc détecte une différence entre les deux images de fraction d'anisotropie. En effet, ce type de modification n'est pas censé modifier la valeur de cet indice, mais l'application du rééchantillonnage angulaire des valeurs de coefficient de diffusion apparente, basé sur une méthode d'interpolation linéaire, a tendance à lisser ces données et donc à diminuer la valeur de la fraction d'anisotropie.

Nous avons également comparé notre méthode de détection sur les indices caractérisant la diffusion avec la méthode proposée par Chung [14] (*cf.* section 3.2.2). Les données sont simulées avec un rapport signal à bruit de 20dB. Pour les deux méthodes, la détection est effectuée sur les images de fraction d'anisotropie puisque la méthode de Chung est conçue pour cet indice. Afin de comparer uniquement les méthodes de détection, nous avons considéré la même prise en compte du voisinage pour les deux méthodes (filtrage médian des cartes de significativité). Par conséquent, la phase d'estimation des p -valeurs sur les clusters (méthode STCA) utilisée dans la méthode originale de Chung n'a pas été considérée dans cette expérience. Les résultats présentés en figure 9.4 montrent que la méthode proposée détecte nettement mieux quelque soit le type des changements simulés. Quant au temps de calcul, la méthode proposée par Chung demande beaucoup plus de temps (de l'ordre de 1h20 avec un processeur cadencé à 3GHz) par rapport à la méthode proposée (de l'ordre de trois minutes).

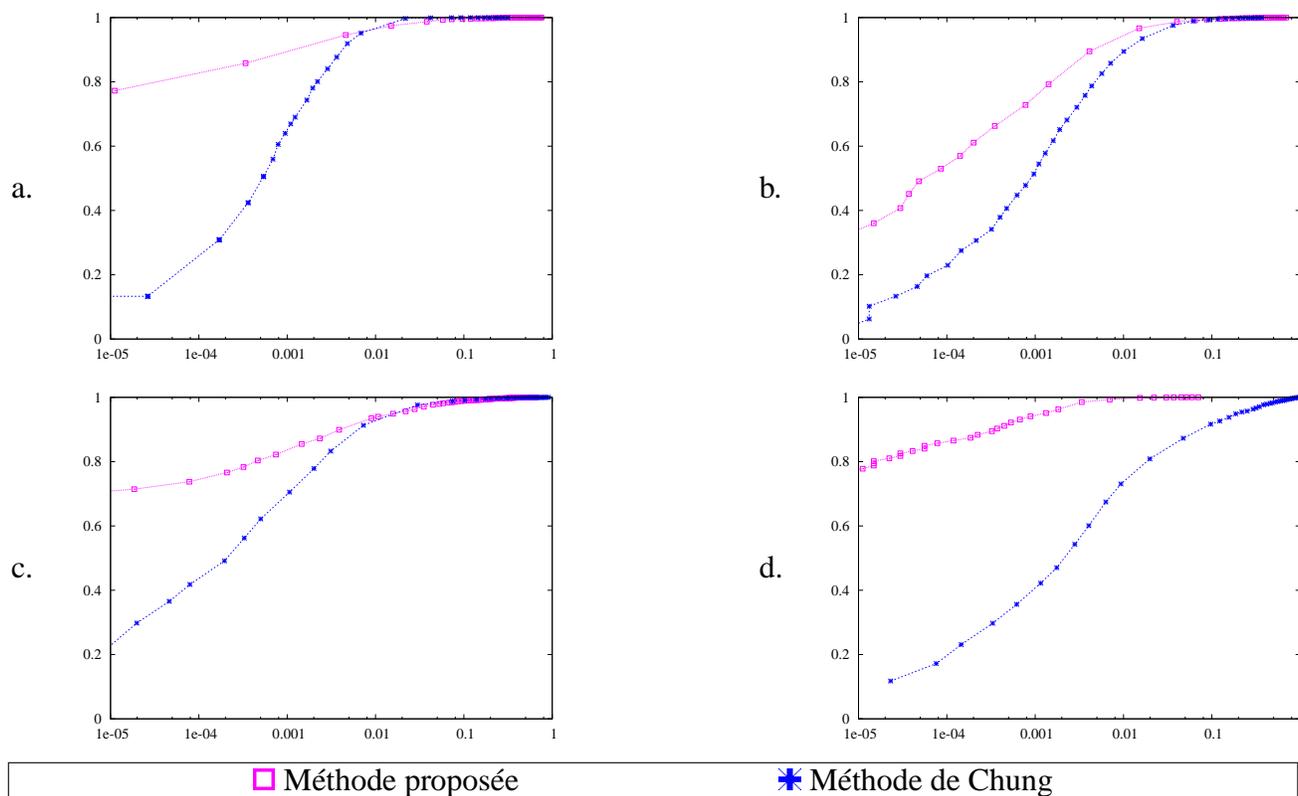


FIGURE 9.4 – Courbes COR obtenues par la méthode proposée et par la méthode de Chung [14] sur les quatre modifications simulées : (a) augmentation de la diffusion radiale, (b) augmentation de la diffusion moyenne, (c) diminution de la diffusion longitudinale et (d) modification de l'orientation. Les données sont simulées avec un rapport signal à bruit de 20dB. La prise en compte du voisinage effectuée pour les deux méthodes est l'application d'un filtre médian aux cartes de significativité.

Détection avec le modèle du tenseur de diffusion

Les résultats obtenus avec les méthodes de détection exploitant le modèle du tenseur de diffusion sont présentés dans la figure 9.5 et dans les tableaux 9.5 et 9.6. Nous remarquons que, sur ces simulations, la méthode utilisant le test du GLRT sur le tenseur de diffusion obtient globalement de meilleurs résultats que la méthode se basant sur l'inadéquation du modèle du tenseur sur les données. Les résultats ne sont pas tranchés seulement pour la simulation d'une modification de l'orientation de la diffusion. Il semblerait que la méthode de prise en compte du voisinage ait une influence sur les résultats obtenus. Si le voisinage est pris en compte en appliquant un filtre médian sur la carte de sensibilité, il apparaît que la méthode utilisant le GLRT sur l'inadéquation des données au modèle du tenseur obtient les meilleurs résultats. Au contraire, si la prise en compte du contexte spatial est effectuée en appliquant un filtre gaussien aux images de CDA, alors la méthode utilisant un GLRT sur les tenseurs de diffusion apporte de meilleurs résultats.

prise en compte du voisinage	rapport signal à bruit	augmentation diffusion radiale	augmentation diffusion moyenne	diminution diffusion longitudinale	modification orientation diffusion
Filtre médian	10dB	86,61	98,65	91,89	97,55
	20dB	98,22	99,97	98,35	99,92
	30dB	99,96	100,00	99,85	100,00
Filtre gaussien	10dB	98,05	99,99	97,75	99,08
	20dB	99,97	100,00	99,84	99,96
	30dB	99,98	100,00	99,96	99,98

TABLEAU 9.5 – Aire sous les courbes COR avec le test du GLRT sur le tenseur (données simulées).

prise en compte du voisinage	rapport signal à bruit	augmentation diffusion radiale	augmentation diffusion moyenne	diminution diffusion longitudinale	modification orientation diffusion
Filtre médian	10dB	84,30	98,02	89,79	97,25
	20dB	97,96	99,96	98,11	99,35
	30dB	99,93	100,00	99,80	99,35
Filtre gaussien	10dB	97,72	99,97	97,42	99,00
	20dB	99,69	99,98	99,57	99,15
	30dB	99,73	99,98	99,72	99,22

TABLEAU 9.6 – Aire sous les courbes COR avec le test du GLRT sur l'inadéquation au modèle du tenseur sur des données simulées.

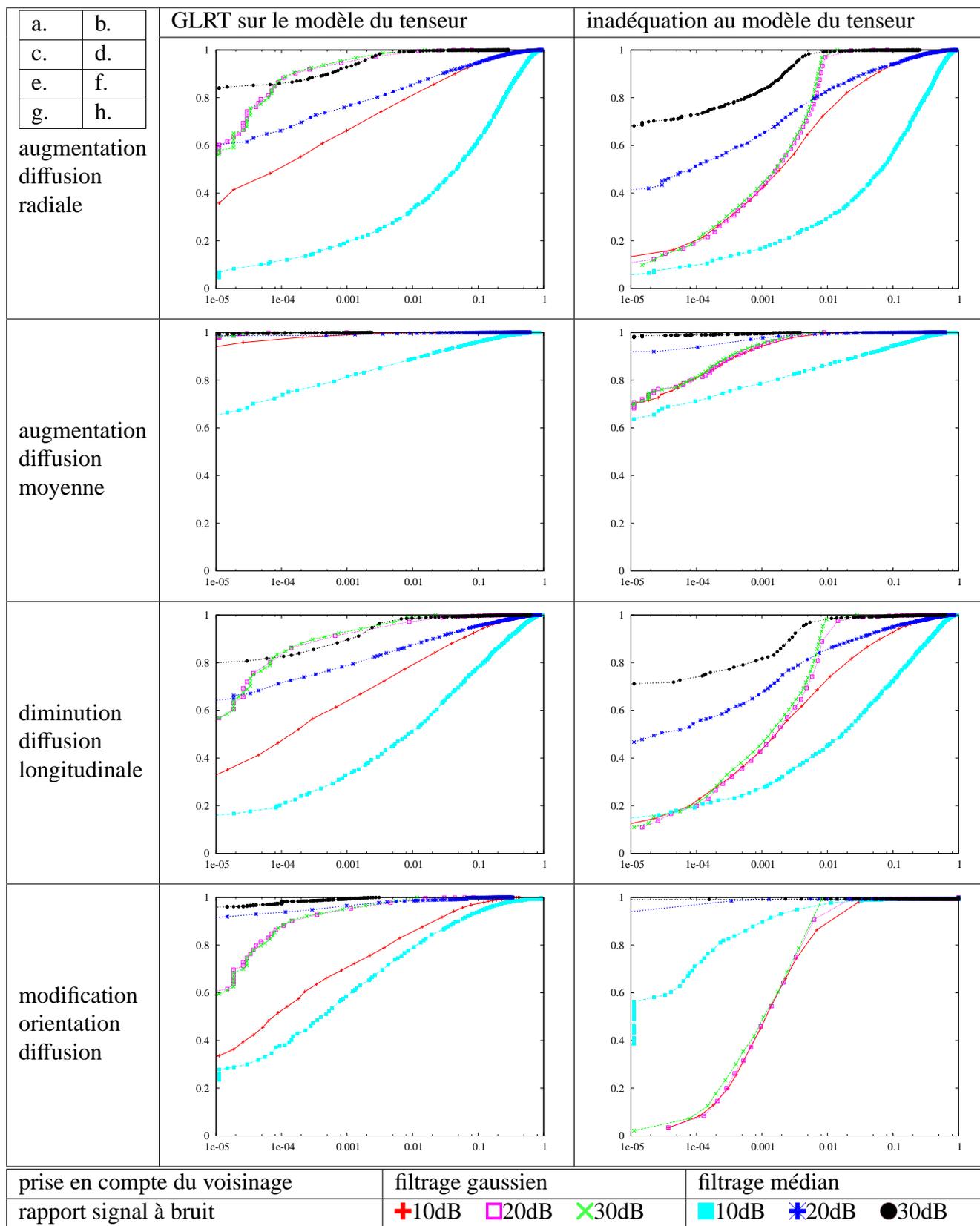


FIGURE 9.5 – Courbes COR obtenues sur les quatre modifications simulées avec le test du GLRT sur le tenseur et sur l'inadéquation des données au modèle du tenseur avec plusieurs rapports signal à bruit testés et deux méthodes de prise en compte du voisinage.

Détection avec les images de coefficients de diffusion apparente

Les résultats sur les simulations obtenues grâce aux méthodes de détection de changements entre des séries d'images de CDA sont présentés en figures 9.6 et 9.7 et dans le tableau 9.7. Tout d'abord, il est à noter qu'aucune méthode ne détecte correctement les changements d'orientation simulés. Étant donné que le *t*-test indépendant compare la moyenne des deux séries et que celles-ci n'ont pas été modifiées (aux erreurs d'approximation de l'interpolation près), il est logique qu'aucun changement ne soit détecté. Pour les trois autres tests, l'appariement a été modifié mais globalement les paires ayant une différence positive et celles ayant une différence négative se compensent. Les résultats obtenus pour le *t*-test indépendant avec les deux formulations différentes (avec ou sans l'hypothèse d'égalité des variances) procurent les mêmes résultats. En comparant ces résultats avec ceux obtenus avec le *t*-test apparié, il s'avère qu'ils obtiennent les mêmes performances pour les simulations portant sur l'augmentation de la diffusion radiale et sur l'augmentation de la diffusion moyenne. Pour la simulation portant sur la diminution de la diffusion longitudinale, il s'avère que le *t*-test indépendant apporte de meilleurs résultats. Les résultats sur les différents types de simulation (hors modification de l'orientation de la diffusion) sont meilleurs grâce aux méthodes utilisant le test des signes et le test des rangs signés de Wilcoxon par rapport au *t*-test. Les résultats obtenus grâce à ces deux méthodes sont sensiblement similaires : le test des rangs signés de Wilcoxon est légèrement plus performant.

Méthode	Rapport signal à bruit	Augmentation diffusion radiale	Augmentation diffusion moyenne	Diminution diffusion longitudinale	Modification orientation diffusion
<i>t</i> -test ind. avec hyp. d'égalité des variances	10dB	93,81	99,92	88,80	57,05
	20dB	99,74	100,00	98,90	71,43
	30dB	100,00	100,00	99,96	86,02
<i>t</i> -test ind. sans hyp. d'égalité des variances	10dB	93,81	99,92	88,79	57,04
	20dB	99,74	100,00	98,90	71,43
	30dB	100,00	100,00	99,96	86,02
<i>t</i> -test apparié	10dB	93,79	99,93	87,92	44,79
	20dB	99,82	100,00	98,88	38,01
	30dB	100,00	100,00	99,96	32,53
Test des signes	10dB	97,90	100,00	95,64	49,27
	20dB	99,99	100,00	99,59	47,29
	30dB	100,00	100,00	99,99	37,81
Test des rangs signés	10dB	98,43	100,00	95,47	49,53
	20dB	99,99	100,00	99,71	45,46
	30dB	100,00	100,00	100,00	32,89

TABLEAU 9.7 – Aire sous les courbes COR avec le test comparant les valeurs des coefficients de diffusion apparente sur des données simulées.

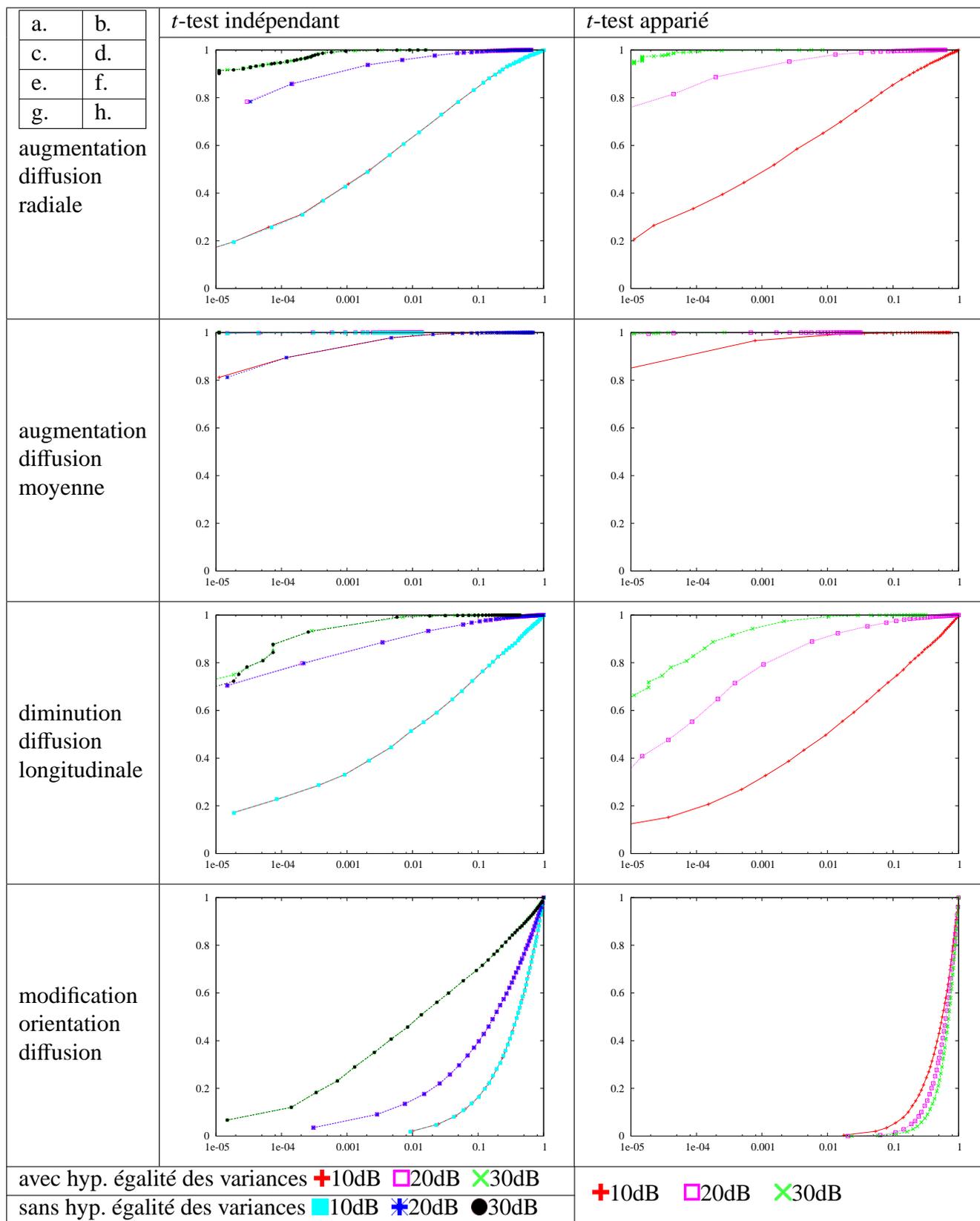


FIGURE 9.6 – Courbes COR obtenues sur les quatre modifications simulées avec le *t*-test indépendant et avec le *t*-test apparié avec plusieurs rapports signal à bruit testés. Pour le *t*-test indépendant les courbes ont également été tracées avec la formule sans hypothèse sur l'égalité des variances.

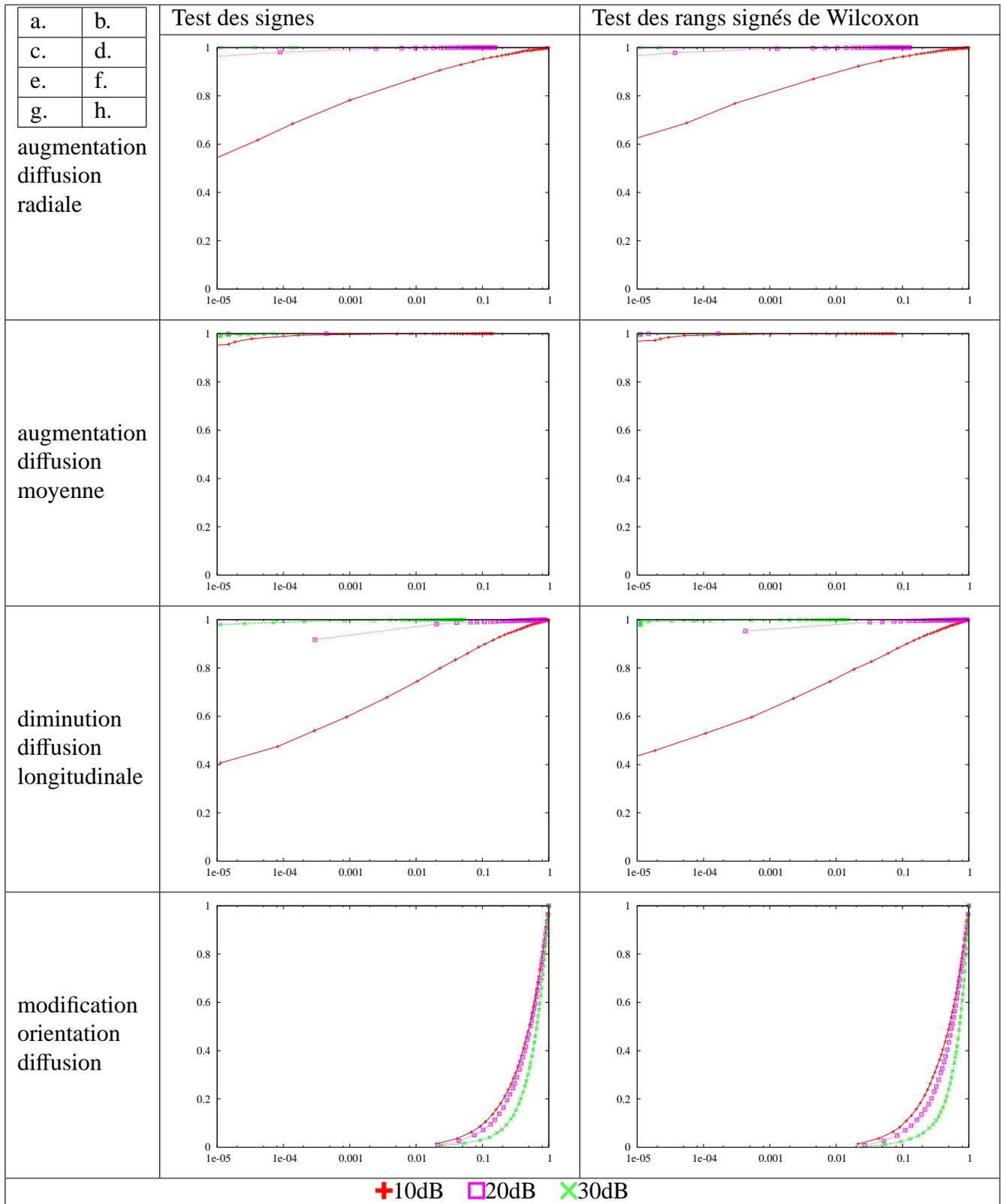


FIGURE 9.7 – Courbes COR obtenues sur les quatre modifications simulées avec le test des signes et avec le test des rangs signés de Wilcoxon avec plusieurs rapports signal à bruit testés.

9.2.2 Les résultats sur données simulées à partir de deux acquisitions

Les courbes COR montrant les performances des différentes méthodes proposées sur cette seconde validation (*cf.* section 8.1.2) ont été calculées également. De même, nous présentons, dans le tableau 9.8, la valeur de A' donnant un aperçu synthétique des résultats.

	augmentation de la diffusion radiale	augmentation de la diffusion moyenne	diminution de la diffusion longitudinale	modification de l'orientation
GLRT sur la fraction d'anisotropie	86,85 %	70,78 %	83,44 %	91,51 %
GLRT sur la diffusion moyenne	82,82 %	98,11 %	84,95 %	51,44 %
GLRT sur le tenseur	83,07 %	97,93 %	86,79 %	88,18 %
pseudo GLRT sur l'inadéquation des données par rapport au modèle	82,55 %	97,88 %	86,44 %	89,63 %
t -test indépendant (sans hypothèse sur les variances)	85,43 %	98,25 %	85,99 %	52,61 %
t -test indépendant (avec hypothèse d'égalité des variances)	85,42 %	98,25 %	85,99 %	52,61 %
t -test apparié	85,96 %	97,78 %	85,78 %	49,99 %
Test de signe	84,05 %	96,59 %	88,06 %	50,91 %
Test des rangs	85,87 %	97,81 %	88,62 %	50,85 %

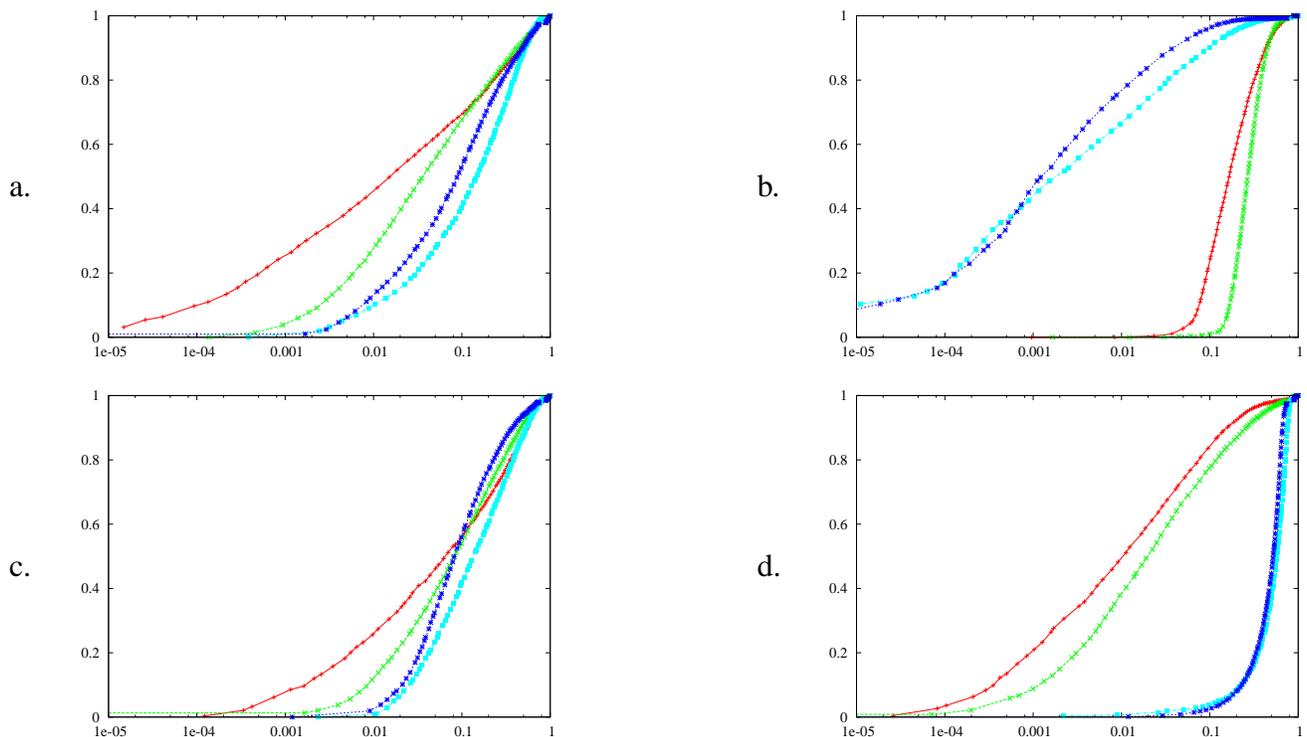
TABLEAU 9.8 – Aire sous les courbes COR pour chacune des méthodes proposées sur des données simulées à partir de deux acquisitions avec un filtrage gaussien des valeurs de CDA comme prise en compte du voisinage spatial.

Globalement, ces résultats confirment les conclusions obtenues lors de la validation menée sur un seul examen (sauf pour les résultats obtenus avec la fraction d'anisotropie sur le test modifiant l'orientation de la diffusion, *cf.* section suivante). Les résultats sont dans l'ensemble moins bons que ceux obtenus pour la validation sur un seul examen, ce qui s'explique en raison des erreurs dues au recalage, à l'interpolation et pour les tests appariés au rééchantillonnage angulaire des valeurs de CDA. De même que pour les validations menées sur un seul examen et pour les mêmes raisons, nous pouvons noter que le test s'appuyant sur la diffusion moyenne et les tests sur les valeurs de CDA ne fonctionnent pas pour détecter les modifications de l'orientation de la diffusion.

Un autre enseignement qui peut être tiré de ces validations concerne la prise en compte du voisinage. Il apparaît que le filtrage gaussien des valeurs des images pondérées en diffusion est plus adapté aux tests s'appuyant sur la diffusion moyenne ou sur le tenseur de diffusion alors que le filtrage des cartes de significativité est plus adapté au test s'appuyant sur la fraction d'anisotropie (*cf.* sections suivantes).

Détection avec les images d'indice

Les résultats des méthodes s'appuyant sur les images d'indice sont présentés en figure 9.8. Chaque indice fait ressortir une caractéristique de la diffusion. D'après les simulations, nous pouvons observer que les différents tests mettent bien en lumière ces caractéristiques. La fraction d'anisotropie est plus adaptée pour détecter l'augmentation de la diffusion radiale, alors que la diffusion moyenne est plus apte à détecter l'augmentation de la diffusion moyenne. Les modifications de l'orientation de la diffusion sont détectées avec la fraction d'anisotropie alors qu'elles ne le sont pas avec la diffusion moyenne. La validation portant sur la diminution de la diffusion longitudinale conduit à des résultats moins contrastés entre ces deux indices.



Fraction d'anisotropie	+ filtre médian	× filtre gaussien
Diffusion moyenne	■ filtre médian	★ filtre gaussien

FIGURE 9.8 – Courbes COR obtenues sur les quatre modifications simulées : (a) augmentation de la diffusion radiale, (b) augmentation de la diffusion moyenne, (c) diminution de la diffusion longitudinale et (d) modification de l'orientation avec le test du GLRT sur les indices de fraction d'anisotropie et de la diffusion moyenne.

Concernant la prise en compte du voisinage, les résultats montrent que la méthode utilisant la fraction d'anisotropie fonctionne mieux en utilisant un filtrage médian des cartes de valeurs de GLRT contrairement à la méthode s'appuyant sur la diffusion moyenne réalisant de meilleures performances avec un filtrage gaussien des images pondérées en diffusion. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'application d'un filtre gaussien sur les images pondérées en diffusion a pour conséquence de rendre les valeurs de FA plus faibles ce qui entraîne une détection de moins bonne qualité. Au contraire le filtrage gaussien ne

change pas en moyenne la diffusion et a un impact positif sur le test utilisant la diffusion moyenne puisqu'il permet de faire converger la distribution des données vers une loi gaussienne (d'après le théorème de la limite centrale).

Détection avec le modèle du tenseur de diffusion

Les résultats obtenus avec les méthodes de détection exploitant le modèle du tenseur de diffusion sont présentés figure 9.9. Par rapport aux résultats obtenus avec la validation sur un seul examen où le test du GLRT sur le modèle du tenseur obtenait de meilleurs résultats, cette validation montre que les résultats des deux tests sont similaires. Par contre, selon la prise en compte du voisinage les résultats diffèrent : il apparaît que le filtrage gaussien des images pondérées en diffusion permet d'obtenir de meilleurs résultats que le filtrage médian de la carte des valeurs de GLRT. Cela peut s'expliquer de la même manière que pour le test utilisant la diffusion moyenne : le filtrage gaussien des images pondérées en diffusion rend les données plus normalement distribuées.

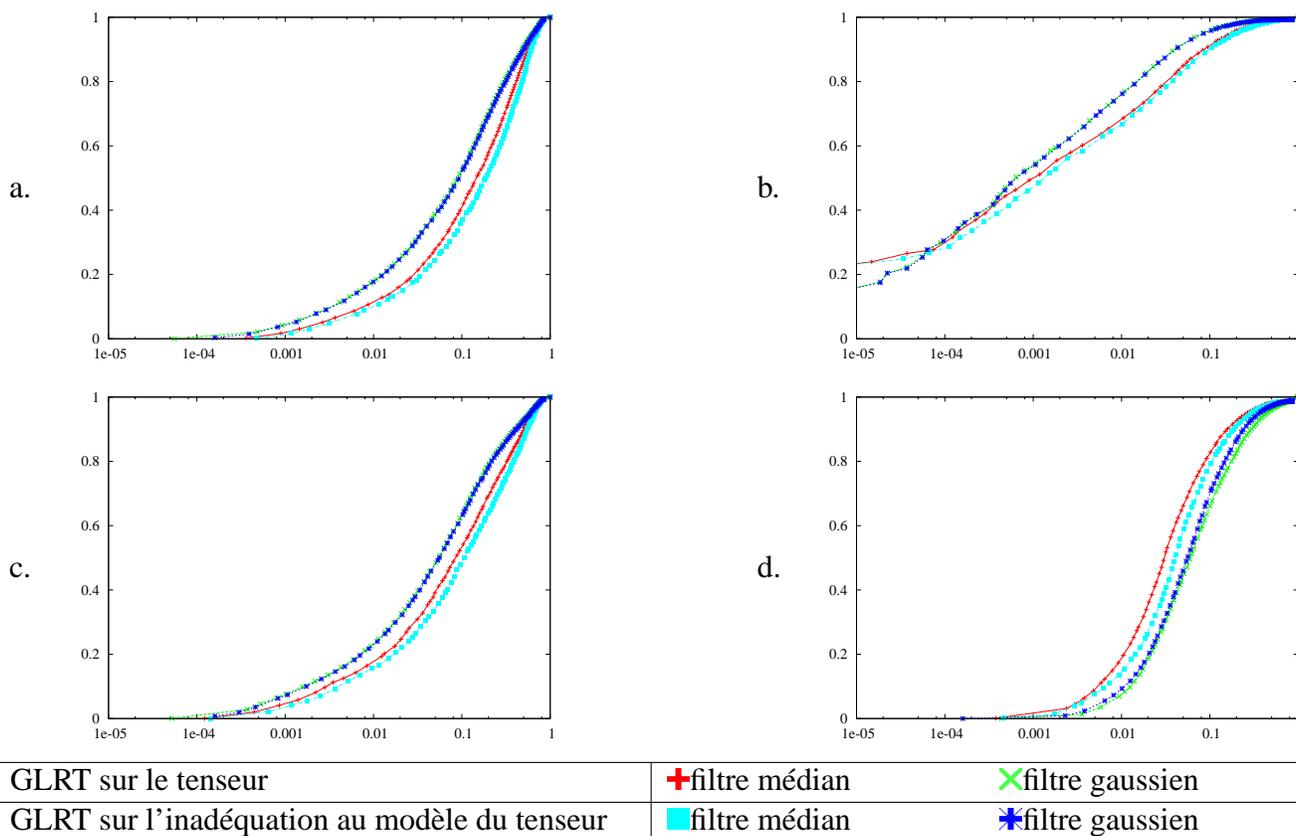


FIGURE 9.9 – Courbes COR obtenues sur les quatre modifications simulées : (a) augmentation de la diffusion radiale, (b) augmentation de la diffusion moyenne, (c) diminution de la diffusion longitudinale et (d) modification de l'orientation avec les tests sur le modèle du tenseur de diffusion : GLRT sur le tenseur et le GLRT sur l'inadéquation du modèle.

Détection avec les images de coefficients de diffusion apparente

Les résultats sur les simulations obtenues grâce aux méthodes de détection de changements entre des séries d'images de CDA sont présentés sur la figure 9.10.

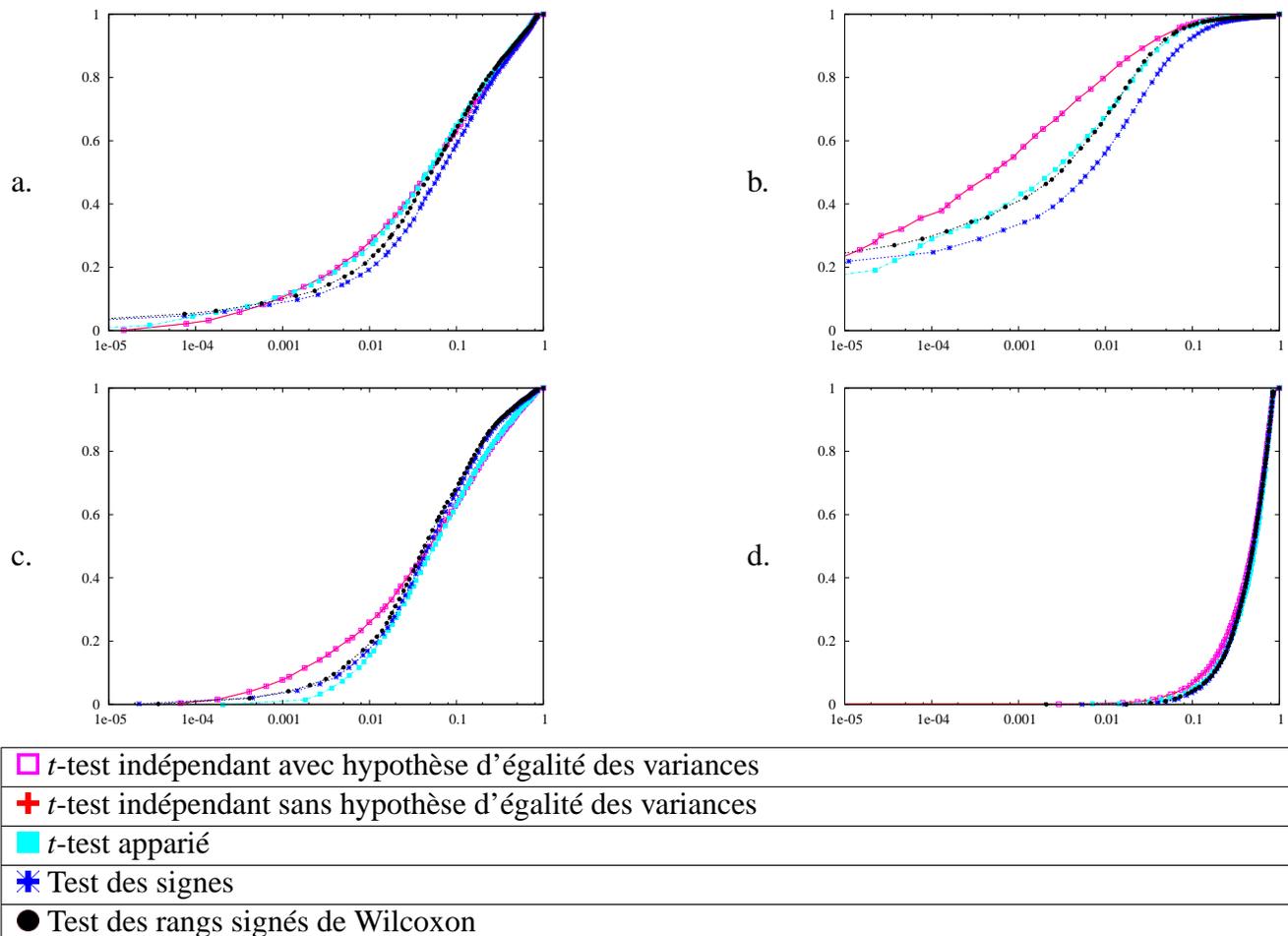


FIGURE 9.10 – Courbes COR obtenues sur les quatre modifications simulées : (a) augmentation de la diffusion radiale, (b) augmentation de la diffusion moyenne, (c) diminution de la diffusion longitudinale et (d) modification de l'orientation avec les tests sur les images de coefficients de diffusion apparente.

Tout comme avec la validation sur un seul examen, les résultats montrent que la modification de l'orientation n'est pas détectée avec les méthodes comparant les images de CDA. De même, nous retrouvons des résultats très similaires entre les deux versions du t -test indépendant (avec ou sans hypothèse d'égalité des variances). Nous pouvons en conclure que l'hypothèse d'égalité des variances est vérifiée. La validation montre que le t -test apparié et le t -test indépendant apportent des résultats similaires pour détecter une augmentation de la diffusion radiale alors que le t -test indépendant réalise une meilleure performance pour détecter l'augmentation de la diffusion moyenne ou la diminution de la diffusion longitudinale. Les bonnes performances du t -test indépendant semblent montrer que l'étape de rééchantillonnage nécessaire pour les tests appariés dégrade la qualité de la détection. Enfin, il est à noter que les résultats obtenus grâce au t -test apparié, au test des signes et au test des rangs signés obtiennent des résultats assez

proches (le test des rangs signés ayant des résultats légèrement meilleurs que le test des signes).

Dans l'ensemble, ces tests qui obtenaient d'excellentes performances pour la validation sur un seul examen obtiennent des résultats moins performants avec ce type de validation. Nous pouvons en conclure que ces tests sont plus sensibles aux erreurs introduites par la mise en correspondance spatiale, par l'interpolation et, pour les tests appariés, par le rééchantillonnage angulaire des valeurs de CDA.

Dans cette section, nous avons comparé les résultats obtenus sur les données simulées. Ces simulations ont évalué les aptitudes de chaque méthode à détecter les quatre types de changements simulés. Il est à noter que seules les deux méthodes basées sur le modèle du tenseur de diffusion parviennent à détecter correctement l'ensemble des évolutions simulées. Nous avons également pu déterminer, pour les différentes méthodes de prise en compte du voisinage, laquelle permettait d'obtenir les meilleurs résultats. Le test du GLRT avec l'indice de la fraction d'anisotropie est plus performant en considérant un filtrage médian des cartes de significativité alors que les autres méthodes réalisent une meilleure détection avec un filtrage gaussien des images pondérées en diffusion.

9.3 Résultats sur une base de patients

Nous présentons, dans cette section, les résultats obtenus sur une base de patients atteints de sclérose en plaques (*cf.* section 8.2). Parmi les différentes séquences d'IRM conventionnelles, plusieurs sont utilisées par les neurologues pour visualiser l'activité de la pathologie de la sclérose en plaques. Tout d'abord, la séquence IRM utilisée comme référence pour visualiser les lésions est la FLAIR. Cette séquence permet de visualiser les lésions dès la phase de démyélinisation. Elle est également utilisée pour évaluer la charge lésionnelle. La seconde séquence utilisée est la séquence pondérée en T_1 . Elle permet la visualisation de la perte axonale. Enfin, la séquence pondérée en T_1 avec injection de produit de contraste (Gadolinium) apporte une information sur l'ancienneté des lésions.

Pour les deux examens de chaque patient de la base de validation, nous disposons d'une IRM de séquence FLAIR, d'une IRM pondérée T_1 et d'une séquence en IRM de diffusion. Les lésions ont été segmentées par un expert sur les séquences FLAIR et les IRM pondérées en T_1 de chaque examen. La méthode de détection de changements pour les IRM conventionnelles, proposée par Bosc [7], a été appliquée aux séquences FLAIR et pondérées en T_1 . Aidé par ces cartes de détections et par l'inspection visuelle des images d'IRM conventionnelle des deux examens, l'expert a étiqueté toutes les lésions et en particulier celles ayant une évolution (apparition, disparition, changement de contraste, changement de taille). Ces résultats sont présentés dans les trois premières colonnes du tableau 9.9. Pour la base de Besançon, il peut sembler surprenant que les lésions ayant une évolution visible en FLAIR ne soient pas plus nombreuses que celles visibles en T_1 . Cela s'explique par la piètre qualité des séquences FLAIR disponibles.

Ensuite pour chacune des méthodes proposées, l'expert a validé les détections de changements. Le seuil est ajusté manuellement par l'expert en observant les zones suspectées d'évolution. Ces résultats sont reportés dans le tableau 9.9, le premier chiffre correspond à l'ensemble des détections validées alors que le nombre entre parenthèses est le nombre de détections communes avec celles observées en IRM conventionnelle.

Pour être considéré comme valide par l'expert, un changement détecté doit remplir l'une des conditions suivantes.

Patient	Nb. lésions	Nombre de lésions ayant une évolution visible en									
		T_1	FLAIR	FA	DM	GLRT Tenseur	Inadéqu. Tenseur	t -test ind.	t -test app.	Signes	Rangs
SP1	58	6	4	2 (0)	4 (3)	4 (3)	4 (3)	4 (3)	4 (3)	3 (2)	4 (3)
SP2	45	1	0	2 (0)	0 (0)	14 (0)	9 (0)	4 (0)	11 (0)	8 (0)	11 (0)
SP3	18	0	0	2 (0)	1 (0)	2 (0)	2 (0)	1 (0)	1 (0)	2 (0)	2 (0)
SP4	34	1	0	6 (1)	0 (0)	7 (0)	6 (1)	3 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
SP5	38	7	7	1 (0)	9 (3)	10 (3)	5 (1)	6 (2)	10 (4)	10 (2)	10 (2)
SP6	9	1	1	1 (0)	1 (1)	2 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
PR1	25	0	0	1 (0)	1 (0)	2 (0)	2 (0)	3 (0)	2 (0)	3 (0)	3 (0)
PR2	29	0	0	0 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	3 (0)	3 (0)	4 (0)	4 (0)
PR3	20	5	3	5 (3)	5 (4)	5 (4)	5 (4)	8 (3)	8 (3)	8 (3)	8 (3)
PR4	93	2	1	4 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PP1	9	0	0	2 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
PP2	30	0	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SCI1	45	5	4	4 (1)	2 (2)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	2 (2)
SCI2	14	0	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SCI3	36	1	2	6 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)	2 (0)	0 (0)	0 (0)
SCI4	13	0	0	3 (0)	1 (0)	2 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SCI5	8	0	0	2 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SCI6	54	1	1	3 (0)	4 (1)	5 (1)	5 (1)	0 (0)	4 (1)	1 (0)	1 (0)
SCI7	12	0	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SCI8	70	10	8	5 (5)	4 (4)	4 (4)	4 (4)	3 (3)	4 (4)	3 (3)	3 (3)
SCI9	21	0	0	2 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (0)	2 (0)	2 (0)
Moy- enne	32,43	1,90	1,48	2,38 (0,52)	1,57 (0,86)	2,90 (0,90)	2,24 (0,76)	1,95 (0,71)	2,62 (0,86)	2,24 (0,62)	2,48 (0,71)
Pourcentage moyen des lésions détectées ayant également une évolution visible en IRM conventionnelle (%)				27,5	45,5	47,5	40,0	37,5	45,0	32,5	37,5

TABLEAU 9.9 – Résultats obtenus par les méthodes proposées dans ce manuscrit pour chaque patient des bases de Besançon (première partie du tableau : SP, PR et PP) et de Strasbourg (seconde partie : SCI). Les codes pour les patients sont expliqués dans la section 8.2. Le nombre de lésions de la seconde colonne correspond au nombre total de lésions visibles sur au moins l'un des deux examens en IRM pondérée en T_1 ou en séquence FLAIR. Le nombre entre parenthèses correspond au nombre de changements qui sont également détectés en IRM conventionnelle (T_1 ou en FLAIR).

Tout d'abord, il y a les changements détectés en IRM conventionnelle qui le sont également en IRM de diffusion (*cf.* figure 9.11).

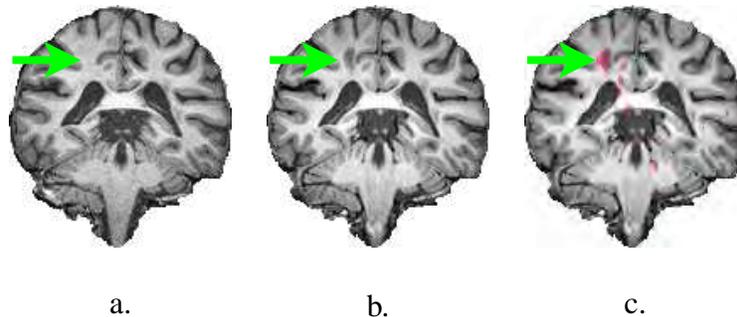


FIGURE 9.11 – Exemple d’une apparition de lésion en IRM pondérée en T_1 ((a) Examen 1 ; (b) Examen 2) qui en IRM de diffusion est également détectée (détection en rouge superposée sur l’image pondérée en T_1 (c)).

Ensuite, il y a les changements détectés en IRM de diffusion qui interviennent au niveau d’une lésion visible en IRM conventionnelle mais qui ne semble pas évoluer dans ces modalités (*cf.* figure 9.12).

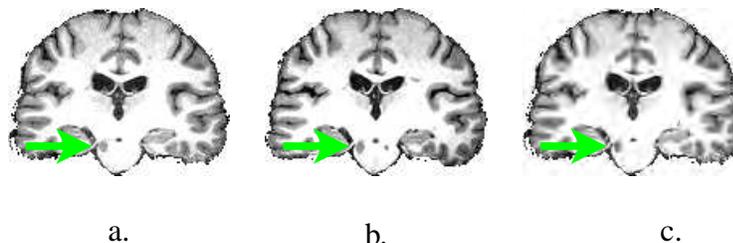


FIGURE 9.12 – Exemple de détection de changements obtenue grâce à l’IRM de diffusion (détection en rouge superposée sur l’image pondérée en T_1 (c)) qui semble indiquer une activité au niveau d’une lésion qui ne semble pas évoluer en IRM conventionnelle ((a) Examen 1 ; (b) Examen 2).

Il y a également les changements détectés en IRM de diffusion qui sont à côté ou qui entourent des lésions qui ne semblent pas évoluer en IRM conventionnelle (*cf.* figure 9.13).

Enfin, il y a les changements détectés en IRM de diffusion qui interviennent dans des zones où apparaissent généralement des lésions de sclérose en plaques comme sur le bord des ventricules par exemple (*cf.* figure 9.14). Étant donné qu’il n’est pas possible de statuer sur les autres changements détectés en IRM de diffusion, ces détections sont écartées.

Dans les résultats obtenus, il y a des changements qui sont détectés en IRM conventionnelle et qui ne le sont pas en IRM de diffusion. Nous faisons l’hypothèse que les lésions sont visibles plus précocement en IRM de diffusion qu’en IRM conventionnelle comme le montrent certaines études [87, 66]. Il peut être observé, dans un certain nombre de cas, que la diffusion a été modifiée avant le premier examen (ce qui

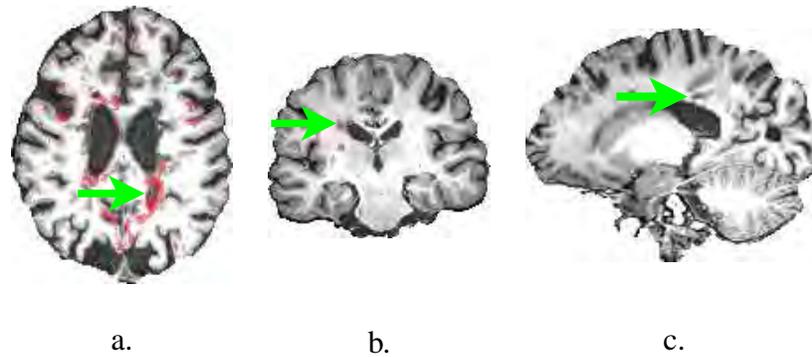


FIGURE 9.13 – Exemples de détection de changements obtenue grâce à l’IRM de diffusion (en rouge) qui semble indiquer une activité (a) sur le pourtour d’une lésion, (b) à proximité d’une lésion, (c) entre des lésions qui ne semblent pas évoluer en IRM conventionnelle.

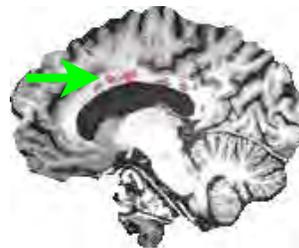


FIGURE 9.14 – Exemple de détection de changements obtenu grâce à l’IRM de diffusion (en rouge) qui semble indiquer une activité dans une zone où il n’y a pas de lésion visible en IRM conventionnelle.

est révélé par les faibles valeurs de la fraction d'anisotropie) et n'évolue pas entre les deux examens. Pour un exemple de ce type d'apparition de lésion, nous avons segmenté manuellement la lésion sur l'image pondérée en T_1 et nous avons calculé pour cette région d'intérêt la valeur moyenne de la fraction d'anisotropie pour chacun des deux examens (cf. tableau 9.10). La valeur ne change pas entre les deux examens. Nous avons comparé ces valeurs par rapport à la zone entourant cette région d'intérêt (créée par dilatation de la zone d'intérêt et en excluant la zone d'intérêt). La valeur moyenne de la fraction d'anisotropie de cette zone de voisinage n'évolue presque pas et est supérieure à la valeur de la zone d'intérêt. Enfin, nous avons comparé ces valeurs par rapport à celles obtenues dans la région contralatérale. Les valeurs sur les deux examens et pour les deux régions (région d'intérêt et voisinage) sont similaires. Nous pouvons donc légitimement supposer que les propriétés de diffusion de la lésion aient été modifiées avant que la lésion ne soit devenue visible en IRM conventionnelle. Ceci peut expliquer pourquoi les méthodes de détection

	Examen 1		Examen 2	
	région d'intérêt	voisinage de la région d'intérêt	région d'intérêt	voisinage de la région d'intérêt
lésion	0,35	0,41	0,35	0,43
zone contralatérale	0,48	0,48	0,49	0,47

TABLEAU 9.10 – Valeurs moyennes de fraction d'anisotropie pour une lésion apparaissant en IRM conventionnelle et n'évoluant pas en IRM de diffusion.

basées sur l'IRM de diffusion ne détecte pas une partie des changements visibles en IRM conventionnelle (cf. figure 9.15). D'autre part, dans certaines régions du cerveau où des fibres se croisent, le modèle du

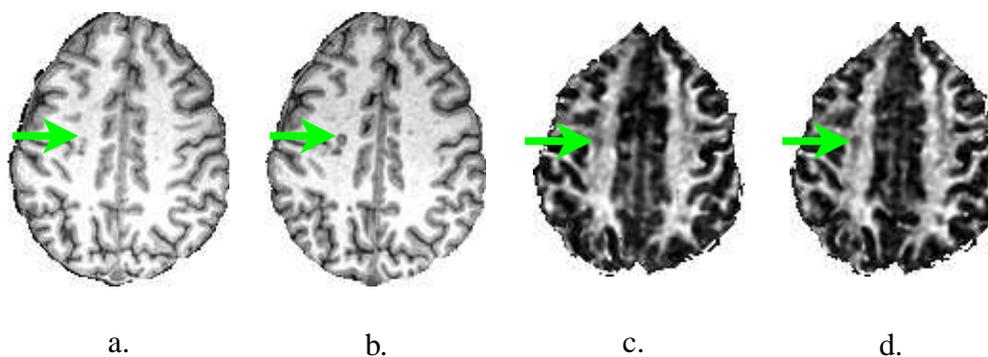


FIGURE 9.15 – Exemple d'une apparition de lésion en IRM pondérée en T_1 qui semble déjà être présente en IRM de diffusion à l'instant du premier examen au vu des faibles valeurs de fraction d'anisotropie. (a) T_1 examen 1 ; (b) T_1 examen 2 ; (c) fraction d'anisotropie examen 1 ; (d) fraction d'anisotropie examen 2.

tenseur de diffusion n'est pas adapté [4] (cf. figure 9.16). Ceci constitue une limite des approches proposées utilisant le modèle du tenseur de diffusion ou les indices qui en résultent.

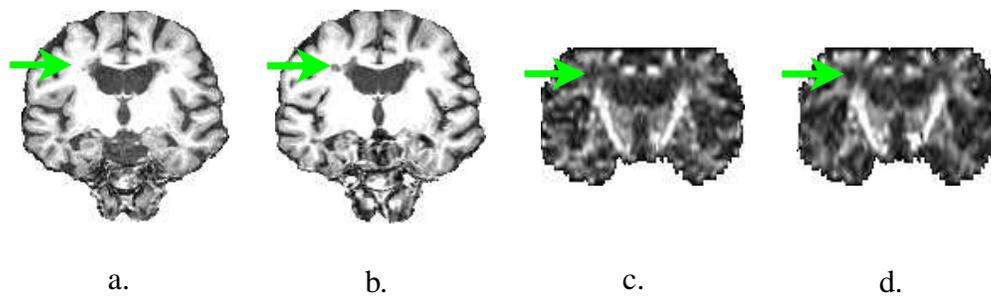


FIGURE 9.16 – Exemple d’une apparition de lésion en IRM pondérée en T_1 qui n’est pas détectée en IRM de diffusion à cause des faibles valeurs de fraction d’anisotropie dues à un croisement de fibres. (a) T_1 examen 1 ; (b) T_1 examen 2 ; (c) fraction d’anisotropie examen 1 ; (d) fraction d’anisotropie examen 2.

Les différentes détections obtenues ont été triées en fonction de ce qui est visible en IRM conventionnelle (*cf.* tableau 9.11). Nous pouvons remarquer que lorsqu’une évolution est détectée en IRM conven-

IRM Conventionnelle	FA	DM	GLRT Tenseur	Inadéqu. Tenseur	t -test ind.	t -test app.	Signes	Rangs
lésion avec une évolution visible en FLAIR et en T_1	9 - 1	11 - 3	12 - 3	9 - 2	11 - 0	13 - 1	10 - 0	11 - 1
lésion avec une évolution visible en T_1 uniquement	0 - 1	3 - 1	3 - 1	3 - 2	2 - 2	3 - 1	1 - 2	2 - 1
lésion sans évolution visible en FLAIR et en T_1	3 - 35	5 - 10	8 - 33	7 - 23	7 - 19	9 - 28	8 - 26	9 - 28
pas de lésion visible en FLAIR et en T_1	1	0	1	1	0	0	0	0

TABLEAU 9.11 – Résultats obtenus par les méthodes proposées dans ce manuscrit en fonction de l’évolution observée en IRM conventionnelle. Le premier chiffre correspond au nombre de changements détectés à la même position qu’en IRM conventionnelle alors que le second correspond au nombre de changements détectés à côté, autour ou entre des lésions visibles en IRM conventionnelle.

tionnelle, elle est généralement détectée à la même position quelle que soit la méthode considérée. Néanmoins, il existe des évolutions détectées en IRM de diffusion qui sont localisées à côté d’évolutions détectées en IRM conventionnelle. Les méthodes proposées, en particulier celles utilisant le test du GLRT sur la fraction d’anisotropie et le tenseur, détectent beaucoup d’évolutions à côté, autour ou entre des lésions visibles, mais sans évolution, en IRM conventionnelle.

La comparaison des résultats obtenus par les différentes méthodes proposées montre des similarités (*cf.* figure 9.17). Tout d’abord, par rapport aux méthodes utilisant le modèle du tenseur ou les indices qui en découlent, toutes les méthodes basées sur les images de coefficients de diffusion apparente apportent un certain nombre de fausses détections dans les ventricules (*cf.* figure 9.17, dernière ligne). Les résultats obtenus avec les deux méthodes de détection sur le modèle du tenseur et celle utilisant l’indice de la

diffusion moyenne sont assez semblables. Ainsi, cela confirme ce qui a pu être observé sur les expériences sur données simulées (*cf.* tableau 9.8, les trois premières colonnes). Les résultats obtenus avec la fraction d'anisotropie diffèrent de ceux obtenus sur le tenseur ou la diffusion moyenne comme cela avait déjà été observé sur données simulées. Les résultats obtenus avec les images de coefficients de diffusion apparente sont également assez proches. Encore une fois, cela vient confirmer les résultats obtenus sur données simulées.

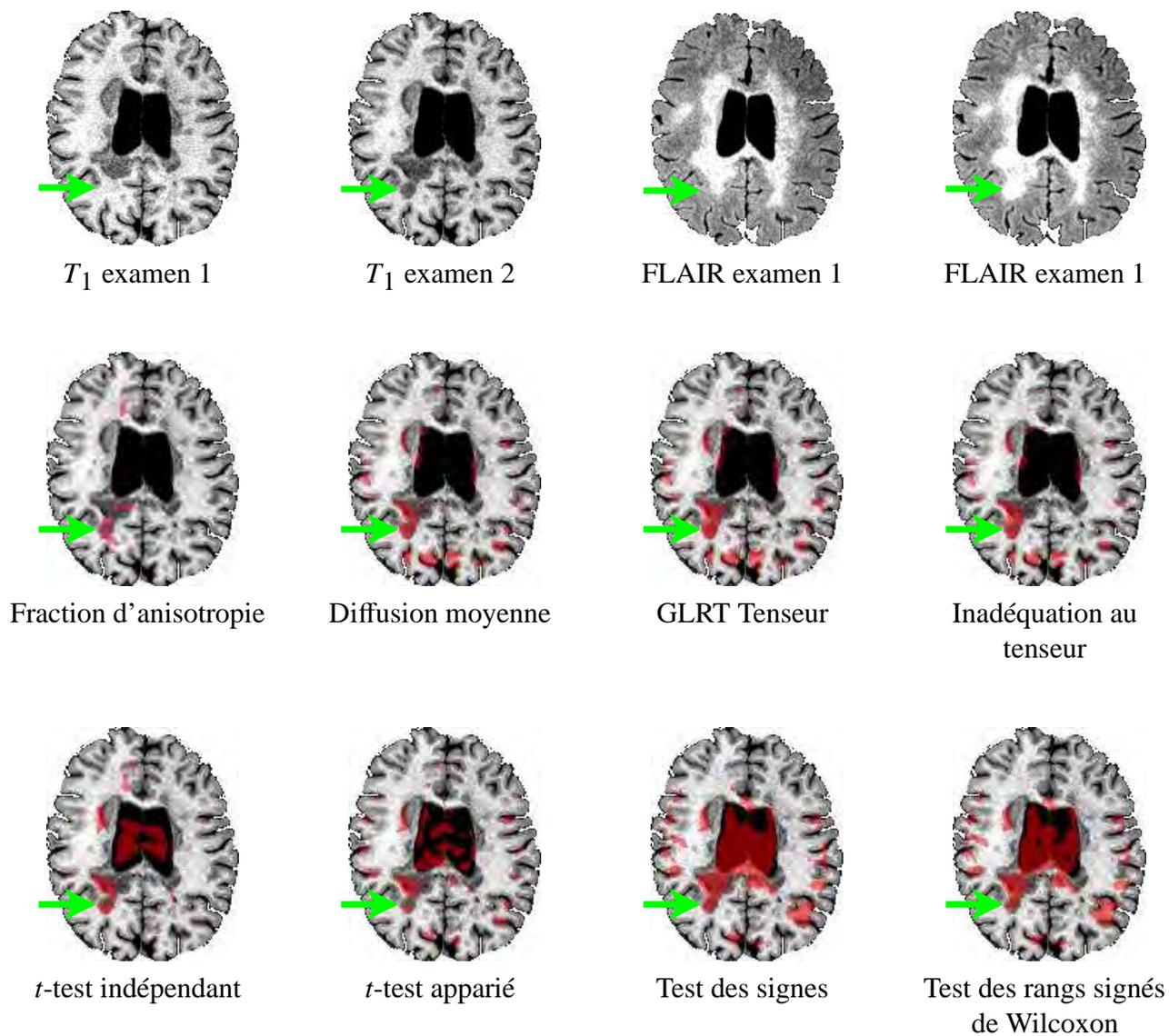


FIGURE 9.17 – Exemple de détections obtenues (en rouge) pour une apparition de lésion visible en T_1 et en FLAIR (première ligne) avec les différentes méthodes proposées (seconde ligne et troisième ligne).

Conclusion partielle

Dans cette partie, nous avons présenté le cadre de validation que nous avons utilisé pour évaluer et comparer les méthodes proposées dans cette thèse. Tout d'abord, nous avons mené une validation sur des données simulées afin de maîtriser les changements que nous introduisons. Nous avons comparé les différentes méthodes sur plusieurs types de modifications simulées : augmentation de la diffusion radiale, augmentation de la diffusion moyenne, diminution de la diffusion longitudinale et modification de l'orientation de la diffusion. Deux sortes de simulations ont été réalisées : l'une utilise un seul examen d'IRM de diffusion afin de s'affranchir des erreurs introduites par le recalage et l'interpolation et l'autre considère deux examens d'un même patient afin de s'approcher de conditions plus réalistes. Ensuite, nous avons poursuivi le processus de validation en testant les méthodes sur les examens de 21 patients : 6 patients atteints de sclérose en plaques de forme secondaire-progressive, 4 de forme poussée-rémission, 2 de forme primaire-progressive et 9 patients ayant un syndrome cliniquement isolé de la sclérose en plaques.

Enfin, nous avons présenté les résultats obtenus par les différentes méthodes proposées. Ces méthodes ont été testées aussi bien sur les données simulées que sur les deux bases de patients. Ainsi, dans le premier cas, nous avons pu tester ces méthodes en ayant une connaissance des changements à détecter et dans le second cas, nous avons pu confronter ces méthodes par rapport à des évolutions réelles dans les cerveaux de patients atteints de sclérose en plaques. Les résultats sur données simulées comme sur données réelles montrent le bon fonctionnement global des méthodes avec quelques disparités. La méthode apportant les meilleurs résultats est le GLRT sur le modèle du tenseur de diffusion. Sur données simulées, cette méthode montre sa capacité à détecter tous les types de changements simulés et sur données réelles, elle parvient à retrouver près d'une évolution sur deux détectée en IRM conventionnelle. C'est aussi la méthode qui détecte le plus grand nombre de changements qui ne sont pas visibles en IRM conventionnelle.

Conclusion générale et perspectives

Nous nous sommes intéressés dans ce travail de thèse à la détection de changements en IRM de diffusion appliquée aux patients atteints de sclérose en plaques. Dans ce cadre, nous avons présenté dans ce manuscrit de thèse des outils statistiques de détection et d'analyse des changements intra-individu, adaptés aux spécificités de l'IRM de diffusion et au suivi de la sclérose en plaques.

Bilan des contributions

Tout d'abord, un travail de synthèse bibliographique a été mené afin de bien comprendre le contexte de cette thèse. Nous nous sommes intéressés aux connaissances actuelles à propos de la sclérose en plaques. Notre étude bibliographique a été complétée afin d'appréhender les différentes techniques actuelles d'imagerie par résonance magnétique nucléaire. Enfin, nous avons réalisé un état de l'art des différents travaux déjà entrepris en rapport avec notre problématique, qui restent peu nombreux.

Pour répondre à celle-ci, une chaîne de prétraitements spécifique a été mise en place (correction d'artefacts d'acquisition, extraction du cerveau, mise en correspondance spatiale). Nous avons ensuite proposé des méthodes comparant les examens en considérant différentes représentations caractérisant le processus de diffusion, à savoir des images d'indice, le tenseur de diffusion ou les images de coefficients de diffusion apparente. La détection sur les images d'indice est réalisée grâce au test du rapport de vraisemblance généralisé. Ce test a été adapté pour prendre en compte la nature particulière du bruit présent dans ces images d'indice. Le test du rapport de vraisemblance généralisé a également été adapté pour comparer des tenseurs de diffusion. Enfin, plusieurs tests sont utilisés pour comparer l'ensemble des images de coefficients de diffusion apparente : le test de signe, le test des rangs signés de Wilcoxon, le t -test de Student apparié et le t -test de Student indépendant.

La phase de validation a été menée de la façon suivante. Du fait de l'absence de vérité terrain, nous avons eu recours à des simulations de changements. Ainsi, nous avons pu comparer les résultats des différentes méthodes au vu du nombre de faux positifs et de faux négatifs qu'elles engendrent. Les changements engendrés ont été simulés d'après des études montrant les conséquences de la formation d'une lésion de sclérose en plaques sur des images d'IRM de diffusion. Enfin, la validation a également été menée en évaluant les méthodes sur des examens réels de patients. Un expert a segmenté manuellement les examens en IRM conventionnelle et a comparé les changements observés sur ceux-ci avec les résultats obtenus par les méthodes proposées. Cette validation a été menée sur vingt et un patients ayant différentes formes de sclérose en plaques, acquis sur deux sites différents (Besançon et Strasbourg) et avec deux imageurs provenant de constructeurs différents.

Perspectives

Les perspectives ouvertes par cette thèse sont multiples. D'un côté, un certain nombre d'améliorations peuvent être apportées aux méthodes proposées, telles que l'utilisation d'une modélisation différente pour la diffusion ou le bruit, la mise en place d'un seuillage automatique des cartes de significativité ou bien la fusion des détections obtenues. D'autres perspectives peuvent être envisagées pour exploiter ces méthodes ou les utiliser dans un cadre plus large, telles que la classification des changements détectés, l'adaptation pour d'autres pathologies ou l'utilisation pour une méthode de recalage.

Analyse d'un troisième examen : Les patients de la base de Besançon ont subi un troisième examen. L'analyse de ces données complémentaires devrait permettre d'améliorer la validation. En effet, pour un certain nombre de détections obtenues grâce à l'IRM de diffusion dans des zones qui ne semblent pas évoluer en IRM conventionnelle, ce troisième examen permettrait de valider ou d'infirmier ces détections.

Extension des méthodes proposées : Les méthodes présentées sont génériques et peuvent être adaptées. Tout d'abord, un modèle de bruit ricien pourrait être considéré pour les méthodes basées sur le modèle du tenseur ou sur les images d'indice. De plus, des modèles de diffusion autres que celui du tenseur pourraient être considérés, comme par exemple les harmoniques sphériques ou les tenseurs de quatrième ordre.

Seuillage automatique des cartes de significativité : Dans nos tests, le seuillage des cartes de significativité est effectué manuellement. Une autre perspective, afin d'accroître la reproductibilité de la méthode, serait d'obtenir un seuillage automatique de cette carte. Cela implique notamment d'estimer en chaque voxel une p -valeur corrigée qui prend en compte la corrélation spatiale des données.

Fusion des détections obtenues : Les résultats sur données simulées comme sur données réelles ont montré les spécificités des différentes méthodes proposées ainsi que leur incapacité à détecter certain type de changements. Une perspective intéressante serait de créer une méthode fusionnant les différents résultats obtenus pour obtenir une détection de meilleure qualité. Une première étape pourrait être de tester cela avec un algorithme de type STAPLE [85].

Classification des changements détectés : Une autre perspective serait de pouvoir classer les différents changements obtenus en fonction de leurs caractéristiques (démyélinisation, résorption de l'œdème, remyélinisation, perte axonale). Cette classification pourrait être réalisée en comparant les valeurs moyennes des indices des deux examens dans les zones détectées comme ayant subi une évolution.

Adaptation à d'autres pathologies : Les travaux développés lors de cette thèse ont été appliqués à la sclérose en plaques, mais ils peuvent aisément être adaptés à d'autres pathologies. Par exemple, les méthodes pourraient être utilisées pour suivre l'apparition et l'évolution de tumeurs en cancérologie.

Utilisation pour une méthode de recalage : Enfin, une autre extension pour les méthodes comparant les tenseurs serait de les utiliser dans un autre cadre que celui de la détection longitudinale de changements. Elles pourraient, par exemple, être utilisées comme critère de similarité pour une méthode de recalage en IRM de diffusion.

Bibliographie

- [1] D. C. Alexander : *Visualization and Processing of Tensor Fields*, chapitre An Introduction to Computational Diffusion MRI : the Diffusion Tensor and Beyond, p. 83–106. Springer Berlin Heidelberg, 2007.
- [2] D. C. Alexander, C. Pierpaoli, P. J. Basser et J. C. Gee : Spatial transformations of diffusion tensor magnetic resonance images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(11):1131–1139, novembre 2001.
- [3] F. Barkhof, M. Filippi, D. Miller, P. Scheltens, A. Campi, C. Polman, G. Comi, H. Ader, N. Losseff et J. Valk : Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*, 120(11):2059–2069, novembre 1997.
- [4] P. J. Basser, S. Pajevic, C. Pierpaoli, J. Duda et A. Aldroubi : In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magnetic resonance in medicine*, 44(4):625–632, octobre 2000.
- [5] R. Bergman, A. Afifi et J. Bates : Atlas of human anatomy, 2002. www.anatomyatlases.org.
- [6] P. R. Bevington et D. Keith Robinson : *Data reduction and error analysis for the physical sciences*. McGraw-Hill, New-York, 1969.
- [7] M. Bosc, F. Heitz, J.-P. Armspach, I. Namer, D. Gounot et L. Rumbach : Automatic change detection in multimodal serial MRI : application to multiple sclerosis lesion evolution. *NeuroImage*, 20(2):643–656, octobre 2003.
- [8] F. Caramia, P. Pantano, S. Di Legge, M. Piattella, D. Lenzi, A. Paolillo, W. Nucciarelli, G. Lenzi, L. Bozzao et C. Pozzilli : A longitudinal study of MR diffusion changes in normal appearing white matter of patients with early multiple sclerosis. *Magnetic Resonance Imaging*, 20(5):383–388, juin 2002.
- [9] A. Cárdenas-Blanco, C. Tejos, P. Irarrazaval et I. Cameron : Noise in magnitude Magnetic Resonance Images. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 32A(6):409–416, novembre 2008.
- [10] M. F. Carfora : Interpolation on spherical geodesic grids : A comparative study. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 210(1-2):99–105, décembre 2007.
- [11] R. Cassel : *Analyse du Mouvement Humain par un Système de Vision : Une approche globale pour l'analyse et la reconnaissance en temps réel de mouvements acrobatiques*. Thèse de doctorat, Université Paris Sud 11, novembre 2005.
- [12] E. Cassol, J.-P. Ranjeva, D. Ibarrola, C. Mékies, C. Manelfe, M. Clanet et I. Berry : Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis : a tool for monitoring changes in normal-appearing white matter. *Multiple Sclerosis*, 10(2):188–196, avril 2004.
- [13] L. Chang, C. Koay, C. Pierpaoli et P. Basser : Variance of estimated DTI-derived parameters via first-order perturbation methods. *Magnetic Resonance in Medicine*, 57(1):141–149, janvier 2007.

- [14] S. Chung, D. Pelletier, M. Sdika, Y. Lu, J. I. Berman et R. G. Henry : Whole brain voxel-wise analysis of single-subject serial DTI by permutation testing. *NeuroImage*, 39(4):1693–1705, février 2007.
- [15] C. A. Cocosco, V. Kollokian, R. K.-S. Kwan, G. B. Pike et A. C. Evans : BrainWeb : Online interface to a 3D MRI simulated brain database. *NeuroImage*, 5(4):S425, 1997.
- [16] G. R. Davies, L. Ramió-Torrentà, A. Hadjiprocopis, D. T. Chard, C. M. B. Griffin, W. Rashid, G. J. Barker, R. Kapoor, A. J. Thompson et D. H. Miller : Evidence for grey matter MTR abnormality in minimally disabled patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(7):998–1002, juillet 2004.
- [17] N. De Stefano, P. M. Matthews, M. Filippi, F. Agosta, M. De Luca, M. L. Bartolozzi, L. Guidi, A. Ghezzi, E. Montanari, A. Cifelli, A. Federico et S. M. Smith : Evidence of early cortical atrophy in MS : Relevance to white matter changes and disability. *Neurology*, 60(7):1157–1162, avril 2003.
- [18] R. Deriche, D. Tschumperle, C. Lenglet et M. Rousson : *Mathematical Models in Computer Vision : The Handbook*, chapitre Variational Approaches to the Estimation, Regularization and Segmentation of Diffusion Tensor Images, p. 517–530. Springer, 2005.
- [19] Y. Dumortier, I. Herlin et A. Ducrot : 4-D tensor voting motion segmentation for obstacle detection. *In Intelligent Vehicles Symposium*, p. 379–384, Eindhoven, Pays-Bas, juin 2008.
- [20] G. Duveiller, P. Defourny, B. Desclee et P. Mayaux : Deforestation in central africa : Estimates at regional, national and landscape levels by advanced processing of systematically-distributed landsat extracts. *Remote Sensing of Environment*, 112(5):1969–1981, mai 2008.
- [21] T. Fawcett : An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*, 27(8):861–874, juin 2006.
- [22] P. A. Freeborough, R. P. Woods et N. C. Fox : Accurate registration of serial 3D MR brain images and its application to visualizing change in neurodegenerative disorders. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 20(6):1012–1022, novembre 1996.
- [23] K. J. Friston, J. Ashburner, S. J. Kiebel, T. E. Nichols et W. D. Penny : *Statistical Parametric Mapping : The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press, 2007.
- [24] A. Gallo, M. Rovaris, R. Riva, A. Ghezzi, B. Benedetti, V. Martinelli, A. Falini, G. Comi et M. Filippi : Diffusion-tensor magnetic resonance imaging detects normal-appearing white matter damage unrelated to short-term disease activity in patients at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 62(5):803–808, mai 2005.
- [25] F. G. Garaci, V. Colangelo, A. Ludovici, F. Gaudiello, S. Marziali, D. Centonze, L. Boffa, G. Simonetti et R. Floris : A diffusion longitudinal MR imaging study in normal-appearing white matter in untreated relapsing-remitting multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*, 28(3):475–478, mars 2007.
- [26] Y. Ge : Multiple Sclerosis : The role of MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 27(6):1165–1176, juin 2006.
- [27] J. Gee, D. R. Haynor, L. Le Briquer et R. K. Bajscy : Advances in elastic matching theory and its implementation. *In 1st Joint Conference on Computer Vision, Virtual Reality and Robotics in Medicine / Medical Robotics and Computer-Assisted Surgery*, Grenoble, France, mars 1997.

- [28] C. Goodlett, P. Fletcher, W. Lin et G. Gerig : Quantification of measurement error in DTI : Theoretical predictions and validation. *In 10th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*, Brisbane, Australie, octobre 2007.
- [29] E. Graulière, J.-A. Lotterie, E. Cassol, L. Casset, A. Gerdelat, M. Clanet et I. Berry : A one-year longitudinal study of diffusion tensor imaging in normal-appearing white matter of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *In 23rd Annual Scientific Meeting of the ESMRMB*, Varsovie, Pologne, septembre 2006.
- [30] E. Graulière, J.-A. Lotterie, E. Cassol, A. Gerdelat, M. Clanet et I. Berry : Longitudinal study to assess the predictive value of DTI parameters in RRMS patients. *In MICCAI workshop on MIAMS*, New-York, États-Unis, septembre 2008.
- [31] H. Gudbjartsson et S. Patz : The rician distribution of noisy MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(6):910–914, décembre 1995.
- [32] L. A. Harsan, P. Poulet, B. Guignard, J. Steibel, N. Parizel, P. Loureiro De Sousa, N. Boehm, D. Grucker et S. M. Ghandour : Brain dysmyelination and recovery assessment by noninvasive in vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Journal of neuroscience research*, 83(3):392–402, février 2006.
- [33] D. Hoa, A. Micheau, G. Gahide, E. Le Bars et P. Taourel : *L'IRM pas à pas*. Sauramps médical, 2008.
- [34] Y. Z. Hsu, H.-H. Nagel et G. Rekers : New likelihood test methods for change detection in image sequences. *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*, 26(1):73–106, avril 1984.
- [35] B. Kastler, D. Vetter, Z. Patay et P. Germain : *Comprendre l'IRM Manuel d'auto-apprentissage 6ème édition*. Masson, 2006.
- [36] S. M. Kay : *Fundamentals of statistical signal processing : detection theory*. Prentice-Hall, Inc., 1998.
- [37] S. Kernbaum : *Dictionnaire de médecine, 7ème édition*. Flammarion Médecine-Sciences, 2001.
- [38] J.-F. Kurtzke : Epidemiologic contributions to multiple sclerosis : An overview. *Neurology*, 30(7): 61–79, juillet 1980.
- [39] J.-F. Kurtzke : Rating neurologic impairment in multiple-sclerosis - an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11):1444–1452, novembre 1983.
- [40] E. Lagabrielle, P. Metzger, C. Martignac, B. Lortic et L. Durieux : Les dynamiques d'occupation du sol à la réunion (1989-2002). *Mappemonde*, 86(2), 2007.
- [41] R. W. M. Lau et B. G. Goodyear : Minimum detectable change in water diffusion using 3-T magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 36(3):491–496, juillet 2007.
- [42] D. Le Bihan, J.-F. Mangin, C. Poupon, C. A. Clark, S. Pappata, N. Molko et H. Chabriat : Diffusion tensor imaging : Concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13(4):534–546, avril 2001.
- [43] A. Leemans, J. Sijbers, S. De Backer, E. Vandervliet et P. M. Parizel : Affine coregistration of diffusion tensor magnetic resonance images using mutual information. *In 7th International Conference on Advanced Concepts for Intelligent Vision Systems*, p. 523–530, Antwerp, Belgique, septembre 2005.

- [44] T. Lehmann, C. Gonner et K. Spitzer : Survey : Interpolation methods in medical image processing. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(11):1049–1075, novembre 1999.
- [45] D. Liu, K. Song, J. R. Townshend et P. Gong : Using local transition probability models in markov random fields for forest change detection. *Remote Sensing of Environment*, 112(5):2222 – 2231, mai 2008.
- [46] J.-F. Mangin, C. Poupon, C. A. Clark, D. Le Bihan et I. Bloch : Distortion correction and robust tensor estimation for MR Diffusion Imaging. *Medical Image Analysis*, 6(3):191–198, septembre 2002.
- [47] D. W. Marquardt : An algorithm for least squares estimation of non-linear parameters. *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics*, 11(2):431–441, juin 1963.
- [48] W. McDonald, A. Compston, G. Edan, D. Goodkin, F. Hartung, H.P.and Lublin, H. McFarland, C. Polman, D. Paty, S. Reingold, M. Sandberg-Wollheim, W. Sibley, A. Thompson, S. van den Noortand, B. Weinshenker et J. Wolinsky : Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 50(1):121–127, juillet 2001.
- [49] M. Mocost : Time-lapse movies of oligodendrocyte progenitor migration. *Neurophilosophy*, novembre 2006.
- [50] S. Mori : *Introduction to Diffusion Tensor Imaging*. Elsevier Science, mai 2007.
- [51] S. Mori et P. C. van Zijl : Fiber tracking : principles and strategies - a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7-8):468–480, novembre 2002.
- [52] G. Moser, S. Serpico et G. Vernazza : Unsupervised change detection from multichannel SAR images. *Geoscience and Remote Sensing Letters*, 4(2):278–282, avril 2007.
- [53] J. A. Nelder et R. Mead : A simplex method for function minimization. *Computer Journal*, 7(4): 308–313, janvier 1965.
- [54] T. E. Nichols et A. P. Holmes : Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging : A primer with examples. *Human Brain Mapping*, 15(1):1–25, janvier 2002.
- [55] J. Nielsen, N. Ghugre et A. Panigrahy : Affine and polynomial mutual information coregistration for artifact elimination in diffusion tensor imaging of newborns. *Magnetic Resonance Imaging*, 22(9):1319–1323, novembre 2004.
- [56] V. Noblet : *Recalage non rigide d'images cérébrales 3D avec contrainte de conservation de la topologie*. Thèse de doctorat, Université Strasbourg-I, mars 2006.
- [57] V. Noblet, C. Heinrich, F. Heitz et J.-P. Armspach : 3-D deformable image registration : a topology preservation scheme based on hierarchical deformation models and interval analysis optimization. *IEEE Transactions on Image Processing*, 14(5):553–566, mai 2005.
- [58] N. Otsu : A threshold selection method from grey-level histograms. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*, 9(1):62–66, janvier 1979.
- [59] C. Pierpaoli et P. J. Basser : Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magnetic Resonance in Medicine*, 36(6):893–906, décembre 1996.
- [60] L. Pikus, J. H. Woo, R. L. Wolf, E. H. Herskovits, G. Moonis, A. F. Jawad, J. Krejza et E. R. Melhem : Artificial multiple sclerosis lesions on simulated FLAIR brain MR images : Echo time and observer performance in detection. *Radiology*, 239(1):238–245, avril 2006.

- [61] C. Poupon : *Détection des faisceaux de fibres de la substance blanche pour l'étude de la connectivité anatomique cérébrale*. Thèse de doctorat, Ecole Nationale Supérieure des Télécommunications, décembre 1999.
- [62] M. Prastawa, E. Bullitt et G. Gerig : Synthetic ground truth for validation of brain tumor MRI segmentation. *In 8th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*, Palm Springs, Californie, États-Unis, octobre 2005.
- [63] M. Prastawa, E. Bullitt et G. Gerig : Simulation of brain tumors in MR images for evaluation of segmentation efficacy. *Medical Image Analysis*, 13(2):297–311, avril 2009.
- [64] R. J. Radke, S. Andra, O. Al-kofahi et B. Roysam : Image change detection algorithms : A systematic survey. *IEEE Transactions on Image Processing*, 14(3):294–307, mars 2005.
- [65] D. Rey, G. Subsol, H. Delingette et N. Ayache : Automatic detection and segmentation of evolving processes in 3D medical images : Application to multiple sclerosis. *Medical Image Analysis*, 6(2):163–179, juin 2002.
- [66] M. A. Rocca, M. Cercignani, G. Iannucci, G. Comi et M. Filippi : Weekly diffusion-weighted imaging of normal-appearing white matter in MS. *Neurology*, 55(6):882–884, septembre 2000.
- [67] F. Rousseau, F. Blanc, J. De Seze, L. Rumbach et J.-P. Armspach : An *a contrario* approach for outliers segmentation : Application to multiple sclerosis in MRI. *In International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro*, Paris, France, mai 2008.
- [68] M. Rovaris, E. Judica, A. Ceccarelli, A. Ghezzi, V. Martinelli, G. Comi et M. Filippi : A 3-year diffusion tensor MRI study of grey matter damage progression during the earliest clinical stage of MS. *Journal of Neurology*, 255(8):1209–1214, août 2008.
- [69] K. Schmierer, D. R. Altmann, N. Kassim, H. Kitzler, C. M. Kerskens, C. A. Doege, O. Aktas, J. D. Lunemann, D. H. Miller, F. Zipp et A. Villringer : Progressive change in primary progressive multiple sclerosis normal-appearing white matter : a serial diffusion magnetic resonance imaging study. *Multiple Sclerosis*, 10(2):182–187, avril 2004.
- [70] N. Scolding, R. Franklin, S. Stevens, C. Heldin, A. Compston et J. Newcombe : Oligodendrocyte progenitors are present in the normal adult human CNS and in the lesions of multiple sclerosis. *Brain*, 121(12):2221–2228, décembre 1998.
- [71] S. Sharma, V. Noblet, F. Rousseau, F. Heitz, L. Rumbach et J.-P. Armspach : Evaluation of brain atrophy estimation algorithms using simulated ground-truth data. *In MICCAI workshop on MIAMS*, New-York, États-Unis, septembre 2008.
- [72] D. Sheskin : *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures*. Chapman and Hall/CRC, 2003.
- [73] S. Siegel et N. J. Castellan : *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*. McGraw-Hill Book Company, 1988.
- [74] S. M. Smith : Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17(3):143–155, novembre 2002.
- [75] R. R. Sokal et J. Rohlf : *Biometry : the principles and practice of statistics in biological research*, 4th edition. W. H. Freeman, 2005.
- [76] S. K. Song, J. Yoshino, T. Q. Le, S. J. Lin, S. W. Sun, A. H. Cross et R. C. Armstrong : Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage*, 26(1):132–140, mai 2005.

- [77] C. Stauffer, W. Eric et L. Grimson : Learning patterns of activity using real-time tracking. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 22(8):747–757, août 2000.
- [78] E. O. Stejskal et J. E. Tanner : Spin diffusion measurements : Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The Journal of Chemical Physics*, 42(1):288–292, janvier 1965.
- [79] J. Talairach, G. Szikia, P. Tournoux, A. Prosalentis et M. Bordas-Ferrier : *Atlas d’anatomie stéréotaxique du télencéphale*. Masson, Paris, 1967.
- [80] Tournier, F. Calamante, D. G. Gadian et A. Connelly : Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *NeuroImage*, 23(3):1176–1185, novembre 2004.
- [81] J. Tournier, F. Calamante, D. Gadian et A. Connelly : Diffusion-weighted magnetic resonance imaging fibre tracking using a front evolution algorithm. *Neuroimage*, 20(1):276–288, septembre 2003.
- [82] D. Tschumperlé et R. Deriche : Formalismes variationnels pour l’estimation, la régularisation et la visualisation d’images IRMd. In *14ème Congrès Francophone AFRIF-AFIA de Reconnaissance des Formes et Intelligence Artificielle*, Toulouse, France, janvier 2004.
- [83] D. Tuch, T. Reese, M. Wiegell et V. Wedeen : Diffusion MRI of complex neural architecture. *Neuron*, 40(5):885–895, décembre 2003.
- [84] A. Viña, F. R. Echavarría et D. C. Rundquist : Satellite change detection analysis of deforestation rates and patterns along the colombia. *Ambio*, 33(3):118–125, mai 2004.
- [85] S. Warfield, K. Zou et W. Wells III : Simultaneous truth and performance level estimation (STAPLE) : An algorithm for the validation of image segmentation. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 23(7):903–921, juillet 2004.
- [86] V. J. Wedeen, P. Hagmann, W.-Y. I. Tseng, T. G. Reese et R. M. Weisskoff : Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 54(6):1377–1386, décembre 2005.
- [87] D. J. Werring, D. Brassat, A. G. Droogan, C. A. Clark, M. R. Symms, G. J. Barker, D. G. MacManus, A. J. Thompson et D. H. Miller : The pathogenesis of lesions and normal-appearing white matter changes in multiple sclerosis : a serial diffusion MRI study. *Brain*, 123(8):1667–1676, août 2000.
- [88] S. Zhu, X. Xia, Q. Zhang et K. Belloulata : A novel spatio-temporal video object segmentation algorithm. In *International Conference On Industrial Technology*, Chengdu, Chine, avril 2008.

Annexes

Annexe A

La cotation du handicap de patients atteints de SEP

A.1 Les scores fonctionnels

Fonction Pyramidale

- Degré 0 - Normale.
- Degré 1 - Perturbée sans handicap.
- Degré 2 - Handicap minimal.
- Degré 3 - Paraparésie ou hémiparésie faible à modérée, monoparésie sévère.
- Degré 4 - Paraparésie ou hémiparésie marquée, monoplégie.
- Degré 5 - Paraplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée.
- Degré 6 - Quadriplégie.
- V - inconnu.

Fonction cérébelleuse

- Degré 0 - Normale.
- Degré 1 - Perturbée sans handicap.
- Degré 2 - Ataxie débutante.
- Degré 3 - Ataxie du tronc ou d'un membre modérée.
- Degré 4 - Ataxie sévère touchant tous les membres.
- Degré 5 - L'ataxie ne permet plus la réalisation de mouvements coordonnés.
- V - Inconnu.

Fonction du tronc cérébral

- Degré 0 - Normale.
- Degré 1 - Examen anormal sans gêne fonctionnelle.
- Degré 2 - Nystagmus modéré ou autre handicap modéré.
- Degré 3 - Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire marquée ou handicap modéré d'autres nerfs crâniens.
- Degré 4 - Dysarthrie ou autre handicap marqué.

- Degré 5 - Incapable de parler ou d'avalier.
- V - Inconnu.

Fonction sensitive

- Degré 0 - Normal.
- Degré 1 - Perception des vibrations ou reconnaissance de figure dessinées sur la peau seulement diminuée sur un ou deux membres.
- Degré 2 - Diminution légère au touché-piqué ou au sens de position sur un ou deux membres, avec ou sans diminution modérée de la perception des vibrations sur un ou deux membres, ou perception des vibrations ou reconnaissance de figure dessinées sur la peau diminuée sur trois ou quatre membres.
- Degré 3 - Diminution modérée au touché-piqué ou de la proprioception, et/ou perte de la pallesthésie dans un ou deux membres, ou diminution légère au touché-piqué ou de la proprioception sur trois ou quatre membres.
- Degré 4 - Diminution marquée au touché-piqué ou perte de la proprioception, isolées ou associées dans un ou deux membres, ou diminution modérée au touché-piqué ou diminution sévère de la proprioception dans plus de deux membres.
- Degré 5 - Perte de la sensibilité dans un ou deux membres, ou diminution modérée au touché-piqué et/ou perte de la proprioception sur la plus grande partie du corps en-dessous de la tête.
- Degré 6 - Perte de la sensibilité en-dessous de la tête.
- V - Inconnu.

Fonction sphinctérienne

- Degré 0 - Normale.
- Degré 1 - Rétention urinaire légère ou quelques mictions impérieuses.
- Degré 2 - Rétention urinaire modérée ou mictions impérieuses fréquentes ou rares épisodes d'incontinence urinaire, constipation modérée ou épisodes diarrhéiques présents.
- Degré 3 - Fréquents épisodes d'incontinence urinaire.
- Degré 4 - Cathétérisation pratiquement constante.
- Degré 5 - Perte de fonction urinaire.
- Degré 6 - Perte de fonction intestinale.
- V - Inconnu.

Fonction visuelle

- Degré 0 - Normale.
- Degré 1 - Scotome avec acuité visuelle corrigée supérieur à 0,7.
- Degré 2 - Scotome sur l'oeil atteint ayant une acuité visuelle entre 0,4 et 0,7.
- Degré 3 - Large scotome sur l'oeil atteint ou réduction du champ visuel, avec acuité visuelle comprise entre 0,2 et 0,4.
- Degré 4 - Œil atteint avec diminution marquée du champ visuel, acuité visuelle entre 0,1 et 0,2, ou degré 3 avec acuité visuelle du meilleur oeil inférieur à 0,4.
- Degré 5 - Acuité visuelle de l'oeil le plus atteint inférieur à 0,1, ou degré 4 avec acuité visuelle meilleur oeil inférieur à 0,4.

- V - Inconnu.

Fonction cérébrale

- Degré 0 - Normale.
- Degré 1 - Altération de l'humeur isolée.
- Degré 2 - Diminution légère de l'idéation.
- Degré 3 - Diminution modérée de l'idéation.
- Degré 4 - Diminution marquée de l'idéation.
- Degré 5 - Démence.
- V - Inconnu.

Autres fonctions

- Degré 0 - Normale.
- Degré 1 - Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP.

A.2 Les scores EDSS

0	Examen neurologique normal (tous scores fonctionnels à 0). Pour les fonctions cérébrales, le degré 1 est acceptable.
1	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (degré 1) d'atteinte d'une des fonctions, à l'exclusion du degré 1 pour les fonctions cérébrales.
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (degré 1) d'atteinte d'au moins deux fonctions, à l'exclusion du degré 1 pour les fonctions cérébrales.
2	Handicap fonctionnel minime dans une des fonctions (degré 2 dans 1 fonction ; les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap fonctionnel minime dans deux fonctions (degré 2 dans 2 fonctions ; les autres 0 ou 1).
3	Handicap fonctionnel modéré dans une fonction (degré 3 dans une fonction, les autres étant à 0 ou 1) ou atteinte minime (degré 2 pour 3 ou 4 fonctions, les autres étant à 0 ou 1) de trois ou quatre fonctions, mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Patient totalement ambulatoire, mais avec un handicap modéré dans une fonction (une fonction de degré 3) associée à un degré 2 dans une ou deux autres fonctions, ou degré 3 dans deux fonctions ou cinq fonctions de degré 2.
4	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12 h par jour, malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 fonction à 4, les autres 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des degrés inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3.5. Le patient peut marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : une fonction à 4, les autres à 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des degrés inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 4.0. Le patient peut marcher sans aide ni repos 300 m environ.
5	Peut marcher seul 200m sans aide ni repos, handicap fonctionnel suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale ; en général une fonction à 5, les autres 0 ou 1, ou combinaisons diverses supérieures à 4.5.
5.5	Peut marcher 100m seul, sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment important pour exclure toute activité d'une journée normale.
6	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100m avec ou sans repos intermédiaire.
6.5	Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) pour marcher 20m sans s'arrêter.
7	Ne peut marcher plus de 5m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue seul le transfert, est au fauteuil roulant au moins 12h par jour.
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.

8	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras.
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires.
9	Patient grabataire ; peut communiquer et manger.
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.
10	Décès lié à la SEP.

Annexe B

Liste des publications

Conférences internationales avec comité de lecture et actes

- 1 H. Boisgontier, V. Noblet, F. Renard, F. Heitz, L. Rumbach et J.-P. Armspach : « Statistical detection of longitudinal changes between Apparent Diffusion Coefficient images. Application to Multiple Sclerosis ». Dans « *12th International Conference on MICCAI* », Londres, Royaume-Uni, septembre 2009.
- 2 H. Boisgontier, V. Noblet, F. Heitz, L. Rumbach et J.-P. Armspach : « Generalized likelihood ratio tests for change detection in Diffusion Tensor Images ». Dans « *6th IEEE ISBI* », Boston, États-Unis, juin 2009.
- 3 H. Boisgontier, V. Noblet, S. Nollet, F. Heitz, F. Cattin, L. Rumbach et J.-P. Armspach : « Evaluation of an automatic change detection method in serial scalar images characterizing diffusion properties of multiple sclerosis patients ». Dans « *1st joint meeting of ACTRIMS, ECTRIMS and LACTRIMS* », Montréal, Canada, septembre 2008.
- 4 H. Boisgontier, V. Noblet, F. Heitz, L. Rumbach et J.-P. Armspach : « Validation of an automatic method for change detection in serial scalar images characterizing diffusion properties ». Dans « *16th IEEE ISMRM* », Toronto, Canada, mai 2008.

Conférences nationales avec comité de lecture et actes

- 5 H. Boisgontier, V. Noblet, F. Heitz, L. Rumbach et J.-P. Armspach : « Méthode de détection automatique de changements dans des images scalaires caractérisant les propriétés de diffusion ». Dans « *12ème congrès du GRAMM* », Lyon, France, mars 2008.

Autres communications

- 6 H. Boisgontier, V. Noblet, F. Heitz, L. Rumbach, F. Cattin et J.-P. Armspach : « An automatic change detection method dedicated to Diffusion Tensor Images : application to multiple sclerosis ». Dans « *18th scientific meeting of ARSEP* », Paris, France, mars 2009.
- 7 H. Boisgontier, V. Noblet, F. Heitz, L. Rumbach et J.-P. Armspach : « An automatic method for change detection in serial DTI-derived scalar images ». Dans « *MICCAI workshop on MIAMS* », New-York, États-Unis, septembre 2008.

- 8** H. Boisgontier, V. Noblet, F. Heitz, L. Rumbach, F. Cattin et J.-P. Armspach : « An automatic change detection method in diffusion-weighted images : application to multiple sclerosis ». *Dans « 17th scientific meeting of ARSEP », Paris, France, mars 2008.*
- 9** H. Boisgontier, V. Noblet, F. Rousseau, F. Heitz, L. Rumbach, J.-F. Bonneville et J.-P. Armspach : « Automatic change detection in diffusion tensor images : application in multiple sclerosis ». *Dans « 16th scientific meeting of ARSEP », Paris, France, mars 2007.*