



**HAL**  
open science

# Utilisation de l'apprentissage de variété pour le diagnostic médical : application aux neuropathies optiques

Charlotte Fabert

► **To cite this version:**

Charlotte Fabert. Utilisation de l'apprentissage de variété pour le diagnostic médical : application aux neuropathies optiques. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03240571

**HAL Id: dumas-03240571**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03240571>**

Submitted on 28 May 2021

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

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

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine  
Pharmacie de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES  
UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2019

# UTILISATION DE L'APPRENTISSAGE DE VARIÉTÉ POUR LE DIAGNOSTIC MÉDICAL : APPLICATION AUX NEUROPATHIES OPTIQUES

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Par  
**Charlotte FABERT**

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE  
GRENOBLE

Le : **29/05/2019**

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : M. le Professeur Alexandre KRAINIK

Membres :

Mme le Docteur Sylvie GRAND

M. le Professeur Christophe CHIQUET

M. le Docteur René-Charles ROUCHY

M. le Docteur Félix RENARD

M. le Docteur Arnaud ATTYE, Directeur de Thèse

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*



Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2018-2019

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologique Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

CORPS	NOM-PRENO	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGLIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale  
**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale



## **Remerciements,**

### **A mon jury de thèse**

A Monsieur le Professeur Alexandre KRAINIK : Tu m'as fait l'immense honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse et de juger mon travail. Je te remercie pour ta bienveillance et je te remercie de m'avoir soutenue dans mes projets professionnels. Il est agréable de travailler dans ton service et à tes côtés.

A Madame le Docteur Sylvie GRAND : Merci de participer à mon jury de thèse et de juger ce travail. C'est une fierté de travailler à vos côtés. Je vous remercie de la qualité de vos enseignements, de votre implication, et de votre gentillesse.

A Monsieur le Professeur Christophe CHIQUET : Vous m'avez fait l'honneur de faire partie de mon jury et de juger ce travail de thèse, veuillez accepter mes remerciements respectueux.

A Monsieur le Docteur Félix RENARD, notre « machine learner » sans qui cette thèse n'aurait pas vue le jour. Je te remercie de participer à ce jury de thèse en médecine, et je te remercie d'avoir consacré du temps à m'expliquer certaines complexités du Machine Learning.

A Monsieur le Docteur René-Charles ROUCHY : Je te remercie d'avoir participé à mon jury de thèse en tant que CCA. J'ai énormément apprécié travailler avec toi et partager tous nos points de vue communs sur les sujets philosophiques de la vie. Merci pour ta motivation, tes conseils, ton humour. Je ne peux que te souhaiter d'être heureux pour le reste de ta vie professionnelle et personnelle.

A Monsieur le Docteur Arnaud ATTYE : Travailler à tes côtés aura été un honneur et un réel plaisir. J'espère que tu seras fier du travail accompli ensemble. Merci de la confiance que tu m'as accordée, de ta disponibilité, d'avoir répondu à mes innombrables questions. Merci pour ta bonne humeur, ton dynamisme, tes idées. Merci de partager tes connaissances, tes compétences, ta motivation. Je te souhaite tout le bonheur et la réussite possible.

A tous les radiologues ayant participé à ma formation au cours de ces dernières années.

A mes co-internes.

A l'équipe de recherche d'IRMage.

Aux manipulateurs, brancardiers, secrétaires et paramédicaux avec qui j'ai sympathisé pendant mon internat.

A mes amis, toujours là pour moi.

A ma famille bien aimée.

A l'homme de ma vie.



**FABERT Charlotte**

**UTILISATION DE L'APPRENTISSAGE DE VARIÉTÉ POUR LE  
DIAGNOSTIC MÉDICAL : APPLICATION AUX NEUROPATHIES  
OPTIQUES**

**RÉSUMÉ :**

L'imagerie par résonance magnétique pondérée en diffusion révèle le mouvement Brownien des molécules d'eau, qui peut être utilisé pour la reconstruction des faisceaux nerveux lors d'un post-traitement de tractographie. Des algorithmes d'apprentissage automatique (Machine Learning) ont récemment été proposés pour améliorer le processus de reconstruction de fibres. Cependant, le processus tractographique en tant que tel est chronophage en pratique clinique et dépend fortement de la modélisation du signal de diffusion.

Proposer une méthode d'apprentissage automatique non supervisée avec la capacité de reconstruire des structures anatomiques directement à partir de la distribution d'orientation des fibres nerveuses (FOD) permet de s'affranchir de la tractographie et d'explorer les variations du compartiment axonal lié à divers processus pathologiques touchant le compartiment intra-cellulaire le long des structures nerveuses encéphaliques ou neurosensorielles.

L'idée sous-jacente est de substituer l'analyse habituelle radiologique à l'aide de cartes scalaires, qui proposent une valeur numérique par voxel, par une carte statistique tenant compte de la complexité géométrique du signal de diffusion dans un voxel à travers un découpage des FOD en 100 coefficients d'amplitudes. Nous utiliserons des théories mathématiques appropriées pour imposer des propriétés physiquement dépendantes d'un espace non Euclidien, par approximation Riemannienne.

Nous avons appliqué cet algorithme sur les voies optiques antérieures humaines dans des conditions normales et pathologiques, afin de démontrer la faisabilité d'un diagnostic de neuropathie optique ischémique ou démyélinisante sur ces nouvelles méthodes d'analyse à la fois visuelle et quantitative.

**MOTS CLÉS :** Imagerie par résonance magnétique, Manifold, IRM, Diffusion, Tractographie, FOD, CSD, neuropathie optique

**FILIÈRE :** Médecine, spécialité Imagerie Médicale et Radiodiagnostic

# Table des matières

## Abréviations

### **1. APPROCHE ET DEVELOPPEMENT DE L'IMAGERIE IRM DE DIFFUSION**

- 1.1 Principes physiques des séquences de Diffusion
- 1.2 Modèles de tractographie : DTI et CSD
  - 1.2.1 DTI : Imagerie par Tenseur de Diffusion
  - 1.2.2 CSD : Déconvolution Sphérique Contrainte
- 1.3 Post-traitement des acquisitions de diffusion
  - 1.3.1 VBA : Voxel-Based Analysis
  - 1.3.2 Représentation tractographique
  - 1.3.3 Particularités de la représentation tractographique au niveau des nerfs optiques

### **2. INTRODUCTION AU MACHINE LEARNING**

- 2.1 Introduction au Machine Learning en imagerie médicale
  - 2.1.1 Fonctionnement du Machine Learning
  - 2.1.2 Différences entre Machine Learning supervisé et non supervisé
- 2.2 Deep Learning
  - 2.2.1 Fonctionnement du Deep Learning
  - 2.2.2 Notions physiques utilisées lors de l'application du Deep Learning à l'imagerie médicale
  - 2.2.3 Exemples d'application clinique du Deep Learning en Imagerie Médicale
  - 2.2.4 Limites du Deep Learning

### **3. UTILISATION DU MANIFOLD LEARNING ET APPLICATION EN IRM DE DIFFUSION**

- 3.1 L'espace de grande dimension
- 3.2 La réduction de dimensionnalité
  - 3.2.1 Différences entre réduction dimensionnelle linéaire et non linéaire
  - 3.2.2 Réduction de dimensionnalité de type linéaire : Analyse en composante principale
  - 3.2.3 Réduction de dimensionnalité de type non linéaire : Isomap
- 3.3 Manifold Learning : Application aux séquences de Diffusion
- 3.4 Rationnel de l'étude

## **4. ARTICLE SCIENTIFIQUE**

### 4.1 Introduction

### 4.2 Methods

#### 4.2.1 General

#### 4.2.2 Application to DWI synthetic data

#### 4.2.3 Application to DWI human data

##### 4.2.3.1 Population

##### 4.2.3.2 MRI parameters

##### 4.2.3.3 Pre-processing steps

#### 4.2.4 Manifold Learning statistical analysis

#### 4.2.5 Streamlines tractography as a reference for single-subject diagnosis

### 4.3 Results

#### 4.3.1 Healthy volunteers

#### 4.3.2 Patients

### 4.4 Discussion

#### 4.4.1 Why using a Manifold Learning technique to analyze DWI data?

#### 4.4.2 Why using a Manifold Learning technique to diagnose optic neuropathies?

## **5. REFERENCES**

## **6. CONCLUSION**

## ABREVIATIONS

<b>AFD</b>	:	Densité Apparente des Fibres
<b>CSD</b>	:	Déconvolution Sphérique Contrainte
<b>DWI</b>	:	Diffusion Weighted Images (images pondérées en Diffusion)
<b>DWT</b>	:	Discrete Wavelet Transform (transformée en ondelettes discrète)
<b>DTI</b>	:	Diffusion Tensor Imaging (Imagerie par Tenseur de Diffusion)
<b>FOD</b>	:	Distribution de l'Orientation des Fibres
<b>IA</b>	:	Intelligence Artificielle
<b>Isomap</b>	:	Isometric Feature Mapping
<b>MDS</b>	:	Multidimensional scaling (Positionnement multidimensionnel)
<b>NLDR</b>	:	Réduction Dimensionnelle Non Linéaire
<b>PCA</b>	:	Principal Component Analysis (Analyse en Composantes Principales)
<b>PDF</b>	:	Probability Density Function (Fonction de densité de probabilité)
<b>PMC</b>	:	Perceptron Multicouche
<b>RF</b>	:	Fonction de Réponse
<b>RSB</b>	:	Rapport signal sur bruit
<b>SH</b>	:	Harmoniques Sphériques
<b>VBA</b>	:	Voxel-Based Analysis (Analyse basée sur l'étude des voxels)

# 1. APPROCHE ET DEVELOPPEMENT DE L'IMAGERIE DE DIFFUSION

## 1.1 Principes physiques des séquences de diffusion

L'imagerie de diffusion (DWI) en IRM est basée sur l'étude de la diffusion des mouvements des molécules d'eau. La diffusion de ces molécules d'eau peut être libre (au sein de liquides non cloisonnés) ou restreinte (par l'environnement local tel que les membranes cellulaires). Cela correspond aux mouvements Browniens des molécules d'eau qui sont contraints par leur architecture locale et qui peuvent être utilisés comme données brutes afin de représenter des faisceaux de fibres avec une technique de post-traitement dite de tractographie. Plus précisément, si l'eau diffuse dans un milieu avec des barrières biologiques, la diffusion sera donc privilégiée dans certaines directions : cela s'appelle l'anisotropie. Au sein du système nerveux central comme des voies visuelles antérieures, la barrière principale est la gaine de myéline : les axones forment une barrière, empêchant une éventuelle diffusion perpendiculaire et la forçant à avoir une direction parallèle le long de l'orientation des fibres, lorsqu'il n'existe pas de croisement de fibres. De ce fait, la représentation obtenue in fine, aura une forme ellipsoïde, dont le grand axe sera dirigé selon l'orientation de la fibre étudiée. La représentation devient plus complexe et nécessite des modèles de tractographie plus développés lors des croisements de fibre ou de déformations de leur signal RMN lié à des processus pathologiques.

Lors de l'acquisition IRM, la séquence de diffusion doit couvrir le maximum de directions dans l'espace k de façon isotropique (appelée résolution angulaire) de façon à pouvoir faire secondairement une estimation mathématique.

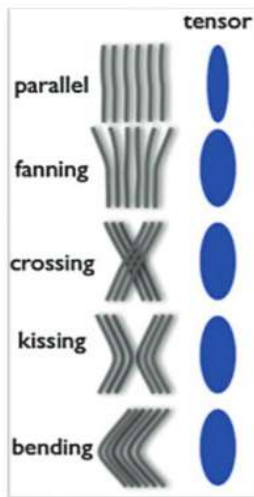


## **1.2 Modèles de d'estimation du signal de diffusion : DTI et CSD**

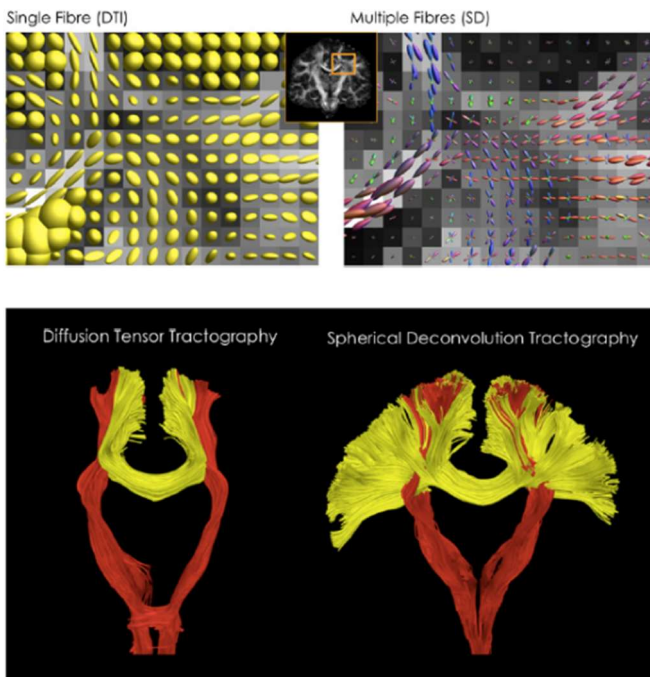
### **1.2.1 DTI : Imagerie par Tenseur de Diffusion : DTI**

Différents algorithmes de modélisation du signal de diffusion ont été mis en place. Le modèle initial, appelé DTI pour Diffusion Tensor Imaging permet de décrire la direction d'un faisceau de fibres par voxels en estimant la diffusion de l'eau sous la forme d'une matrice définie, symétrique, positive, dont la représentation géométrique correspond à une ellipsoïde qui coïncide avec la direction du faisceau de fibres nerveuses.

Cependant, ce modèle trouve rapidement ses limites dans les régions où les fibres de substance blanche se croisent (Figure 1). En effet, le DTI ne permet pas de représenter une forme géométrique complexe avec deux directions, ce qui limite son utilisation dans la substance blanche où 70 à 90% des voxels présentent au moins 2 populations de fibres de directions différentes. On obtient des formes complexes à plusieurs orientations de diffusion telles que les croisements de fibres nerveuses qui ne peuvent être modélisés correctement. Par conséquent, le résultat de la reconstruction des faisceaux de fibres par des algorithmes de tractographie basés sur le modèle DTI ne sont pas fiables. Pour surmonter ces limites, de nouvelles techniques sont désormais utilisées (Figure 2 et 3).

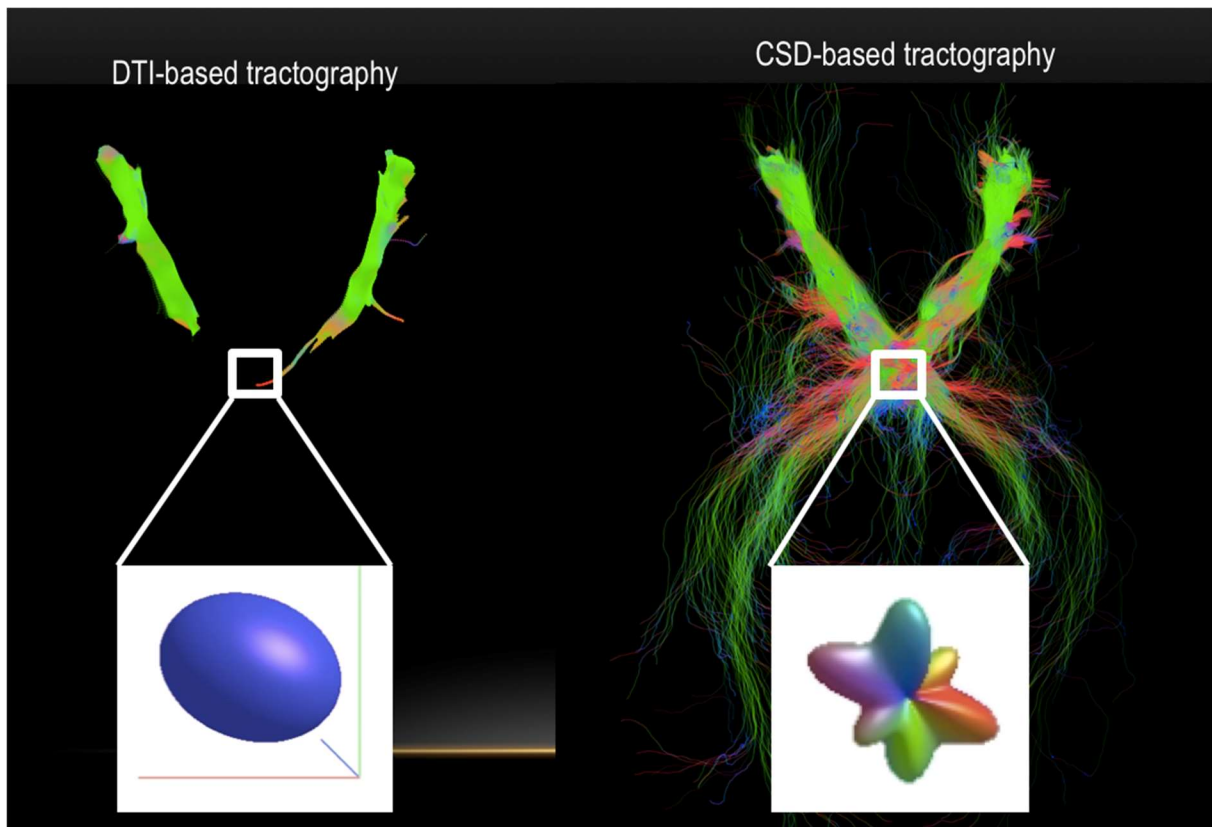


**Figure 1:** Jbabdi S, Johansen-Berg H. *Tractography: Where Do We Go from Here?* Brain Connect. 2011. Défaut de représentation de la géométrie des faisceaux de fibres lors de l'utilisation du modèle DTI. Les croisements de fibres nerveuses ou la complexité de leur trajet n'est pas modélisé de manière fiable par le modèle DTI d'un point de vue anatomique.



**Figure 2 :** Dell Acqua, Tournier, *NMR in Biomedicine 2018*. Représentation différente des croisements de fibres entre des

algorithmes de DTI et de CSD. Le DTI ne permet pas de représenter les croisements de fibres à la jonction du corps calleux et du faisceaux cortico-spinal, les fibres du corps calleux impactant moins le signal de diffusion que les fibres des faisceaux cortico-spinaux dans les voxels contenant les deux populations de fibres.



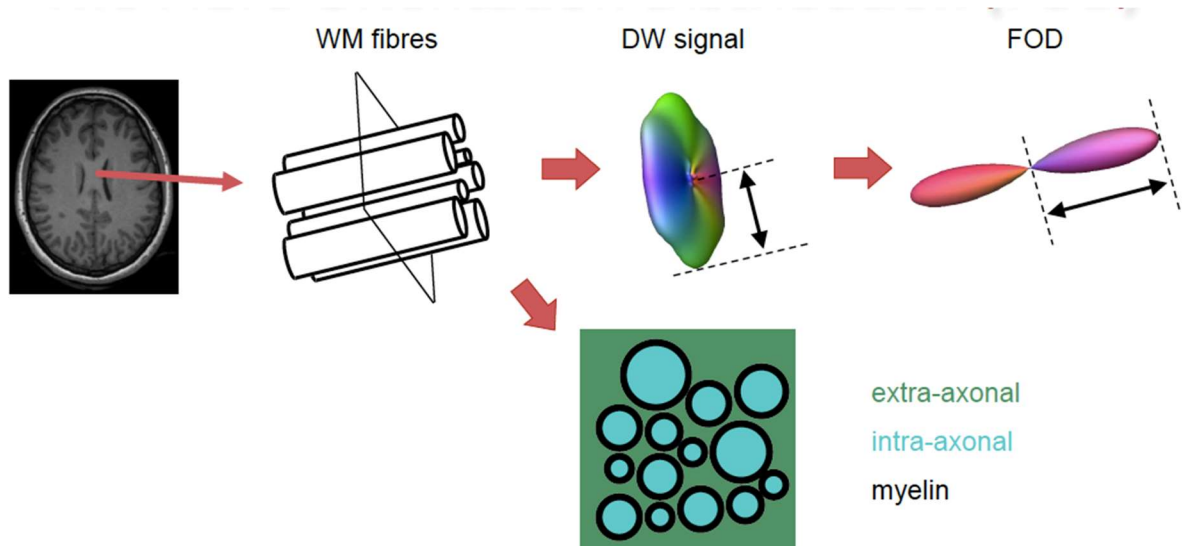
**Figure 3** : Exemple appliqué aux voies optiques antérieures, avec la modélisation du signal de diffusion dans un voxel du chiasma optique en DTI et en déconvolution sphérique contrainte.

### 1.2.2 Déconvolution Sphérique Contrainte : CSD

En utilisant une acquisition de diffusion à haute résolution angulaire (au moins 30 directions de diffusion), la déconvolution sphérique contrainte (CSD) est l'une des méthodes les plus étudiées afin de reconstruire la direction de l'orientation des fibres (FOD) (figure 3). Le signal de diffusion  $S(\theta, \phi)$  est modélisé par la convolution du FOD avec un noyau qui représente le signal de diffusion DW correspondant à une orientation de fibre unique. Le FOD est ainsi déconvolué du signal DW en utilisant ce noyau, modélisant la fonction de réponse (RF). Cela peut être exprimé comme la convolution par l'unité sphère de la RF, avec un FOD  $F(\theta, \phi)$ .

$$S(\theta, \phi) = F(\theta, \phi) * RF(\theta)$$

Ce modèle de diffusion suppose comme hypothèse principale qu'il existe des échanges entre les différents compartiments qui sont négligeables lors de la durée du gradient de diffusion (inférieur à 30 ms), et qu'il existe un signal RMN isotrope pour des tissus tels que le liquide céphalo-rachidien (LCR) ou la substance grise. La CSD permet d'estimer le coefficient de densité apparente des fibres (AFD), qui correspond à une valeur scalaire en lien avec le volume du compartiment intra-axonal le long d'un faisceau de fibre. L'AFD, qui correspond mathématiquement à l'intégral des lobes d'harmoniques sphériques, a pour avantage d'être proportionnel au volume intra-axonal des axones alignés dans une direction donnée, sous certaines conditions telles que la valeur du facteur b de la séquence de diffusion, le diamètre des axones, la normalisation globale du signal, la fonction de réponse moyennée à l'échelle de groupe. La valeur d'AFD total représente la somme des AFD de toutes les populations de fibres d'un voxel. Avec l'ensemble de ces données, extraire les FOD des fibres nerveuses du système nerveux central, aiderait à mieux caractériser les lésions neuronales en estimant la modification de l'orientation des fibres et leur fraction de volume directement (figure 4).



*Raffelt, Tournier, et al., NeuroImage 59: 3976-3994 (2012)*

**Figure 4 :** *Raffelt, Tournier, et al. NeuroImage, 2012.* Le faisceau de fibres est représenté par le signal de diffusion, dont l'épaisseur apparaît de même taille que celle du FOD, représenté par une double ellipse. L'avantage d'étudier le FOD est que sa représentation sera modélisée dans la même direction que le trajet des fibres nerveuses, en plus d'avoir une longueur proportionnelle à leur taille. La représentation géométrique du signal de diffusion ne sera pas équivalente selon la valeur du facteur  $b$  choisie. Pour être le plus spécifique du milieu intra-cellulaire, des valeurs de  $b$  élevées devront être atteintes nécessitant des champs magnétiques élevées et de long temps d'acquisition. Un facteur  $b=3000 \text{ s/mm}^2$  permettrait théoriquement d'avoir une représentation pure du milieu intra-cellulaire. Cependant, une valeur aussi élevée en pratique clinique entraîne une perte de signal trop grande et augmente les artéfacts, notamment au niveau des voies optiques antérieures. Une valeur  $b$  de 1000 reste un compromis satisfaisant, même s'il existe une association de l'influence entre les milieux intra, extracellulaire et la myéline, le compartiment intra-cellulaire reste prépondérant.

### 1.3 Post-traitement des acquisitions de l'IRM de diffusion

Deux approches de post-traitement font référence pour l'extraction quantitative d'informations venant des différentes régions anatomiques : L'analyse basée sur l'étude des voxels (Voxel-based analysis VBA) et la représentation tractographique des faisceaux de fibres.

### 1.3.1 VBA : Voxel-based analysis

La VBA est une technique d'analyse d'images permettant de réaliser des tests statistiques au sein et entre des groupes de sujets, avec la capacité de localiser les différences ou les corrélations entre les différents groupes, sans aucune hypothèse spatiale préalable. La VBA permet de comparer voxels à voxels des groupes d'images afin de déterminer si les données sont significativement différentes d'un point de vue statistique.

Le problème majeur de ce type d'analyse est le nombre de voxels à étudier (Environ 900.000 pour le cerveau entier sur une acquisition de 2 mm isotropique) limitant la faisabilité des analyses statistiques et augmentant le risque de conclure à tort à un résultat concordant.

La VBA permet une analyse de chaque voxel acquis, de manière indépendante. L'avantage est de faire une analyse qui utilise des outils statistiques classiques. Néanmoins, il est impossible de réaliser une analyse globale et de mettre en avant une corrélation de l'ensemble des voxels étant donné qu'ils sont analysés séparément les uns des autres. Une parade courante consiste à regrouper les voxels par région d'intérêt (ROI) comme à l'échelle du nerf optique, permettant d'avoir un ensemble de voxels dont la représentation sera plus robuste et reproductible lors du recalage.

L'étape suivante réalisée lors de ce post-traitement est un recalage ou « normalisation spatiale ». L'algorithme permet de recaler l'ensemble des images au sein d'un template ou espace commun dans le but que chaque voxel correspondent à la même région anatomique. Cette étape permet de s'assurer, jusqu'à un certain degré de précision, que pour l'ensemble de la population, les voxels comparés correspondent entre eux. Il s'agit d'une correction compensant les différences de tailles, de formes cérébrales et de placement dans la machine IRM.

Cette étape est suivie d'un filtrage des données, généralement par un filtre gaussien isotrope. Ce filtrage permet de corriger certaines erreurs de recalage, d'améliorer le rapport signal sur bruit et également de prendre en compte des informations du voisinage.

Si nous émettons l'hypothèse qu'une structure nerveuse dédiée est susceptible d'être affectée par la variation de densité de fibres sur toute sa longueur, l'utilisation de l'approche VBA classique n'est pas suffisante en elle-même et nécessite un processus tractographique préalable ou un contourage manuel des nerfs optiques se référant à la radio-anatomie connue.

### **1.3.2 Représentation tractographique**

Le post-traitement des images de tractographie se fait généralement en trois étapes : l'estimation de l'orientation des fibres (FOD), l'application d'un algorithme de tracking approprié et l'extraction des informations de manière quantitative. La fiabilité des représentations tractographiques dépend de ces étapes.

D'autre part, les méthodes de tractographie basées sur l'estimation des FOD sont susceptibles de commettre des erreurs courantes telles que la représentation de fibres invalides, en limite de région anatomiques, et ne correspondant pas à la réalité. La principale limite des algorithmes probabilistes est en effet le nombre de faux positifs.

Qui plus est, la représentation tractographique réalisée sur l'ensemble de l'encéphale implique généralement des algorithmes complexes et long à calculer en termes de traitement informatique entraînant des difficultés pour une utilisation quotidienne en pratique clinique.

### **1.3.3 Particularités de la représentation tractographique au niveau des nerfs optiques**

Bien que la tractographie soit souvent utilisée pour étudier l'anatomie et la connexion des fibres nerveuses du cerveau, son application aux nerfs optiques présente des difficultés particulières en raison des facteurs suivants :

1/ L'utilisation d'algorithmes probabilistes (bien que plus fiables que les algorithmes déterministes) ont tendance à surestimer la taille du nerf optique. La nécessité de définir les paramètres de tracking pour chaque session (comprenant les régions d'inclusion/d'exclusion, l'angle de courbure et le seuil d'amplitude de la FOD pour lancer le processus d'analyse) s'est avéré être une cause majeure de variabilité inter-sujets pour la tractographie.

2/ Les nerfs optiques traversent un environnement anatomique complexe, sensible aux artefacts de susceptibilité magnétique et de mouvements. L'utilisation d'outils de traitement robustes pour gérer ces artefacts augmente la qualité des données de DWI, mais une perte du rapport signal sur bruit (RSB) au niveau local peut théoriquement conduire à une estimation erronée de la forme et de l'orientation du FOD. Les artefacts de susceptibilité au niveau des interfaces air / os peuvent produire des fausses représentations de FOD.



## 2. INTRODUCTION AU MACHINE LEARNING

### 2.1 Introduction au Machine Learning en imagerie médicale

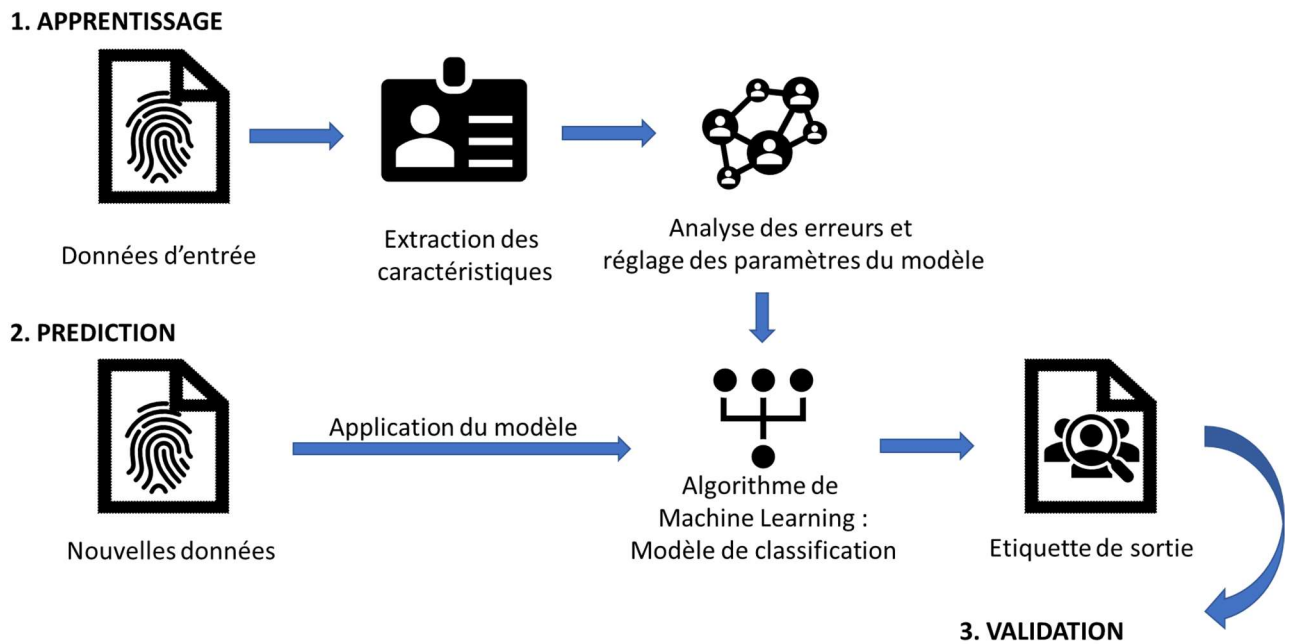
#### 2.1.1 Fonctionnement du Machine Learning

L'intelligence artificielle (IA) désigne au sens large une science visant à imiter les capacités humaines. Le Machine Learning ou apprentissage automatique est un sous ensemble de l'IA, basé sur des algorithmes statistiques permettant aux ordinateurs d'obtenir une capacité d'apprentissage automatique. Ces algorithmes permettent aux systèmes informatiques d'adapter leurs analyses et leurs habiletés de réponse en se basant sur des décompositions d'informations provenant d'une large base de données.

Le Machine Learning comporte différentes étapes à prendre en compte et à effectuer afin d'arriver à un résultat final optimal (figure 5).

Pour tous les sous-types de Machine Learning, la première étape consiste à acquérir des données. En effet, les algorithmes ont besoin de données d'entrées pertinentes et suffisantes en termes de quantité. Ensuite, certains algorithmes nécessitent que les données soient préparées et nettoyées : Il arrive parfois que la donnée brute recueillie initialement ne soit pas assez fiable, ou contiennent du bruit comme cela peut être le cas lors de données d'imagerie. Un opérateur va donc optimiser les données pour que l'algorithme puisse la traiter correctement et / ou plus rapidement.

Le modèle de Machine Learning va ensuite être sélectionné et adapté au type d'utilisation souhaitée et va passer par une étape d'évaluation. Il s'agit d'entraîner et de valider l'algorithme de Machine Learning sur un nouveau jeu de données afin de vérifier la pertinence du modèle. Enfin, la dernière étape sera la phase de mise en production.



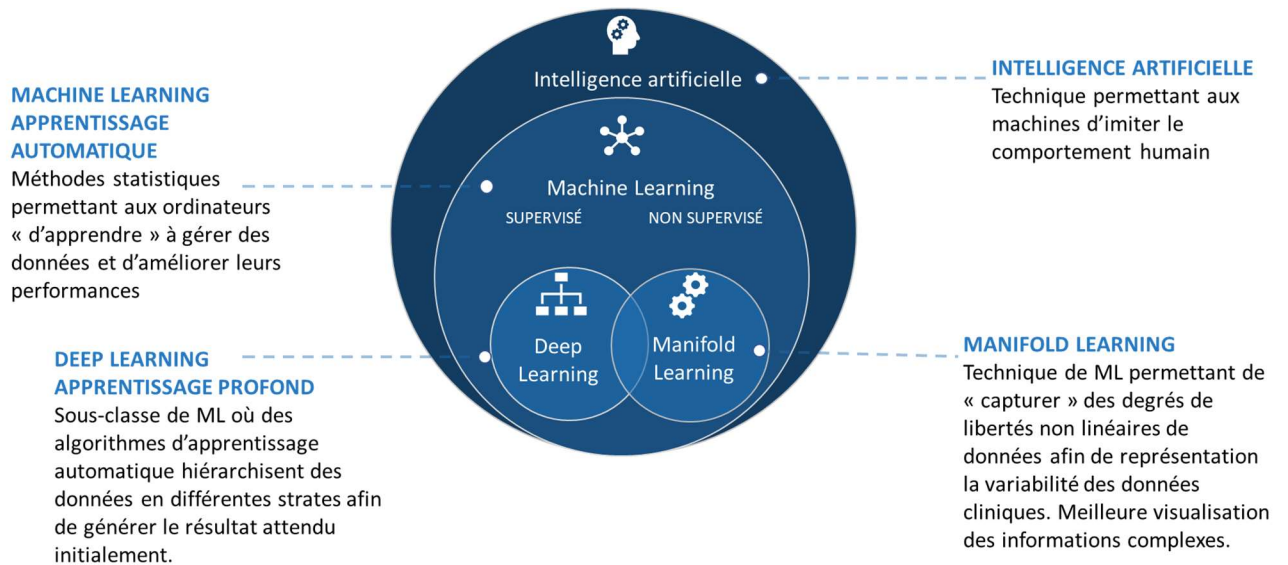
**Figure 5** : Simplification résumée de la mise en place du fonctionnement du Machine Learning.

### 2.1.2 Différences entre Machine Learning supervisé et non supervisé

Il faut savoir que les algorithmes d'Apprentissage Automatique peuvent être catégorisés en fonction du mode d'apprentissage utilisé (Figure 6) :

- L'apprentissage peut être supervisé : Ce modèle d'apprentissage est déterminé à partir de données d'entrées, connues, étiquetées. On utilise donc un modèle préalablement établi dans le but de prédire l'étiquette de nouvelles données. Le sous-type de Machine Learning le plus fréquent d'apprentissage supervisé est le Deep Learning.
- L'apprentissage peut être non supervisé : On ne dispose ni d'étiquette ni d'analyse initiale pour exemple. L'algorithme doit découvrir par lui-même la structure des données, selon les informations fournies, pour les classer en groupes. La similarité des données est généralement calculée en fonction des distances entre paires

d'échantillons au sein de leur espace. Le Manifold Learning est un sous-type de Machine Learning de type non supervisé.



**Figure 6 :** Diagramme de Venn adapté représentant schématiquement la hiérarchisation entre Intelligence artificielle, Machine Learning, Deep Learning et Manifold Learning.

Le Deep Learning reste un modèle d'apprentissage profond supervisé qui peut éventuellement être utilisé de manière non supervisée. De manière schématique, les algorithmes supervisés permettent d'attribuer un label à une donnée : il s'agit de techniques de classification ou de régression. Les algorithmes non supervisés permettent de mettre en évidence et de trouver une structure au sein des données. Cela permet de regrouper des données similaires par exemple, en faisant du clustering ou de représenter la répartition des données avec le manifold.

## 2.2 Deep Learning

### 2.2.1 Fonctionnement du Deep Learning

Le sous-type le plus connu de Machine Learning supervisé est le Deep Learning ou apprentissage profond. C'est un type d'apprentissage, généralement supervisé, où l'algorithme apprend une composition de caractéristiques différentes qui sont réorganisées et hiérarchisées jusqu'à la dimension ou fonction finale qui était supervisée initialement. Le but est de prédire une étiquette de classe, qui est un choix possible parmi une liste prédéfinie de possibilités.

En effet, après l'acquisition des données initiales et leur préparation – étape commune aux différents types de Machine Learning -, l'algorithme va ensuite effectuer l'étape d'évaluation. A ce stade-là, il va évaluer un nouveau jeu de données, différentes de celles analysées en premier. Une vérification est nécessaire pour s'assurer que le modèle ne fasse pas de sur-apprentissage, correspondant à une analyse statistique erronée, dans le but final que le modèle soit généralisable. Ensuite, l'algorithme de Deep Learning va mettre en place une phase de déploiement ou de prédiction : le modèle informatique va être utilisé dans le but de faire des prédictions et, en utilisant de nouvelles données d'entrée, s'entraîner et s'améliorer au cours du temps dans le but de prédire et d'analyser les informations traitées.

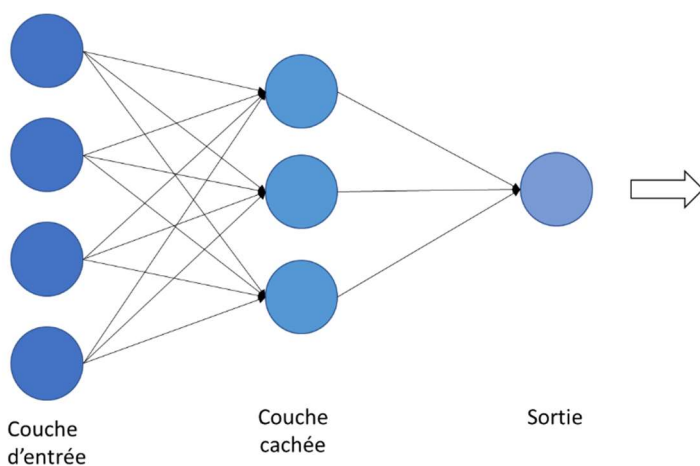
Ce modèle d'apprentissage automatique a été conçu dans le but d'obtenir un algorithme fonctionnant sur un principe superposable à un réseau de neurones. Les réseaux de neurones sont des systèmes complexes capables d'apprendre et mettent en œuvre le principe d'induction correspondant à un apprentissage par expérience. Grâce à leur capacité de classification et de généralisation, les réseaux neuronaux sont généralement utilisés dans des problèmes de nature statistiques, tels que la classification automatique ou la prise de décision

avec une efficacité certaine pour extraire les composantes discriminantes à partir de fichiers images.

Pour pouvoir être utilisé, un réseau de neurones doit posséder des entrées (correspondant aux variables étudiées dans le monde externe), des sorties (qui constituent les prévisions, ou signaux de contrôle) et des neurones cachés qui vont jouer un rôle interne au sein du réseau, permettant d'assurer la représentation de fonctions d'activations non linéaires. Il est nécessaire que les neurones d'entrée, les neurones cachés et les neurones de sortie soient connectés. Tout comme la plupart des modèles statistiques, les réseaux de neurones sont en mesure d'effectuer différentes catégories de tâches, notamment de la régression et de la classification. Les tâches de régression visent à mettre en relation un certain nombre de variables d'entrée  $x$  avec un ensemble de résultats continus  $t$  (les variables cibles). Par opposition, les tâches de classification visent à affecter des observations aux classes d'une variable cible catégorielle en fonction d'un ensemble de valeurs d'entrée.

Les Réseaux de Neurones Perceptron Multicouches (PMC) constituent l'architecture la plus fréquemment utilisée actuellement dans les réseaux de neurones. On considère une couche d'entrée qui correspond aux variables d'entrée, une couche de sortie, et un certain nombre de couches intermédiaires. Les entrées arrivent aux neurones par l'intermédiaire d'une connexion avec une certaine force, connue sous le nom de *poids*. Un neurone ne va émettre une impulsion que si le signal transmis dépasse un certain seuil appelé *seuil de déclenchement*. Le réseau peut donc s'interpréter simplement comme un modèle entrée-sortie, les poids et les seuils étant les paramètres libres ou ajustables du modèle. Ces réseaux sont en mesure de modéliser des fonctions même très complexes, où le nombre de couches et le nombre d'unités dans chaque couche va déterminer la complexité de la fonction. Dans ce type de modèle, un

paramètre important à prendre en compte sont les coefficients synaptiques qui déterminent l'évolution du réseau en fonction des informations d'entrée. En d'autres termes, il existe des cascades de filtres décomposant de manière progressive les infiltrations depuis les fonctionnalités de départ. Cette hiérarchisation et décomposition en différentes strates permet de calculer et de faire converger les données d'entrée vers une valeur finale assurant une classification optimale (figure 7).



**Figure 7 :** Représentation simplifiée d'un réseau de neurones interagissant entre eux. Les coefficients synaptiques dépendent des données d'entrées et une analyse est réalisée afin de donner une valeur finale unique et optimale.

## 2.2.2 Notions physiques utilisées lors de l'application du Deep Learning à l'imagerie

### médicale

Comme nous venons de le voir, les algorithmes de Deep Learning permettent de décomposer en différentes couches de caractéristiques les données d'entrée enfin d'obtenir une sortie unique. Dans le traitement d'image, le principe va être le même, sachant que la donnée d'entrée sera un signal numérique, et que ce signal sera analysé et décomposés en différentes strates.

Le principe physique permettant cette hiérarchisation de données est basé sur l'analyse des ondelettes. Les techniques développées par la théorie des ondelettes sont essentiellement des transformations, lorsqu'elles sont appliquées au signal, produisent une représentation à deux paramètres : temps et échelle, où l'échelle permet de définir une nouvelle notion de caractéristique « fréquentielle » dépendante du temps.

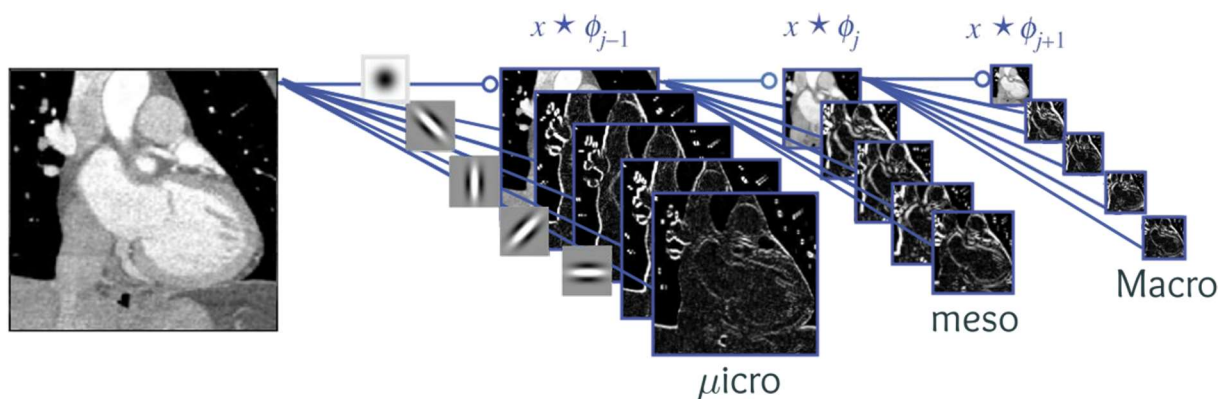
La transformée en ondelettes est similaire au fonctionnement de la transformée de Fourier. La transformée de Fourier permet de décomposer le signal en sinus et cosinus, contrairement à la transformée en ondelettes qui utilise des fonctions localisées à la fois dans l'espace réel et dans l'espace de Fourier.

De manière générale, la transformée en ondelettes peut être exprimée avec l'équation suivante:

$$F(a, b) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x) \psi_{(a,b)}^*(x) dx$$

où le symbole \* désigne le conjugué complexe et  $\psi$  est une fonction donnée. Cette fonction peut être choisie arbitrairement à condition qu'elle obéisse à certaines règles.

La transformée en ondelettes discrète (DWT discrete Wavelet Transform) décompose le signal en un ensemble d'ondelettes orthogonales. Ainsi, le signal est décomposé en un nombre égal ou inférieur de coefficients du spectre d'ondelettes que le nombre de points donnés du signal. En d'autres termes, l'utilisation de cette transformation en imagerie, et notamment lors de l'analyse en apprentissage profond d'une image donnée, permet de décomposer une image en une myriade de « sous-échantillonnages » correspondant à des images de résolution inférieure. Ce modèle mathématique est également utilisé dans la compression d'images.



**Figure 8 :** Cours de Jean Feydey, Ecole Normale Supérieure. L'image d'entrée correspondant à une coupe scanographique d'un cœur est représenté à droite. A chaque « sous-échantillonnage » réalisé, l'algorithme calcule des entités passe-bas et passe-haut qui permettent de décomposer l'image et d'obtenir des cartographies de toutes les caractéristiques de l'image selon différents niveaux de résolutions : macro, meso et microscopique, à l'image des poupées russes.

Cette représentation en pyramide correspond à une représentation de signal multi-échelle dans lequel un signal ou une image est soumis à un lissage et à un sous-échantillonnage répété. Il existe deux principaux types permettant la représentation pyramidale : les passe-bas et les passe-bandes.

Une pyramide passe-bas, correspondant aux premiers coefficients d'ondelettes, permet de lisser l'image à l'aide d'un filtre approprié, puis sous-échantillonne l'image lissée, généralement par un facteur de 2 le long de chaque direction des coordonnées. L'image résultante est ensuite soumise à la même procédure et le cycle est répété plusieurs fois. Chaque cycle de ce processus produit une image plus petite avec un lissage accru, mais avec une densité d'échantillonnage spatiale réduite (c'est-à-dire une résolution d'image réduite). Si elle est illustrée graphiquement, l'intégralité de la représentation multi-échelles ressemblera à une pyramide, avec l'image d'origine en bas et la plus petite image résultante de chaque cycle empilé les unes sur les autres.



Une pyramide passe-bande est créée en formant la différence entre les images situées aux niveaux adjacents dans la pyramide et en effectuant une sorte d'interpolation d'image entre les niveaux de résolution adjacents, afin de permettre le calcul des différences par pixel.

### **2.2.3 Exemples d'application clinique du Deep Learning en Imagerie Médicale**

D'un point de vue plus concret, le Deep Learning commence déjà à être utilisé dans la vie de tous les jours, et plus particulièrement en imagerie médicale. L'intelligence artificielle ne peut pas remplacer un médecin radiologue, mais certains algorithmes peuvent apporter une aide et améliorer la pertinence des décisions cliniques.

La détection assistée par ordinateur correspond à la première application clinique de l'intelligence artificielle en radiologie et est utilisée dans de nombreuses applications telles que la détections de divers cancers (poumon, colon, sein, prostate). L'interprétation d'image a été mise au point dans le but d'aider à la détection de certaines lésions, de réaliser des classifications et des segmentations d'organes de manière automatique ou semi-automatique et d'évaluer la réponse à certains traitement (comme l'évaluation du score RECIST). D'autres exemples de l'utilisation de l'intelligence artificielle en radiologie, qui se développe pour une pratique quotidienne, sont l'apprentissage automatique de l'âge osseux en radiopédiatrie, l'interprétation automatique de radiographies pulmonaires ou la caractérisation de lésions hépatiques en échographie ou au scanner, parmi de nombreuses autres applications en cours d'étude.

En neuroradiologie, de nombreux algorithmes sont en cours de développement. Pour en citer quelques-uns, des modèles d'intelligence artificielle ont été mis en place dans le but d'évaluer

la performance des séquences IRM pour la détection de lésions de sclérose en plaque. D'autres modèles ont permis de réaliser une classification du degré de gliomes sur la base d'images IRM. Certains travaux se concentrent sur des outils d'aide au diagnostic dans la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux.

Concernant notre étude, certains algorithmes de Deep Learning ont été proposés pour classifier ou représenter les faisceaux de fibres en alternative aux méthodes de tractographie traditionnelle afin de remédier à certaines de leurs faiblesses. Des algorithmes de Machine Learning ont montré des reconstructions prometteuses d'une plus grande étendue spatiale de faisceaux nerveux de substance blanche, des reconstructions présentant moins de faux positifs, et une augmentation de la fiabilité vis-à-vis des biais de position et de forme par rapport aux techniques tractographiques actuelles. Descoteaux et al. ont fait le point en 2019 sur l'utilisation du Machine Learning et de son utilité lors des représentations de faisceaux de fibres. Divers méthodes peuvent être mises au points telles que la « Théorie des forêts aléatoires » (Neher et al.) ou « Le perceptron multi-couche » (Jorgens et al, Wegmayr et al.).

#### **2.2.4 Les limites du Deep Learning**

Les réseaux de neurones sont des modèles à la pointe du progrès dans de nombreuses applications d'apprentissage automatique. Un de leurs principaux avantages est qu'ils sont capables de capturer des informations contenues dans de vastes quantités de données et de construire des modèles incroyablement complexes. Cependant, ces avantages conduisent aux inconvénients : le Deep Learning présente plusieurs limites dans l'utilisation de tous les jours, notamment en imagerie médicale.

Les réseaux de neurones, et en particulier ceux qui sont larges et puissants, demandent souvent un temps long pour l'entraînement. De plus, les réseaux de neurones artificiels doivent se baser sur des cas réels comme exemples initiaux pour baser leur apprentissage en grande quantité afin de finaliser un modèle capable ensuite de faire du diagnostic individuel. Il s'agit d'un facteur limitant en raison de la rareté de certaines maladies, si peu de données « patients » sont disponibles, ou quand, lors d'études multicentriques, l'utilisation de machines différentes à l'acquisition ont un impact sur le rendu visuel des images médicales. Le principe du Deep Learning étant d'extraire des motifs visuels pertinents (« pattern ») pour faire de l'analyse qualitative essentiellement, ce type d'algorithme apparaît moins pertinent lorsque l'on a des données quantitatives à l'échelle de groupe (analyses d'épaisseur corticale par exemple) ou du voxel (Fingerprint, IRM multi-paramétrique...) qui constituent une part importante de la radiologie moderne.

De plus, la quantité seule ne suffit pas : la qualité et la diversité des données initiales fournies par l'être humain sont également des paramètres à prendre en compte pour avoir une fiabilité de réponse, notamment en imagerie médicale.

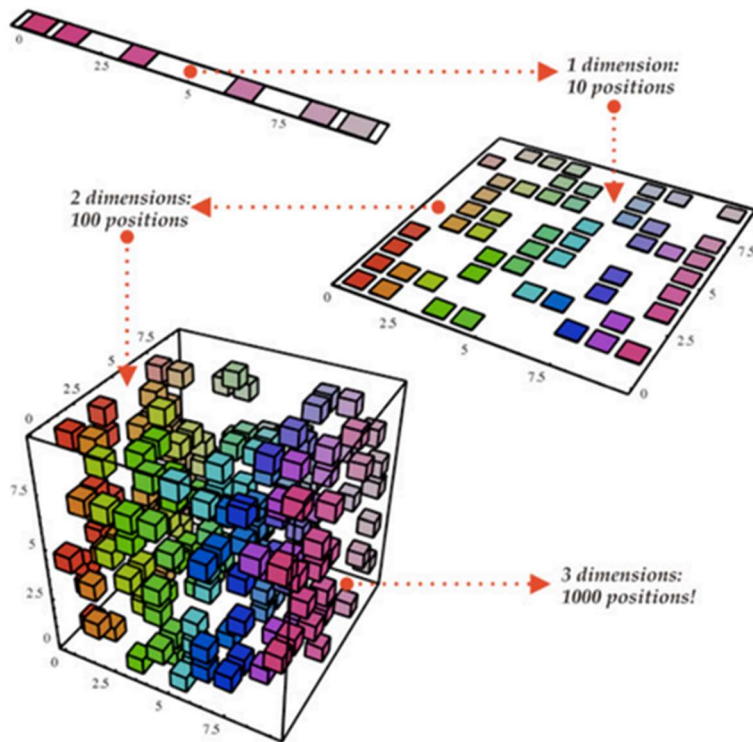
### **3. UTILISATION DU MANIFOLD LEARNING ET APPLICATIONS EN IRM DE DIFFUSION**

Contrairement au Deep Learning, le Manifold Learning est un type de Machine Learning « non supervisé ».

Le concept de Manifold est fondamental dans de nombreux domaines tels que la géométrie et les mathématiques. Les algorithmes de Manifold Learning visent à représenter des données complexes au sein d'un espace plus restreint, tout en préservant la topologie et la distance initiale entre chaque caractéristique dans l'espace de départ.

#### **3.1 L'espace de grande dimension**

L'espace de grande dimension correspond aux données dont la représentation nécessite plus de deux ou trois dimensions. Le nombre de variables à étudier va augmenter de façon exponentielle (Figure 9). En médecine, sur une imagerie IRM pondérée T1, on extrait généralement 70 à 80 régions d'intérêt pour étudier le cortex.



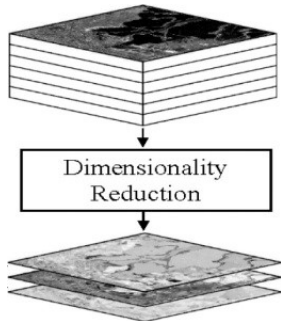
**Figure 9 :** *Turing Finance, Dimensionality reduction techniques.* Un espace mono-dimensionnel sera facilement étudié de façon statistique mais en ajoutant progressivement des dimensions, le nombre de caractéristiques de l'espace augmente exponentiellement, rendant inopérantes les méthodes statistiques classiques de type analyse multivariée.

Cette notion de grande dimension de données pose un ensemble de problèmes lors de l'application d'analyses statistiques classiques, que l'on résume sous le terme de « fléau ou malédiction de la dimension ». Le fléau de dimension regroupe l'ensemble des difficultés posées par les espaces de grande dimension, et survient lorsque le nombre de caractéristiques à étudier est proche du nombre d'échantillons. Cela englobe les problèmes numériques, d'interférence ou de biais des estimateurs.

Afin de contourner ses problèmes, certaines approches sont mises au point : la réduction de dimension, la régularisation et l'usage de modèles parcimonieux.

### 3.2 La réduction de dimensionalité

La réduction de dimension est certainement l'approche la plus utilisée en pratique courante mais présente le désavantage d'engendrer une perte d'informations qu'il s'agit de limiter. La réduction dimensionnelle permet de convertir chaque donnée initiale en un ensemble de fonctionnalités avant de pouvoir être analysé. En particulier, dans le domaine de l'imagerie médicale, il est nécessaire de convertir les images en une forme utilisable par les algorithmes d'apprentissage automatique appelée « extraction de caractéristiques ». Outre la simplification des données initiales, la réduction de la dimensionnalité permet une meilleure représentation au sein de l'espace géométrique (figure 10).

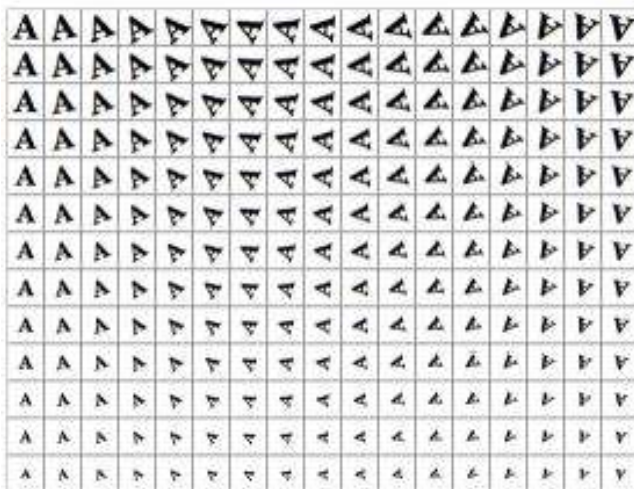


**Figure 10** : Shen-En Qian, SPIE, 2011. La réduction dimensionnelle permet d'extraire les caractéristiques des données afin de réaliser une simplification mathématique au sein de l'espace de grande dimension initial qui pourra être analysé plus rapidement et de manière optimale.

La réduction de dimension peut être de deux types différents : linéaire ou non linéaire.

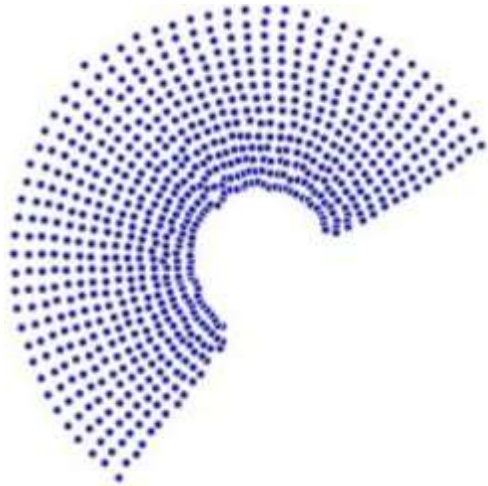
### 3.2.1 Différences entre réduction dimensionnelle linéaire et non linéaire

Afin de visualiser de manière concrète les différences entre réduction dimensionnelle linéaire et non linéaire, prenons pour exemple un ensemble de données contenant différentes représentations de la lettre « A » (Figure 11), qui a été représentée selon des tailles et des rotations différentes. Chaque image a 32x32 pixels et peut être représentée sous la forme de vecteurs de 1024 pixels. Ici, la dimensionnalité intrinsèque est de deux : il existe deux variables qui sont la rotation et la taille. Les informations sur la forme de la lettre A ne font pas partie des variables intrinsèques étant donné que l'apparence de la lettre est la même dans tous les cas.



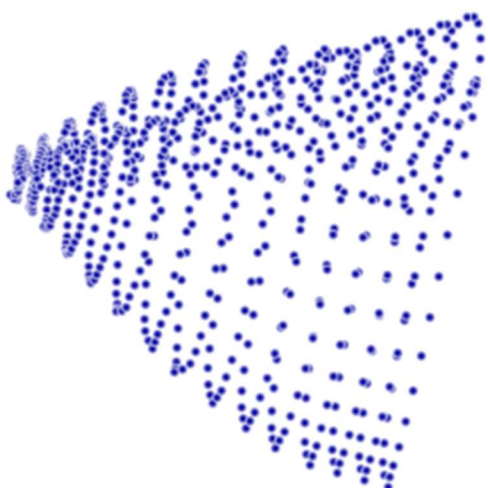
**Figure 11** : From Wikipedia, the free encyclopedia. Ensemble de données de « grande dimension » représentées par la lettre A qui évolue en fonction de deux paramètres : taille et rotation

La réduction de dimensionnalité non linéaire supprime les informations corrélées (la lettre 'A') et récupère uniquement les informations variables : rotation et échelle (Figure 12). On obtient une représentation de la dimension d'origine en un espace de deux dimensions seulement.



**Figure 12** : *From Wikipedia, the free encyclopedia.* Représentation du jeu de données de « grande dimension » après utilisation d'un algorithme NLDR. Seules les deux variables sont prises en compte.

Par opposition, l'analyse linéaire de type analyse en composantes principales (ACP) utilisé également pour réduire ce même ensemble de données en deux dimensions, obtiendra des valeurs moins bien organisées (Figure 13).



**Figure 13** : *From Wikipedia, the free encyclopedia.* Représentation du jeu de données de « grande dimension » après utilisation d'un algorithme de réduction linéaire de type PCA. Certaines informations corrélées initiales peuvent encore être prise en compte dans ce type d'algorithme, rendant une représentation non fiable.



D'un point de vue scientifique et mathématique, la plupart des phénomènes et des actions évoluent de manière imprédictible et sont variables dans le temps. L'approche non linéaire est donc une approche beaucoup plus fidèle de la réalité.

### **3.2.2 Réduction de dimensionnalité de type linéaire : Analyse en composante principale**

L'analyse en composantes principales (PCA ou ACP) est une méthode statistique multivariée consistant à transformer des variables dites « corrélées » (reliées entre elles) en de nouvelles variables linéairement non associées, au sein d'un espace géométrique Euclidien. Ces nouvelles données sont appelées « composantes principales ».

L'une des limites de l'ACP est qu'elle requiert des ensembles de données homogènes. Cependant, comme pour le domaine de l'imagerie médicale, il est fréquent de travailler sur des données non homogènes, variables. Il peut s'agir de données quantitatives, qualitatives ou même des données évoluant dans le temps dont on ne connaît pas à l'avance quelles sont celles qui exercent une influence sur les variables d'intérêt.

La réduction de dimensionnalité de type linéaire ne reflète pas de manière générale la réalité, beaucoup plus complexe et entraîne un défaut de visibilité et d'interprétation.

### 3.2.2 Réduction de dimensionnalité de type non linéaire : exemple de l'algorithme

#### Isomap

L'espace de Manifold pourrait être estimé approximativement en utilisant la distance Euclidienne entre deux points initiaux, mais cette estimation ne serait pas suffisamment robuste lors des translations ou de la mise à l'échelle. L'algorithme d'Isomap (Isometric Feature Mapping) a été conçu dans le but de surmonter cette limitation, contrairement à l'ACP.

Isomap est l'algorithme que nous avons utilisé dans notre étude afin de réduire l'espace de grande dimension représenté par les FOD obtenus à partir de l'imagerie de diffusion.

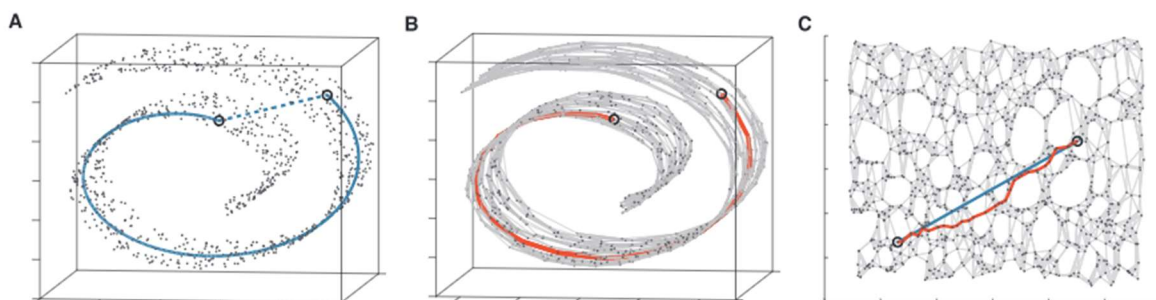
Pour mieux comprendre, l'application de l'algorithme d'Isomap peut être divisé en trois étapes (Figure 14) :

- Localement la distance entre deux FOD peut être considérée comme linéaire (sachant que la structure des données est globalement non linéaire). Il s'agit de calculer la distance entre les N plus proches voisins afin de capturer ces distances locales. Par exemple, estimation de la distance entre la structure géométrique d'une FOD aléatoire de la tête du nerf optique droit d'un témoin avec celle d'un voxel voisin spatialement chez le même témoin.
- La seconde étape va permettre de regrouper et d'ajuster l'ensemble de ces distances locales afin de calculer et d'estimer la distance globale entre chaque point. La distance globale prend en compte la géométrie non linéaire des données. Ces données sont représentées sous la forme d'un graphe prenant en compte ces distances ainsi que les calculs réalisés des nouvelles distances géodésiques entre chaque paire d'observation basée sur l'algorithme de Dijkstra. Cet algorithme

permet donc de trouver le chemin le plus court entre les différents points d'un graphe.

- Une fois que les distances réelles ont été obtenues, la dernière étape est d'utiliser l'algorithme de positionnement multidimensionnel (MDS ou « Multidimensional scaling »). Celui-ci permet de représenter ces distances géodésiques à l'aide de coordonnées au sein de l'espace réduit attendu. Les points les plus distants seront donc représentés avec des coordonnées éloignées, les points proches auront des coordonnées proches.

En somme, l'espace de grande dimension (c'est-à-dire la structure géométrique représentant le FOD) est projeté sur un espace réduit avec le respect de sa structure initiale.

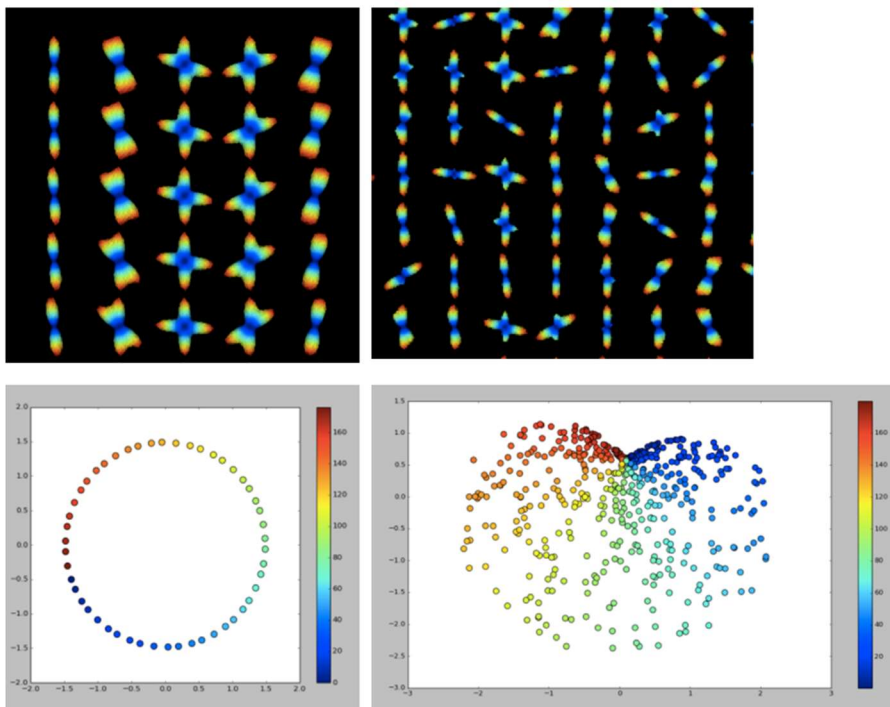


**Figure 14 :** Tenenbaum, Sciences, 2000. A/ Deux points qui sont proches l'un de l'autre dans l'espace Euclidien au sein de cette représentation de données de type Swiss Roll par exemple, peuvent ne pas refléter la distance géodésique qu'il existe entre ces deux points. B/ Une représentation graphique est reconstruite avec chaque point de tel sorte qu'il y ait  $n$  voisins les plus proches ( $K=7$  ici). La distance géodésique la plus courte est ensuite calculée par un algorithme de recherche de trajectoire. C/ Le graphe 2D est récupéré via l'algorithme de positionnement multidimensionnel MDS appliqué aux mesures des distances du graphe. Une ligne droite (ligne rouge) a été appliquée afin de faire une approximation plus simple et plus nette du véritable chemin géodésique présenté en A (ligne bleu).

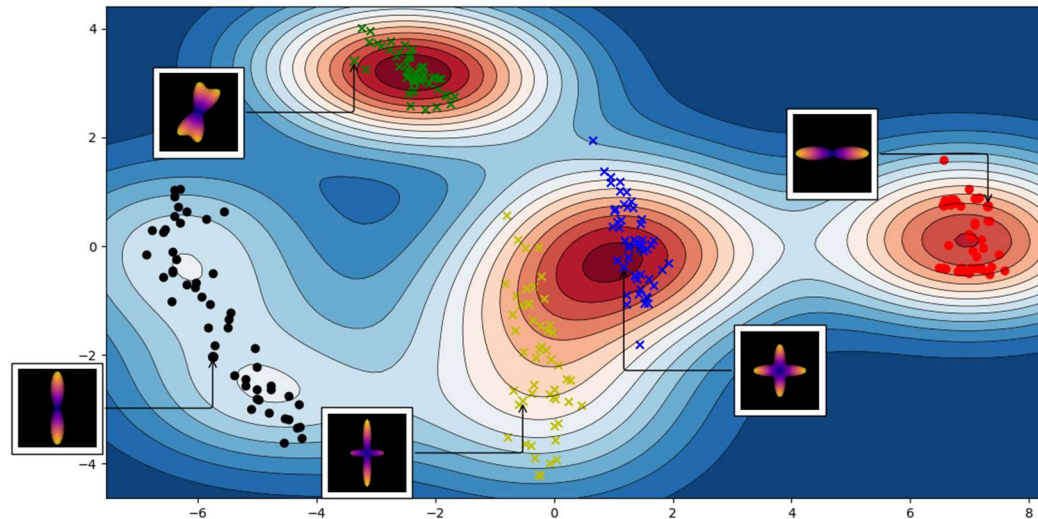
### 3.3 Manifold Learning : Application aux séquences de Diffusion

Pour commencer, nous avons testé notre algorithme sur des données synthétiques, en générant cinq modèles différents de fibres uniques (allant dans une seule direction de l'espace) et de croisement de fibres en utilisant DIPY (<http://nipy.org/dipy/index.html>), qui est un logiciel accessible gratuitement en neuroimagerie, et axé principalement sur l'imagerie par résonance magnétique de diffusion (IRMd) (Figure 15 et 16).

Nous avons extrait l'amplitude des images harmoniques sphériques dans 100 directions différentes spécifiques. Puis nous avons utilisé l'algorithme d'Isomap (Isometric Feature Mapping) de Python SciKit-Learn ToolBox.



**Figure 15 :** Représentation de données synthétiques avec deux populations de fibres qui se croisent. D'abord, des fibres à un degré de liberté sont représentées, avec la visualisation progressive d'une rotation de la fibre horizontale (en haut à gauche). Le sous-espace de Manifold utilise une couleur spécifique pour représenter cette rotation (en bas à gauche). Un deuxième ensemble de FOD synthétique est ensuite créé à partir d'un croisement orthogonal de fibres à deux degrés de libertés (correspondant à la rotation de la fibre horizontale et amplitude de la fibre verticale, représenté en haut à droite). L'analyse de variété va représenter à la fois des points de couleur pour la composante de rotation et pour la variation d'amplitude de la seconde fibre (représenté en bas à droite).

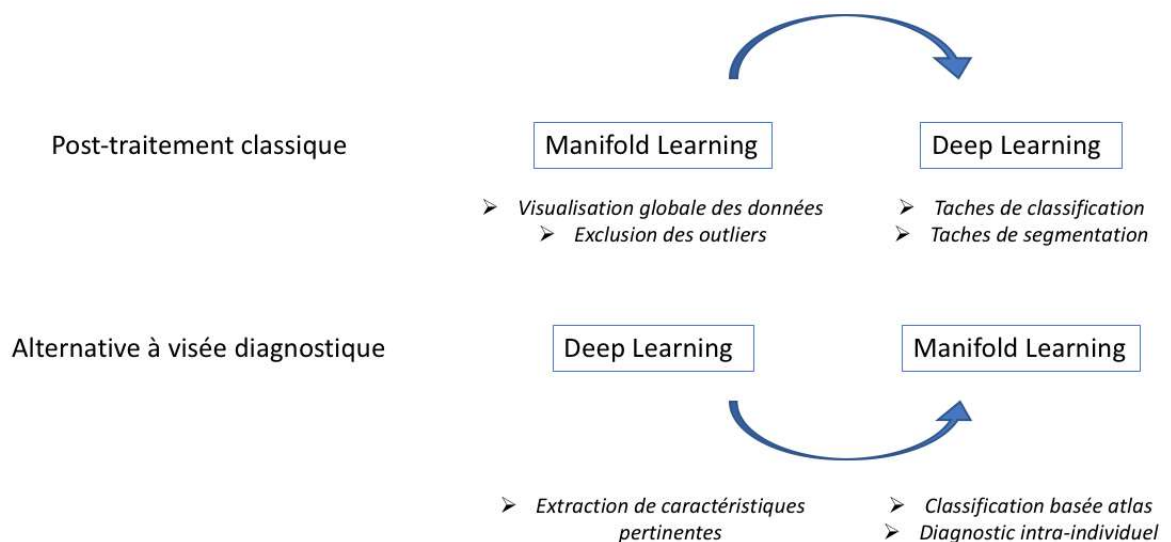


**Figure 16** : Exemple de représentation des données traitées par un algorithme de Manifold Learning en reprenant des représentations synthétiques de FOD. Dans cet exemple, il existe trois populations de fibres croisées à différents degrés de rotation et deux populations de fibres unidirectionnelles mais présentant des variations de leur rotation. Nous avons ensuite ajouté du bruit sur le degré ou la direction d'amplitude afin d'obtenir 50 populations de FOD par motif (correspondant donc à un total de 250 populations de FOD). Le sous-espace de Manifold représente les différents clusters des FOD : les croisements verts, jaunes et bleus englobent les populations de fibres avec croisements. Les points rouges et noirs représentent la population des fibres unidirectionnelles. On remarque que les différents patterns sont bien séparés les uns des autres et permettent de calculer leur distribution gaussienne au sein du sous-espace de Manifold.

### 3.4 Rationnel de l'étude

Dans notre étude, nous allons élargir le concept en représentant les FOD d'origine, visibles en 3 dimensions au sein d'un voxel, en un point unique au sein de l'espace réduit de manifold. Nous émettons l'hypothèse que les mesures extraites des coefficients d'amplitudes des harmoniques sphériques permettraient d'analyser la structure même du nerf optique au sein de l'espace manifold en conservant l'orientation initiale dans l'espace anatomique. Etant donné que les opérations mathématiques habituelles de type Euclidiennes ne semblent pas adaptées à la géométrie des FOD, la représentation Riemannienne est celle qui apparaît être la plus rigoureuse pour s'en occuper. Ce système métrique a d'excellentes propriétés

théoriques et permet de fournir de puissants outils de traitement, mais est néanmoins mis en place à l'aide d'algorithmes complexes et chronophages pour l'utilisation en pratique clinique. Nous proposons ici une nouvelle famille de système métrique basée sur l'utilisation du Manifold Learning pour faire une approximation pseudo-Riemannienne de l'espace de départ (figure 17), afin de s'assurer que le post traitement soit calculé de manière plus simple et plus rapide, permettant à la fois une identification visuelle du processus de la maladie et une quantification secondaire.



**Figure 17** : Notre étude propose une nouvelle utilisation du Manifold Learning pour le diagnostic de neuropathies optiques, et ce, sans passer par une étape initiale de « deep learning ».

## 4. ARTICLE SCIENTIFIQUE

### **Texture-based tractography in a manifold subspace for single-subject medical diagnosis: proof of concept on human anterior optic pathways**

#### **Abstract**

The diffusion-weighted magnetic resonance images reveal the Brownian motion of the water molecules, which are constrained by the local architecture, and can be used as raw data to reconstruct various fascicles with tractography post-processing. However, the tractographic process remains time consuming for clinical practice as well as highly dependent on the diffusion-signal modelling and conditions of tracking.

With this regard, proposing an unsupervised machine learning method with the ability to reconstruct anatomical structures directly from the Fiber Orientation Distribution (FOD) and computationally efficient hold promise to explore disease models. Since direct visual analysis of the FODs in their complex geometrical properties is beyond the human eye abilities, statistical representation of the FODs requires appropriate theories to enforce physically meaningful properties in a non-Euclidean space.

Here we present a new framework for FOD analysis, as extracted by manifold Riemannian approximation. The objective is to propose a representation of anatomical structures directly in the manifold subspace, as extracted from a collection of FODs selected in diffusion-weighted images.

We firstly model FODs as a quantitative data-driven learning task and apply this framework to classify various synthetic FODs in a manifold subspace with regards to their fiber characteristic. We demonstrate that two voxels with closely similar FODs will be located with close distance from each other in the subspace while FODs containing different number of fiber populations or orientations will be easily distinguished.

We then applied this algorithm on the human anterior optic pathways in normal and pathological conditions, to demonstrate the feasibility for single-subject diagnosis on simple disease models such as demyelination or ischemia. Crucial anatomical information extracted from FODs along the optic nerves, such as distinct nerve orientation, will be preserved in the manifold subspace allowing to obtain a tractographic information only based on the voxel microstructure.

Our algorithm was able to exhibit its ability in diagnosing various type of FOD local disorganization coming from humans with visual injuries, in a post processing time order of seconds and only using one healthy volunteer as a reference.

We further hypothesize that this approach would allow to implement nonlinear manifold learning recent developments in the clinical care for patients with brain disorders, overcoming the curse of dimensionality problem due to the lack of large database in rare diseases/low number of MRI acquisition as reference.



#### 4.1 Introduction

More than 20 years after initial scientific publications, diffusion-weighted imaging (DWI) based-tractography is mainly used in the clinical neuroradiological setting for brain white matter fascicles visualization before brain surgical procedure, firstly based on the tensor model. The diffusion tensor model has been theorized in the 90s', allowing to describe one bundle of fibers' direction per voxel by estimating the water diffusion as a symmetric positive definite matrix, geometrically corresponding to an ellipsoid, which coincides with the track bundle (Basser et al., 1994).

Extracting quantitative information from such tracks is still an on-going problem, some researchers have considered the comparison of scalar values derived from the tensor model, such as mean diffusivity or fractional anisotropy, and are thereby losing part of the information contained in the tensor. In addition, the human brain contains numerous voxels with multiple fibers population, which have led to the development of mathematical models aiming to reconstruct the fiber orientation distribution function (fODF). In these models, the number of parameters to be estimated is typically much important than the six parameters of the diffusion tensor model. To describe the orientation dependence of the diffusion-weighted MR signal, we can mention q-ball imaging (Tuch, 2004) or constrained spherical deconvolution (CSD) (Tournier et al., 2007) to cite a few. Mathematically, Fiber Orientation Distribution (FOD) extracted from each voxel can be assimilated at definite positive spherical functions.

Fundamentally, it extends the multi-tensor concept by increasing the number of fiber populations to infinity. The analyze of the FOD geometric shape complexity, as quantitatively extracted from each voxel by multiple metrics extraction, could potentially further improve

the detection of abnormalities at the local level. Beyond methods of diffusion MRI analysis that focused on measures related to within-voxel microstructure only, streamlines tractography is commonly used as a first step to further extract microstructural information from brain anatomical pathways.

The main advantage of streamlines tractography over voxel-based analysis (VBA) is the possibility to evaluate the whole fiber bundle, as opposed to just one of its segments as is the case with VBA. However, the FOD describes the orientation dependence of the diffusion-weighted MR signal thus intrinsically contains anatomical information required by the tractography process. In addition, generating fibers from FODs rely on tractography post processing with related effects, such as fiber tracking or registration errors. Previous machine learning studies have proposed to characterize the brain white matter architecture using fingerprint building at the level of fiber trajectories (Kumar et al., 2018, 2017) but no machine learning method has been proposed to reconstruct anatomical structures based on the FOD characteristics, to the best of our knowledge.

As the diffusion data lies on a nonlinear space, defining a metric between anatomically relevant groups of FODs constitutes a key step to assess similarity, estimate distributions and test hypotheses in disease models. The core of this issue is that FOD cannot be properly analyzed in a linear Euclidean space and therefore require appropriate theories to enforce physically meaningful properties, such as symmetry or positivity, while avoiding potential statistical bias and significant increase in computational requirements. While an exhaustive analysis of the FOD complexity is limited by the curse of dimensionality, which occurs when the number of available samples (here the number of voxels in a dedicated anatomical region)

is equal or less than the features (ie. the potential number of combination of crossing fibers or kissing fibers with different degree of amplitude between fibers), recent development in nonlinear manifold dimensionality reduction hold promise to directly propose a Riemannian approximation of the FOD data (Tenenbaum et al., 2000). Manifold learning is a class of machine learning methods that are gaining success and attracting interest, allowing reconstruction of a manifold sub-space to represent, understand and visualize degrees of freedom of complex quantitative data, such as for example a series of metrics extracted from one DWI voxel.

Manifold learning is classically used before deep learning algorithms to identify outliers, for example to increase the robustness of images reconstructions (Zhu et al., 2018). Opposite to deep learning, which allows to segment, identify, and classify imaging features based on qualitative visual patterns, a manifold framework requires multiple quantitative biomarkers to estimate distances between voxels. The more quantitative information is different in a selected voxel, the farthest they will be located in the manifold statistical representation.

In this work, we first discuss from a theoretical viewpoint using synthetic data why a manifold learning analysis is of technical interest in assessing the variation of FOD in voxels, overcoming classic scalar value analysis. The goal was to test our ability to capture the FODs' degrees of freedom after extraction of a collection of amplitude measures from spherical deconvolution estimation of the diffusion-weighted signal.

This provides the basis for our assertion that using a metric sensitive to the FOD orientation in each voxel, we have the ability to reconstruct coherent anatomical structures extracted

from selected DWI masks in a manifold subspace without providing spatial information to the manifold algorithm. We have named this process “texture-based tractography” as it allows to obtain an overview on whole anatomical structures relying on a statistical representation of the FOD structures, in which each two-dimensional point in the manifold corresponds to a dedicated FOD in the initial image mask.

We therefore introduce a novel method to register inter-subjects DWI data based on an affine transformation directly performed in the manifold subspace, opposite to classic anatomical volume and FOD reorientation in a common template. The objective was to propose a “structural alignment” of comparable collection of voxels, owing to the close FOD characteristics coming from same anatomical structures.

To demonstrate that performing a tractographic approach in a manifold subspace is appropriate for assessing diseases, we have chosen to apply our algorithm in anatomical structures without crossing fibers in normal condition, ie. the optic nerves, which have the remarkable characteristics to replace single fiber voxels by crossing fibers voxels in diseased condition. The CSD model has proven to be useful for performing track-weighted imaging in patients with optic neuropathy, yet not allowing quantitative evaluation of such nerves (Attyé et al., 2018).

Finally, we showed the possibility to identify local disease process by using a minimal number of healthy volunteers as a control group, proving that non-symptomatic subjects presented with low-variability group of FODs in a dedicated anatomical structure, as directly evaluated by the manifold algorithm.

## 4.2 Methods

### 4.2.1 General

We have used in this article the Isomap algorithm (Isometric Feature Mapping). Unlike Principle Component Analysis, Isomap is a non-linear feature reduction method (Tenenbaum et al., 2000). The Isomap application can be divided in three steps:

- Estimation of the local distances between FODs by calculating the mean distance between a selected FOD and the closest neighbors in terms of structure. Here the algorithm starts by considering that, opposite to the global FOD structure, which lies on a non-linear structure, at a local level the distances between FODs could be considered as linear.
- The creation of a graph based on all these local distances. The algorithm finds the shortest paths between nodes (ie. the local distance framework) in a graph to obtain a non-linear Riemannian approximation of the global distance between FODs. The calculation of the new geodesic distances between each pair of observations is based on the Dijkstra's algorithm.
- Finally, we use the multidimensional scaling (MDS) algorithm to convert the global distances between FODs, as estimated from the Dijkstra's algorithm, on a two-dimensional controlled subspace. The MDS algorithm tries to locate each FOD such that the geodesic between-object distances estimated in the second step are preserved as well as possible.

Thus, the high dimensional space is projected on a reduced space with the respect of its internal structure.

#### 4.2.2 Application to DWI synthetic data

We have used DIPY (<http://nipy.org/dipy/index.html>), a free and open source software project for computational neuroanatomy, focusing mainly on diffusion magnetic resonance imaging analysis, to generate synthetic data based on the spherical deconvolution model to obtain spherical harmonics (SH).

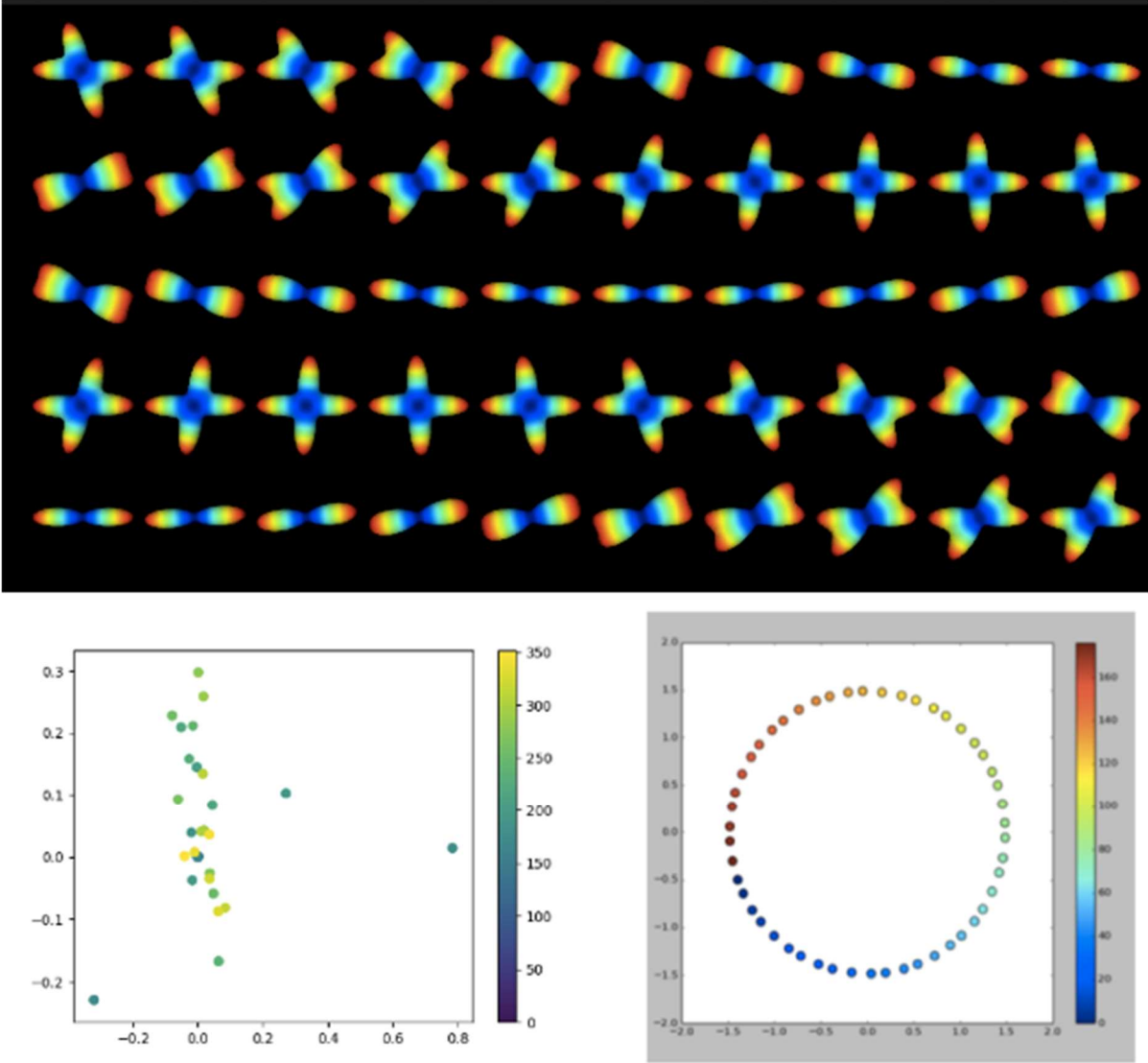
We have generated vectors of noise-free DW signals using the amplitudes of the full set of SH coefficients as estimated below:

$$S(\vec{g}_i) = \sum_{l \leq N, |m| \leq l}^N c_{l,m} Y_{l,m}(\vec{g}_i)$$

The classic distance between two spherical functions is the integral over the sphere of the squared differences. We have discretized the integral function by considering 100 unique directions over the sphere, before extracting the SH amplitudes from these directions.

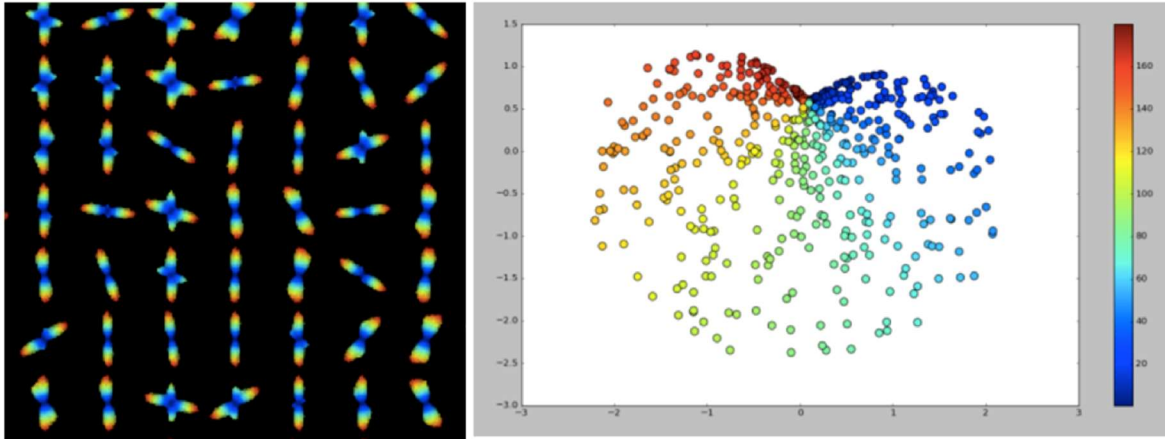
We have firstly illustrated the difference between linear and nonlinear manifold learning technique by the comparison of a principal component analysis (PCA) and the Isomap algorithm to represent crossing fibers voxels which only differ from each other by one degree

of freedom: the rotation degree between the second fiber population and the first fiber population (Figure 1).



**Figure 1** : Synthetic data with two crossing fibers population firstly represented with one degree of freedom between them, ie. the rotation of the horizontal fiber (upper figure). Using a Principal Component Analysis (PCA, bottom left), this unique degree of freedom failed to be represented in the manifold subspace. Please note that the only important information is the distance between 2D points given that axes unities are arbitrary. Here each 2D point represents one synthetic FOD. Opposite to PCA analysis, using the Isomap algorithm (bottom right) allows to obtain a perfect circle corresponding to the rotation of the second fiber. The manifold analysis represents color points for the rotation component, as illustrated on the bar plot.

We have further evaluated whether the Isomap algorithm had the ability to represent two degrees of freedoms (the rotation of the horizontal fiber and the amplitude of the vertical fiber, upper right) from an orthogonal crossing fibers (Figure 2).

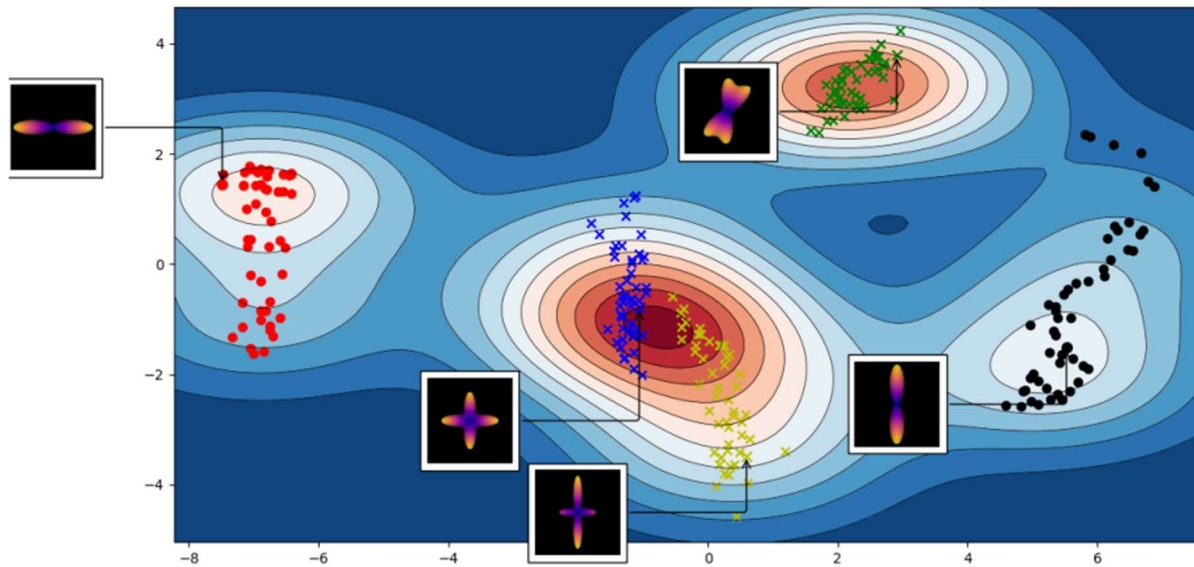


**Figure 2:** The second set of synthetic FOD is created from orthogonal crossing fibers with two degrees of freedoms (the rotation of the horizontal fiber and the amplitude of the vertical fiber). The manifold subspace displayed both the rotation component (color points) and variation of amplitude.

We have finally hypothesized that the quantitative FOD characterization by the manifold Riemannian approximation should allow to bring relevant information to characterize FOD similarity. We have then produced five different patterns of single and crossing fibers (figure 3), increasing the number of degrees of freedom between fiber populations. We have generated 50 FOD samples per pattern.

The goal was to test our ability to capture the FODs' degrees of freedom. To illustrate the subsequent possibility of performing classical statistical analysis in the manifold subspace, we have applied Gaussian Kernel Density on the 2D points for a direct visualization of the density of probability for each FOD, the clustering aspect has been obtained by a K means algorithms of 5 clusters.





**Figure 3:** The manifold representation of the five FOD patterns illustrates the potential of this algorithm to capture the degree of freedom between FODs in voxels. The blue, green and yellow populations represent crossing fibers while the black and red population represent the single fiber populations. Here we show the importance of the rotation component in the manifold classification since the red and black populations are only different in terms of rotation and located at two distant points in the subspace. For each FOD cluster, as identified using the Gaussian Kernel Density, the amplitude between FODs were different leading to various distribution. Interestingly, the crossing fiber populations were closer from each other (blue and yellow points) when presenting with similar degree of rotation while farther for small angle between fibers (green points).

### 4.2.3 Application to DWI human data

#### 4.2.3.1 Population

Signed informed consent was obtained from all healthy volunteers and patients. The study was approved by our Institutional Review Board (6705/15-CHUG-02) for patients.

Healthy volunteers were included in this study if they had no history or symptoms of ophthalmologic or neurologic disorders.

Patients were consecutively included in this study if they:

(a) Presented with a diagnosis of unilateral optic neuropathy between September 2015 and March 2019. The diagnosis of ischemic optic neuropathy was based on a rapidly progressing or sudden onset visual field defect, with or without decreased visual acuity, associated with a diffuse or sectoral papilledema (Hayreh and Zimmerman, 2008) while the diagnosis of demyelinating optic neuropathy was based on rapidly progressive unilateral decrease in visual acuity with retro-ocular pain increased during eye movement. In the most frequent forms, the fundus will be normal or may show moderate papillary edema.

(b) Had undergone MR scans with diffusion-weighted acquisition.

Subjects with typical MR contraindications and patients with coexistence of ophthalmic or neurologic disease were excluded.

There was no significant difference in mean age or gender between the two groups.

#### ***4.2.3.2 MRI parameters***

MRI was performed on a Philips Ingenia® 3.0T TX (Philips Healthcare®, Best, The Netherlands) with a 32-channel head coil.

For the diffusion-weighted acquisition, we used a b-value of 1000 s/mm<sup>2</sup>, 60 diffusion-weighting non-collinear directions and one b=0 acquisition. Intra-scan and inter-scans movements were estimated and corrected.

Other parameters of the diffusion sequence were: single-shot spin-echo sequence; TE/TR= 89/3300 ms; acquired field of view: 224x224 mm<sup>2</sup>, voxel size: 2x2 mm<sup>2</sup>; 26 slices (2 mm slice thickness, no gap); SENSE factor= 1.9; NSA (number of signal averages) =2; nominal matrix 112x111; A-P; water-fat shift: 15 pixels; scan duration of 2'21'' per 15 direction scan (total:

9'24"). To minimize eye movement, subjects were instructed to sight a fixed reference point using the head coil mirror. The MR examination also included 3D FLAIR sequences on the brain, and T1 weighted imaging after contrast media injection.

#### **4.2.3.3 Pre-processing steps**

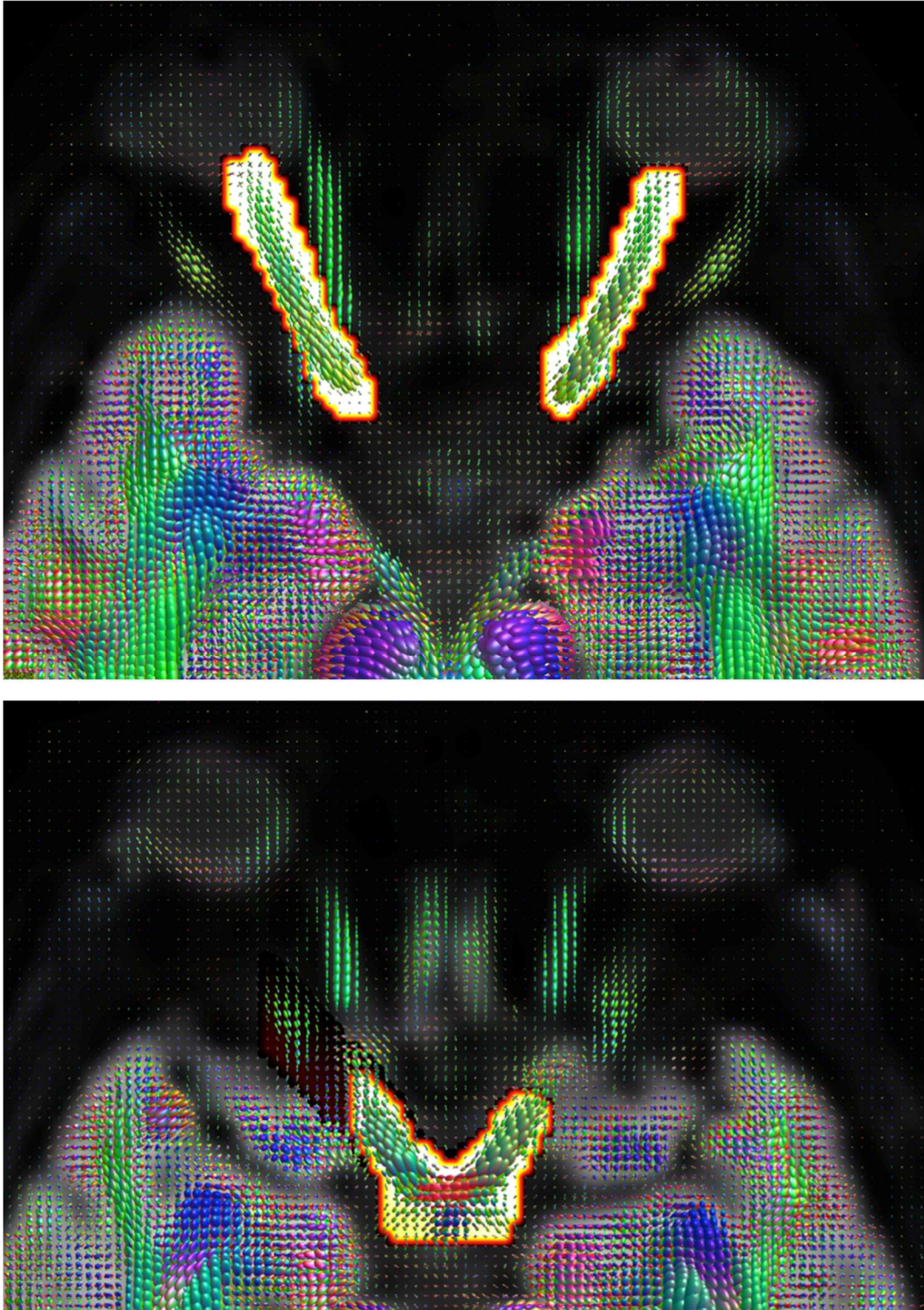
These steps last around 20 minutes using a computer with a 4-core processor (Apple iMac, Intel Core® i7, USA). Preprocessing of diffusion-weighted images included denoising of data (Veraart et al., 2016), eddy-current correction and motion correction (Andersson et al., 2003) bias field correction and correction of Gibbs artifacts (Tustison et al., 2010). Afterward we have performed up-sampling of DWI spatial resolution by a factor in all three dimensions using cubic b-spline interpolation, to a voxel size of 1.3 mm<sup>3</sup> (Raffelt et al., 2012a). All preprocessing steps were conducted using commands either implemented within MRtrix3 (<http://www.mrtrix.org>) or that use MRtrix3 scripts that interfaced with external software packages. Spatial correspondence was achieved by first generating a group specific population template with an iterative registration and averaging approach using FOD images from all the healthy subjects (controls). Each subject's FOD image was then registered to the template via a FOD-guided non-linear registration (Raffelt et al., 2012a).

We have estimated FODs using the Constrained Spherical Deconvolution (CSD) model (Tournier et al., 2007) using a group average response function, modeling the function with the *Tournier* algorithm.

The number of spherical harmonic terms was then set to 6. As a reminder, the signal  $S(\mu, i)$  that would be measured from a sample containing several distinct fiber populations is given by the sum of the RF  $R(\mu)$  of each population, weighted by their respective volume fractions, and rotated such that they are aligned along their respective orientations. In terms of the bipolar electrostatic repulsion model, the DWI gradient directions had average nearest-neighbor angles of  $12^\circ$ , supporting a number of spherical harmonic terms with  $l_{\max}=6$ .

We next generated vectors of noise-free DW signals using the amplitudes of the full set of SH coefficients as explained for the synthetic data, evaluating the amplitude of images of spherical harmonic functions along 100 specified directions. Uniformly distributed directions were generated using a set of using a bipolar electrostatic repulsion model. The energy of the system was determined based on the Coulomb repulsion.

We have previously computed in the template an adapted mask encompassing optic area, as drawn by two neuroradiologists (Figure 4) and exported the SH amplitude from these masks, as a quantitative input for the Isomap algorithm.



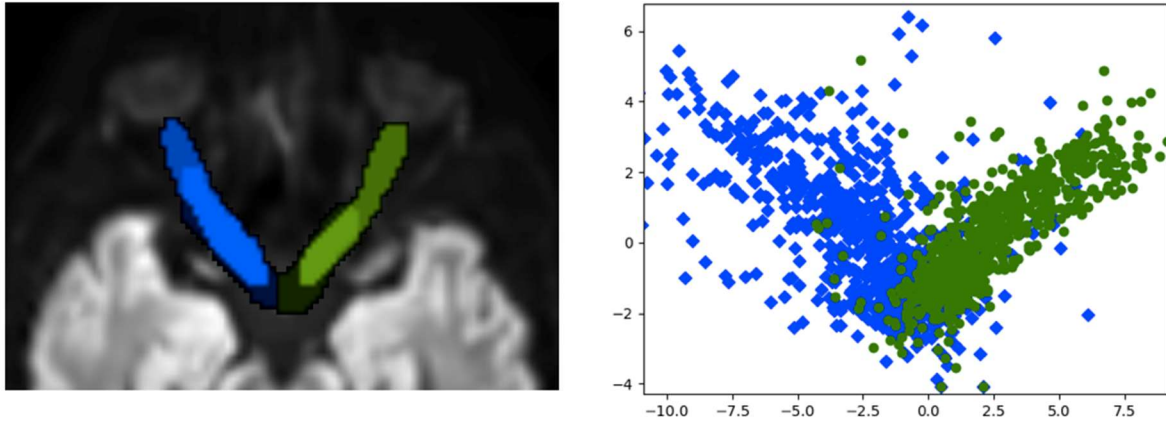
**Figure 4:** Example of anatomic mask in a healthy volunteer on 2 consecutive axial slices, including the FODs of the optic nerves and chiasm as well as background around the optic pathways.

#### 4.2.4 Manifold learning statistical analysis

We have used the same framework as reported for synthetic data, starting with the calculation of an  $N \times N$  matrix of pairwise similarities (that is, the Euclidean distance) between all FODs to finish by obtaining a manifold representation of all the FODs contained in the optic masks. This implies the comparison of  $n=100$  dimension vectors between them (ie. the amplitudes) through its spatial 2D location in the manifold.

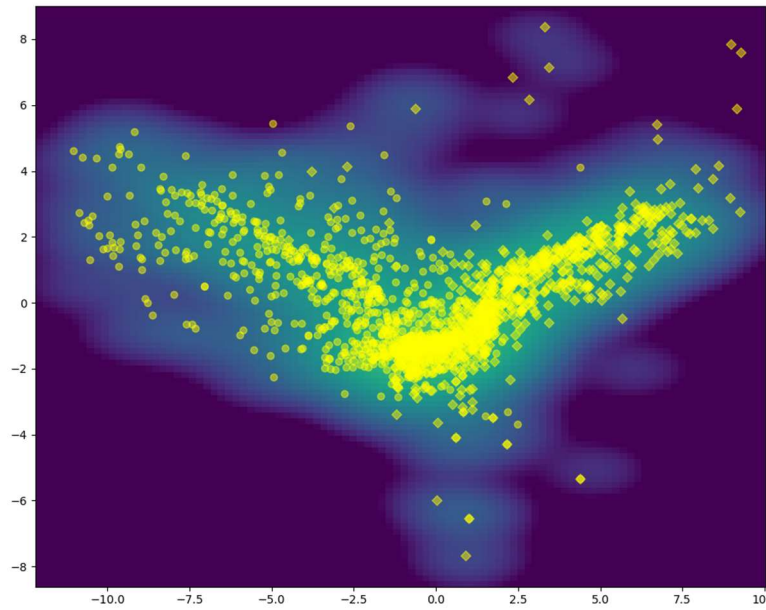
The second step was to have an overview of the different type of FODs in such anatomical region after dimensionality reduction, ie. to distinguish voxels which are truly located along the optic nerves pathways (thus implying single fiber voxels with high SH amplitude) from those of the optic chiasm or of the background (fat spaces around the optic nerves).

As amplitudes are metrics sensitive to FOD rotation, we have checked that the optic nerves were correctly distinguished in the manifold subspace using a constant link between the statistical spaces and the FOD maps.



**Figure 5:** Example of the link between the Diffusion-weighted images (left picture) and the manifold subspace. The right optic nerve (blue mask) contains voxels which are represented as 2D blue points in the manifold subspace while the left optic nerve (green mask) is easily distinguished from the contralateral nerve in the statistical representation. We can notice overlap between the two nerves which actually corresponded to the background around the nerves with small crossing fiber FOD.

At this step, we have obtained an overview of the FOD variability in our anatomical region of interest, yet the ultimate goal is to have the ability to detect an abnormal repartition of FODs in disease models. As such, we need to perform classic statistical steps on 2D points after dimensionality reduction by probability density functions (PDF) using a Gaussian kernel algorithm (Anand et al., 2014).

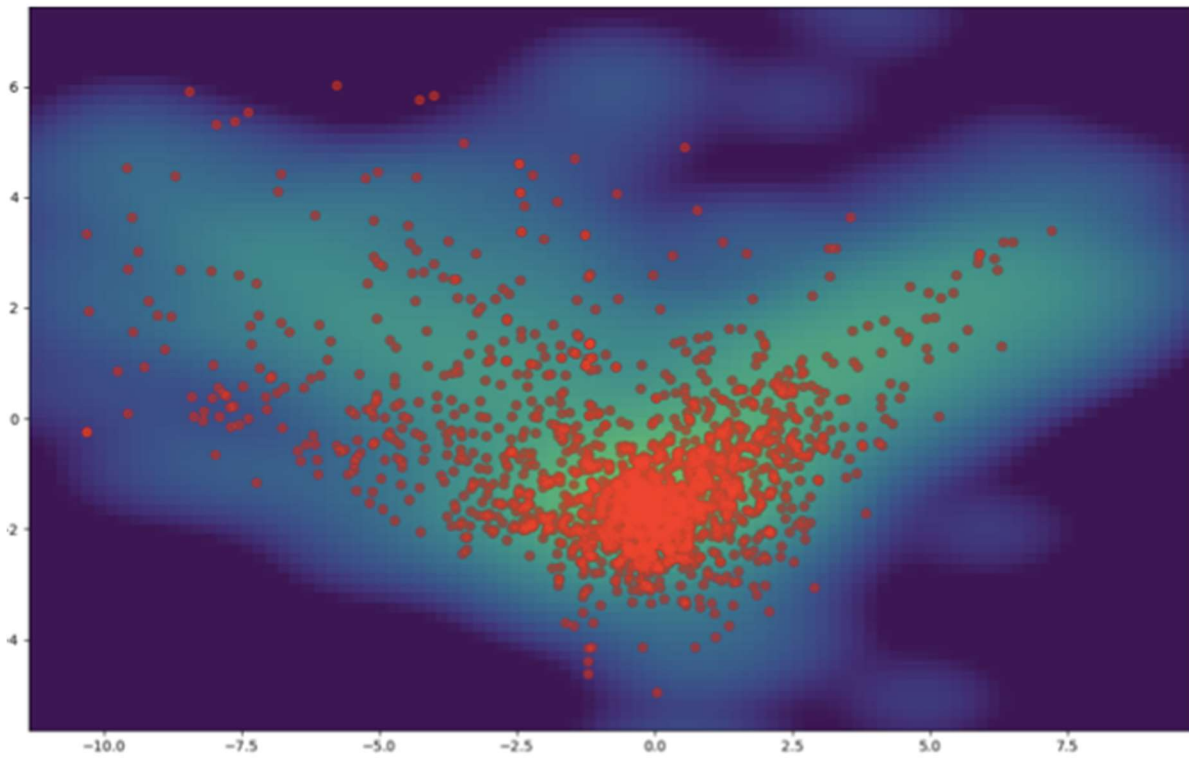
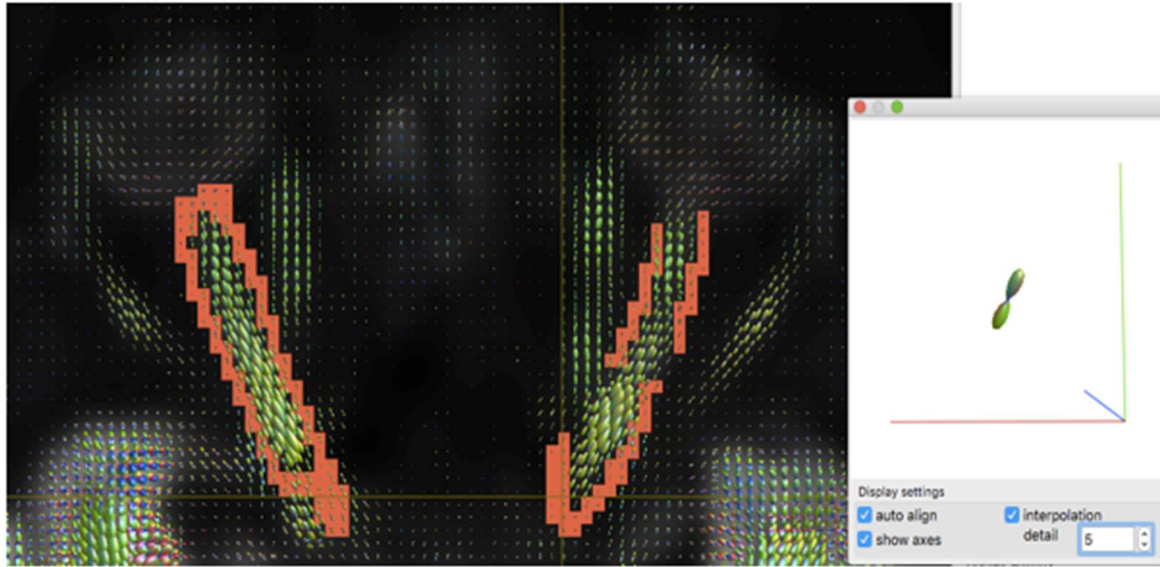


**Figure 6:** Example of statistical analysis of the 2D points distribution in a healthy volunteer through probability density functions (PDF). The PDF are plotted as cluster aspect, being higher for green and lower for blue. It is interesting to mention that the higher PDF are located for the background FODs while the left and right optic nerves can be distinguished from each other.

We have hypothesized that the optic nerves would contain voxels with SH amplitudes much more important than those of the background while the optic chiasm would be mainly composed of crossing fiber voxels with the higher amplitudes.

We have checked this hypothesis by isolation of “background” voxels by applying a threshold based on the AFD amplitude in the manifold subspace, as illustrated below:

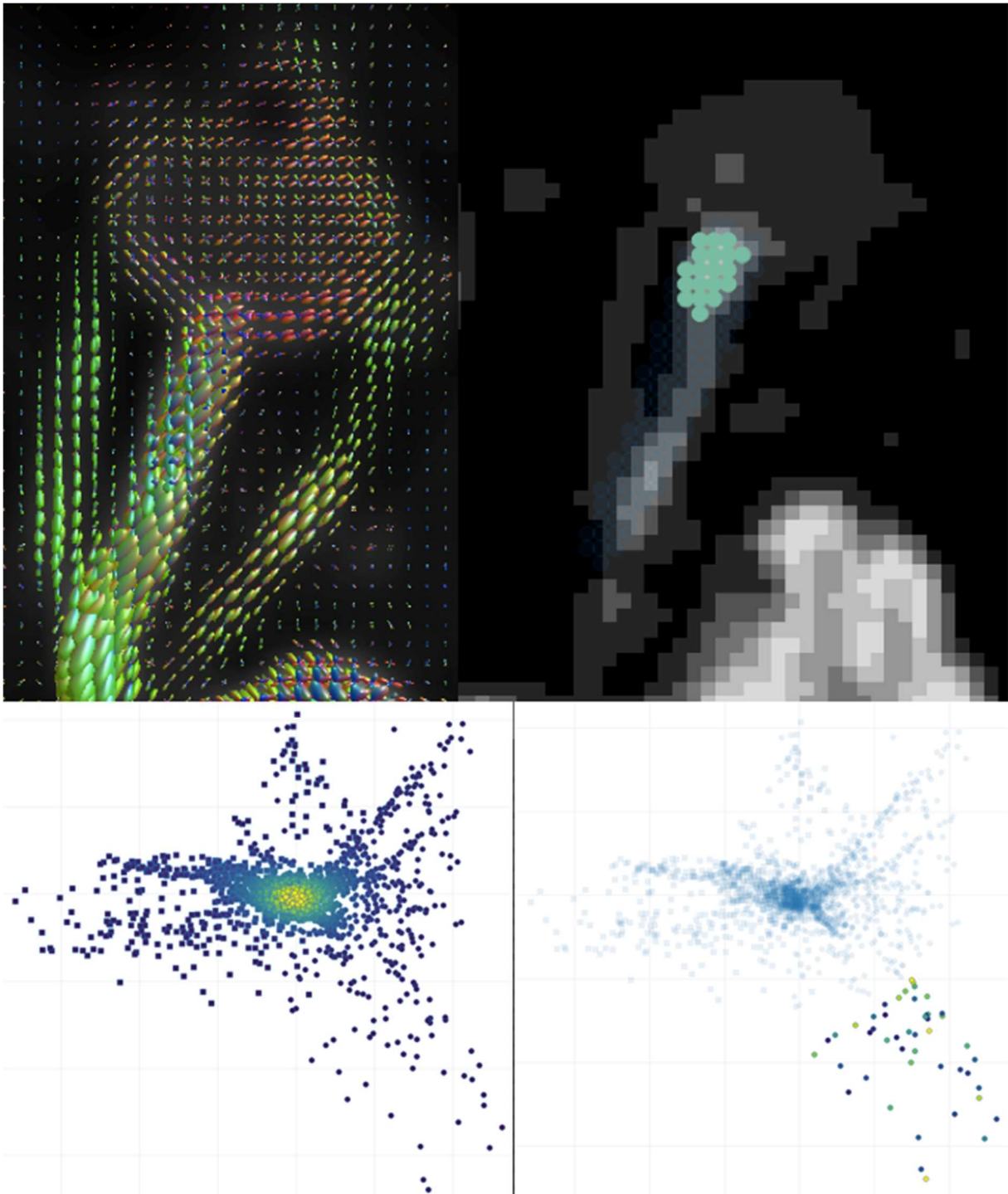




**Figure 7:** Example of the manifold location of “background” voxels around the optic nerves’ true pathways, as overlaid on the typical PDF of a healthy volunteer. In this subject, susceptibility artifacts remain important despite the *topup* correction, leading to numerous voxels with low SNR and abnormal FOD as illustrated with the red spot at the posterior part of the optic nerves.

We firstly identify the mean distance with Z-score between volunteers using a leave-one-control-out cross-validation setup. Indeed, all FOD distribution of each control will be in the manifold atlas. Indeed, we have evaluated the robustness of the manifold atlas based on the mean distance with 27 FOD distributions, corresponding to  $n$  controls,  $n$  being the total number of controls. We have then tested 30 patients separately. Thus, at each testing session, we have evaluated  $p+1$  times.

As local lesion along the optic nerves would imply a FOD shape modification, we have hypothesized that in the case of FOD amplitude variation, the *Isomap* algorithm will locate the FOD outside in the manifold from the optic nerves' "V structure", including the background previously described. We have then defined diseased optic nerves in the manifold as a new cluster not seen in a typical healthy volunteer. The last step was to back project in the patient space this statistical information to highlight the optic nerve lesion.

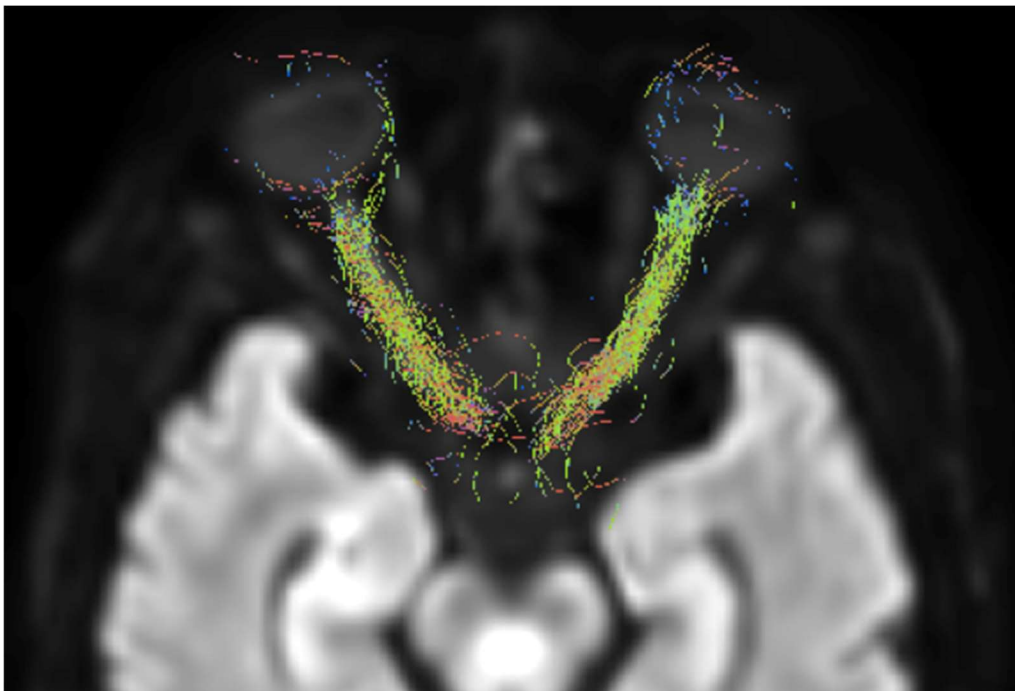


**Figure 8:** Example of a patient with a left optic neuritis. As highlighted on the Diffusion-based FOD map, the FODs of the left optic nerve appear disorganized with crossing fiber instead of single fiber voxels (upper left). In the manifold subspace, this lesion appears as a collection of points (down left and right pictures) far from the V-shape and from the background. This is immediately confirmed after back projection in the patient space (upper right).

#### 4.2.5 Streamlines tractography as a reference for single-subject diagnosis.

We calculate the optic nerves mean apparent fiber density (AFD) (Raffelt et al., 2012b), as extracted after a classic probabilistic tractography approach to compare the added value of our method. As such, we have performed local tractography process of the optic nerves with drawing two ROI on the diffusion map.

Two of the most reliable landmarks to find the optic nerve on diffusion sequences were just after it's the chiasm and after the canalicular segment in the orbital area. Consequently, the two neuroradiologists independently initiated the tracking algorithm by defining the optic nerves coordinates with the radius set at 3 mm. Then, iterative reconstructions of 1,000 fibres were performed with a probabilistic algorithm for each nerve. We have set the FOD amplitude threshold to 0.05.



**Figure 9** : Example of the classic probabilistic streamlines tractography process using the generation of 1,000 fibers between the two regions of interest.

The track files were finally converted into image files using the CSD map to calculate the considered voxel-wise AFD metric.

This is the mean of the FOD and refers to the volume of the intra-axonal compartment per unit volume of tissue and was recently demonstrated to be feasible at relatively low b-values. According to this framework, a quantitative measure of AFD can be derived from FOD images, given that the integral of the FOD along a particular direction is proportional to the intra-axonal volume of axons aligned in that direction. In the particular case of the optic nerves, we assume that the directional AFD is equivalent to the total AFD, given the single fiber population.

### **4.3 RESULTS**

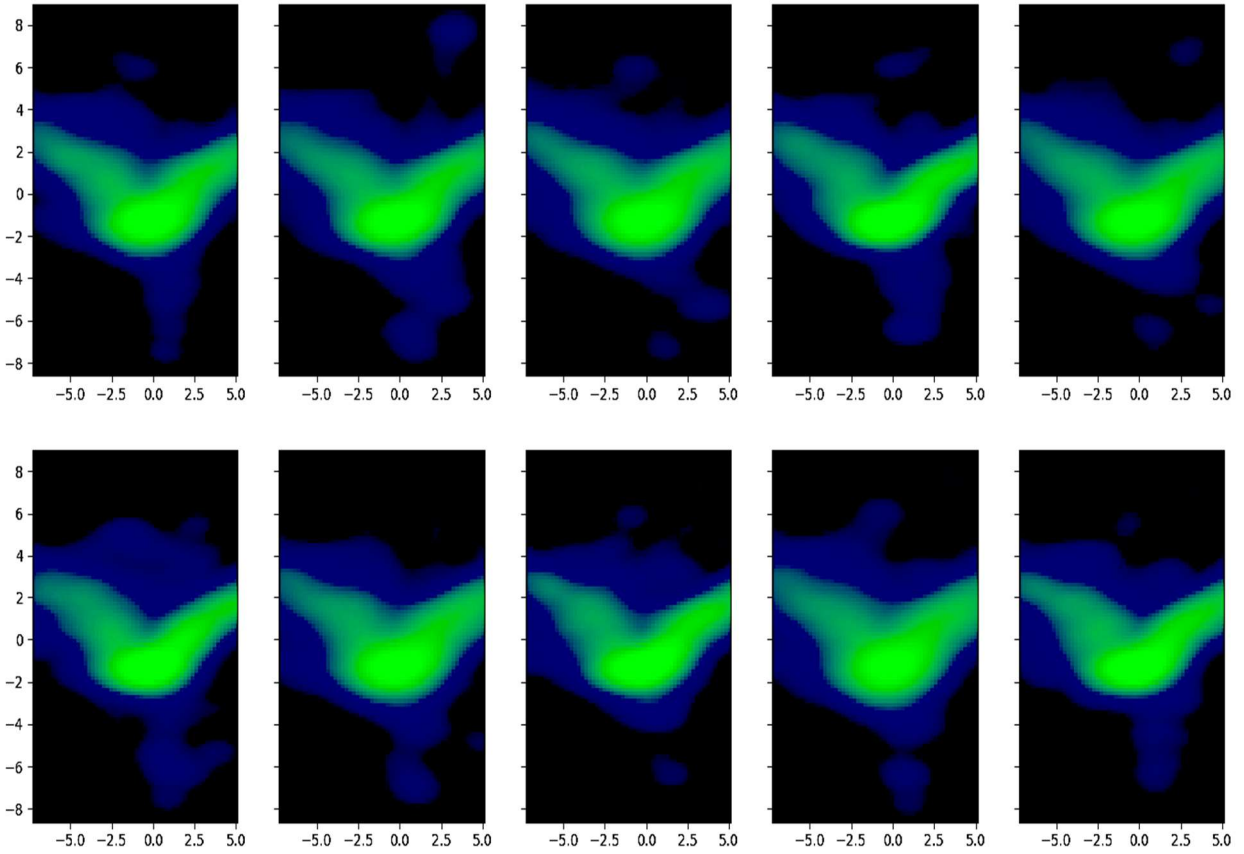
Twenty-eight healthy volunteers (13 women, 15 men) were included in this study with a mean age of 45 (25 to 75 years old). Thirty patients were included as follows:

20 patients with optic neuritis (13 on left sides, 7 on right sides) with a mean age of 33.5 years (19 to 63 years old) and 10 patients with ischemic optic neuropathy (5 on left sides, 5 on right sides) with a mean age of 72 years old (64 to 82 years old).

#### **4.3.2 Healthy volunteers**

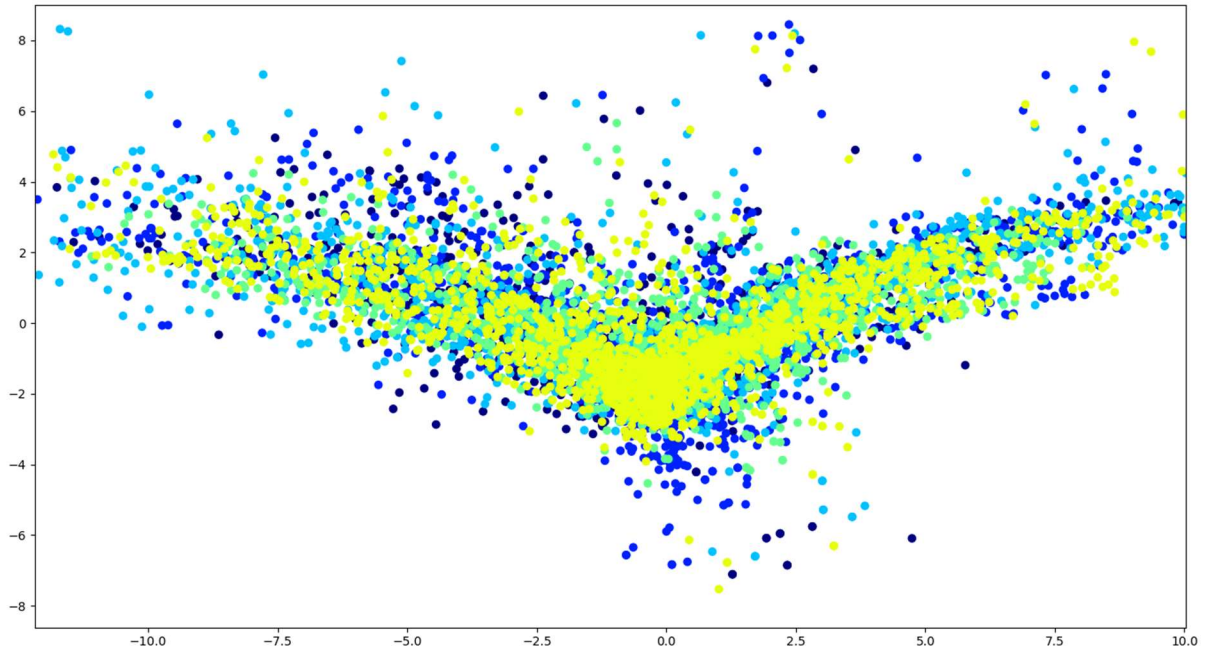
Using streamlines tractography, we have obtained in all healthy volunteers, optic nerves tracks allowing to extract AFD values estimated as being 0.40 ( $\pm 0.04$ ) on the right sides and 0.42 ( $\pm 0.03$ ) on the left sides.

Using the manifold analysis, in all cases, we have obtained a “V-shape” FOD distribution in the manifold subspace as illustrated below.



**Figure 10:** Typical PDF distribution of 10 healthy volunteers, as displayed in the manifold subspace. The green areas represent high PDF allowing to identify the typical “V-shaped” aspect.

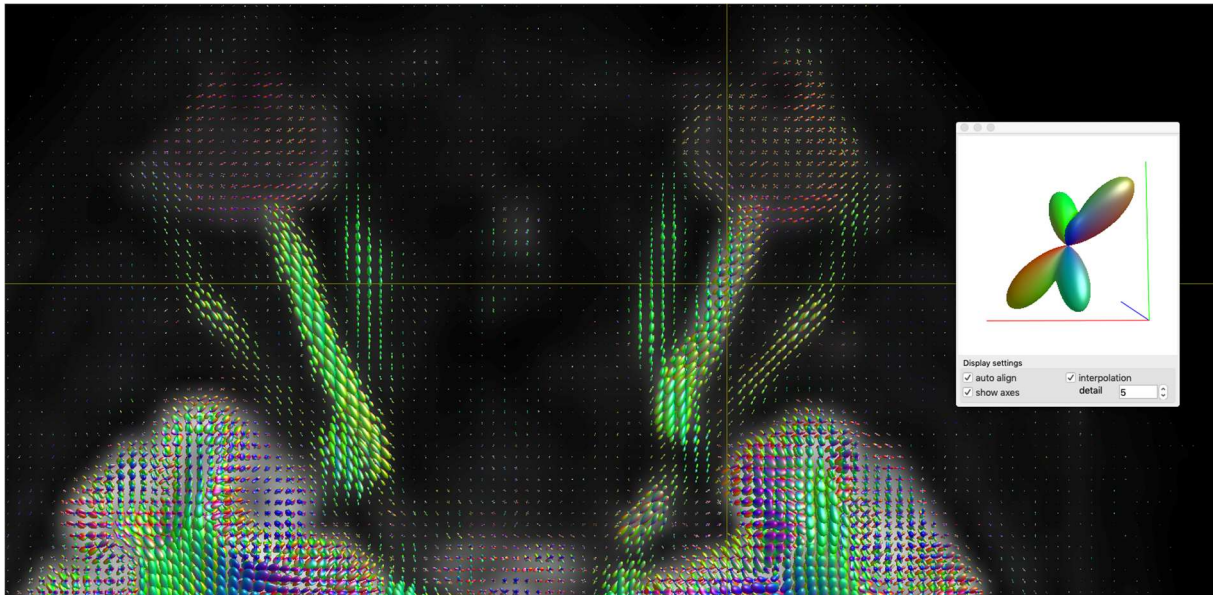
No healthy volunteer presented with a significant Z score difference when overlapping the PDF distribution (Figure 11)



**Figure 11:** Example of 4 healthy volunteers PDF distribution, which illustrated the similar distribution in the control group and the possibility to use each of the controls as a reference to diagnose optic neuropathies.

#### 4.3.2 Patients

Patients with optic neuritis presented with typical FOD disorganization along the optic nerve, side of the clinical symptoms. However, the local tractography process succeed in all cases in producing the optic nerves tracks.

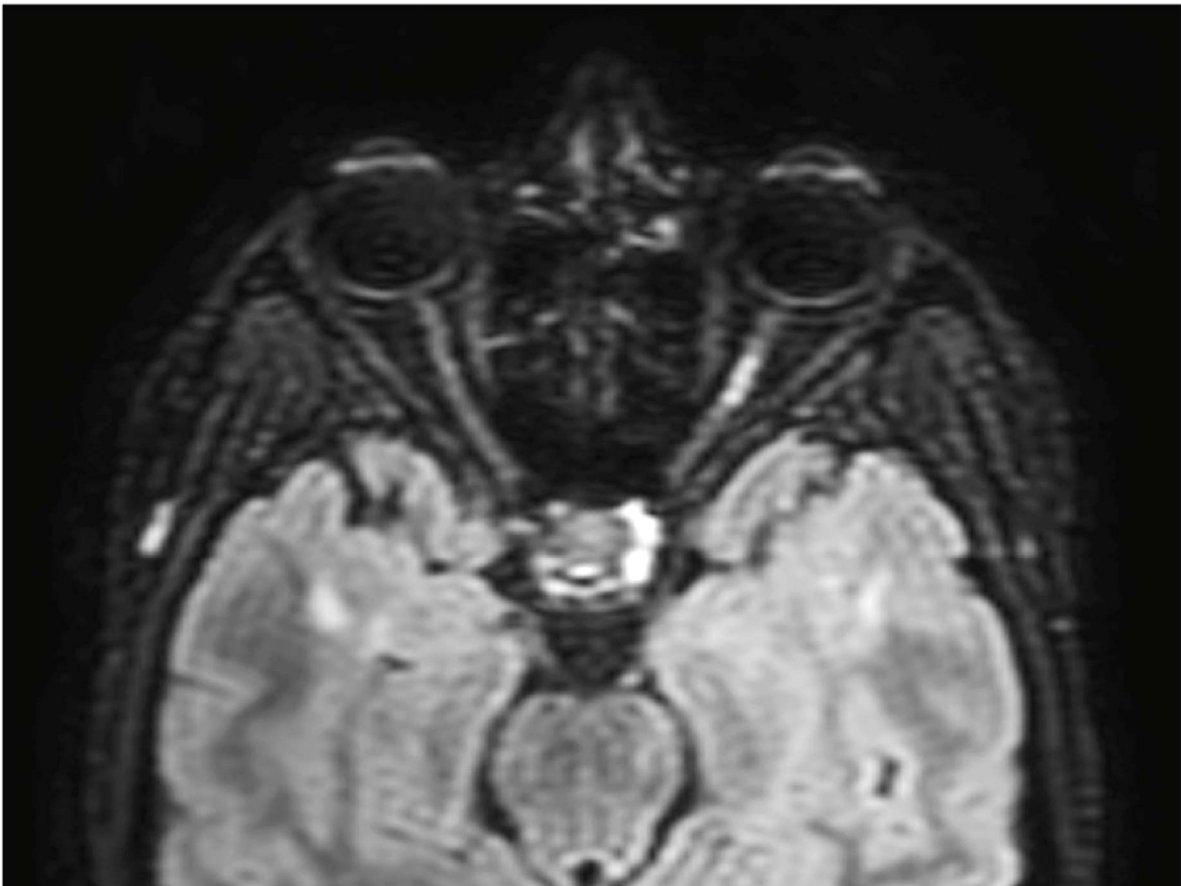
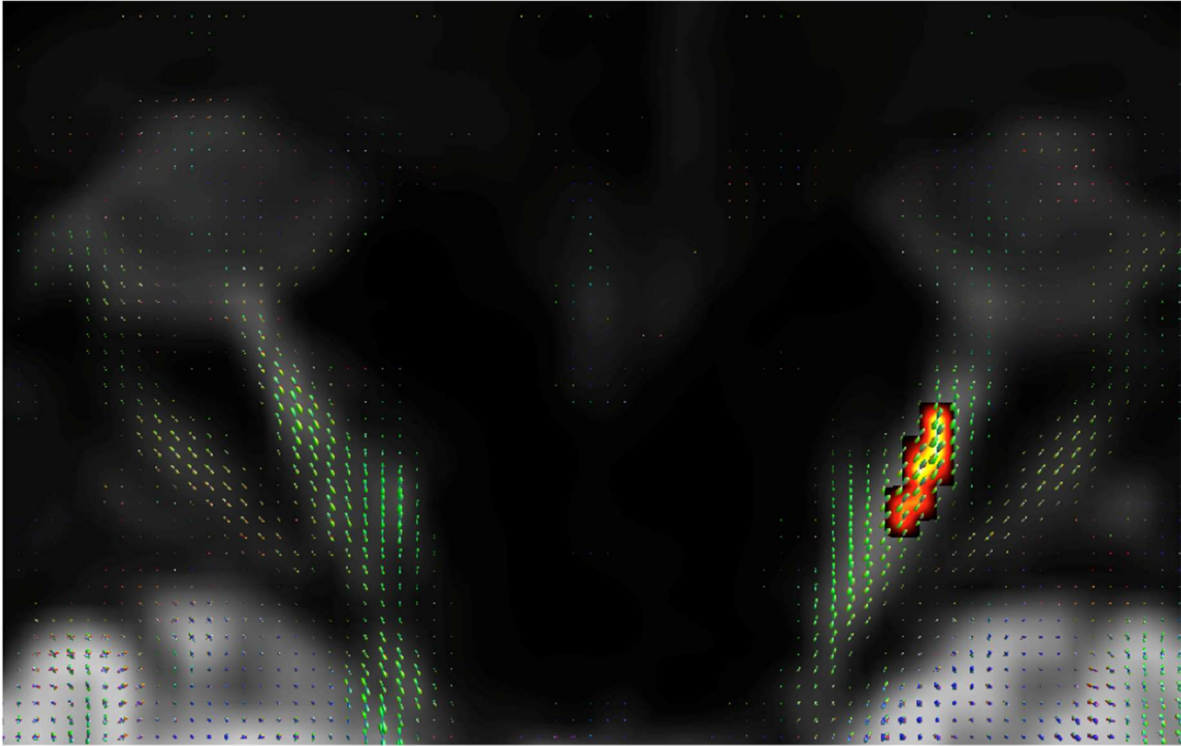


**Figure 12:** Example of FOD disorganization along the left optic nerve of a patient with a left optic neuritis. In this case of probable demyelination process, usual single fiber voxels are replaced with crossing fibers voxels, as illustrated on the viewer.

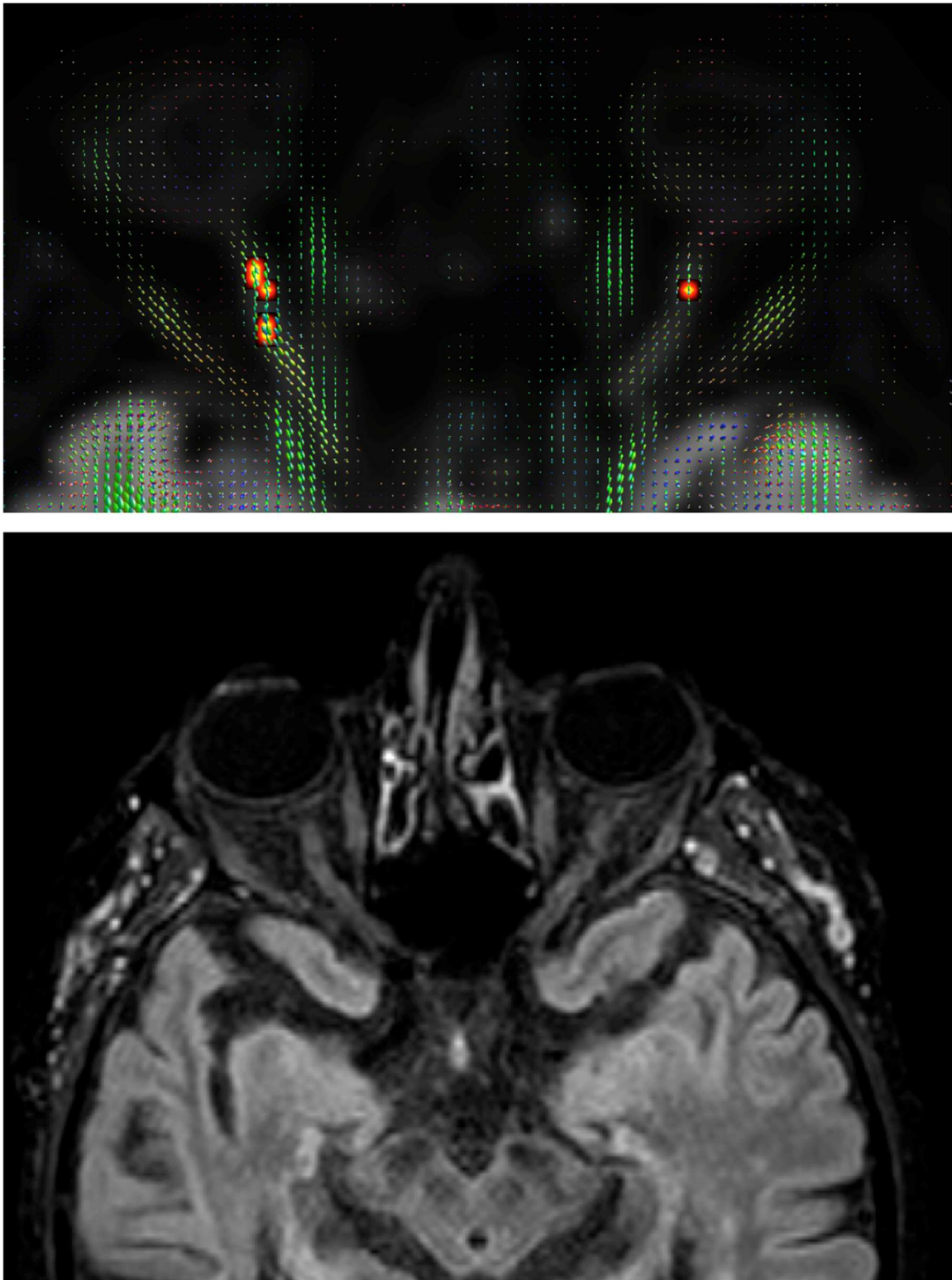
Using streamlines tractography, we have found no significant differences between diseased optic nerves (AFD values estimated as being  $0.39 (\pm 0.03)$  on the diseased sides and  $0.41 (\pm 0.03)$  on the contralateral, asymptomatic sides.

We have demonstrated alteration, as defined by the use of the Z score in the manifold subspace, in 18 out of 20 optic neuritis patients (Figure 13). 5 patients with anterior ischemic neuropathy presented with unilateral manifold optic nerve representation alteration and 5 others with bilateral PDF decrease along the manifold representation of optic nerves (Figure 14).





**Figure 13:** Example of unilateral left optic nerve abnormality in a patient with optic neuritis, as identified in the manifold subspace and back project in the patient initial space. The FLAIR sequence is provided below as reference.



**Figure 14:** Example of bilateral optic nerve abnormalities in a patient with left ischaemic optic neuropathy, as identified in the manifold subspace and back project in the patient initial space.

The FLAIR sequence is provided below as reference.

## 4.4 DISCUSSION

### 4.4.1 Why using a manifold learning technique to analyze DWI data?

The FOD intrinsically contains the anatomical information of the fiber architecture, which disappears when extracting an understandable scalar parameter. Despite this fact, numerous studies have proved the interest of extracting scalar parameters in group studies, such as for example in the case of AFD in motor neuron disease (Raffelt et al., 2012b) or more recently Alzheimer's disease (Mito et al., 2018). Fractional anisotropy analyses, based on the tensor model, has allowed to increase our understanding of numerous brain diseases, including for example traumatic disorders (Ilvesmäki et al., 2014) (Aoki et al., 2012), neurocognitive diseases (Bozzali et al., 2011) or in optic pathways studies (Bender et al., 2014; Mandelstam, 2012).

A common problem of such studies is the impossibility to detect abnormalities at the single subject scale, and also to require a time-consuming post processing to be include in the clinical setting.

The possibility to detect subtle fiber architecture alteration at the voxel level in individual through direct analysis of the FOD as a mathematical object requires advanced tools with the ability to manage high-dimensional vector space. Since typical clinical studies often include a limited number of patients, the natural mathematical space of the FOD at the group level need to be constrained. This problem is known as the Curse of Dimensionality, which mainly occurs when the number of samples dimension is exponential implying a high degree of freedom and

the impossibility to make classic statistical tests. We therefore need to reduce the space to apply classification and/or clustering algorithms on FOD analysis.

The potential added value of the manifold representation is the ability to take into account complex variation of the spherical harmonics representation in a global anatomic structure, ie both at the within voxel level (collection of metrics into a single FOD) and inter voxel collection of FODs in a structure in which various voxels have the same physiological function. It can be relevant either in healthy areas with multiple fiber population voxels or in voxels with pathological modification of the fiber architecture. In addition, the possibility to represent a FOD distribution in an anatomical structure may help to precisely locate a disease process or pathophysiology.

The estimation of the embedding reduced space for DTI-based tensors have been previously described using Manifold Learning. Mathematically, it has been showed that no diffusion modeling method (including DTI and high-orders models) can't be properly analyzed in a linear Euclidean space. Segmentation of FOD data is a challenging problem because it is necessary to develop algorithms that can correctly handle the non-Euclidian mathematical structure of the diffusion function. Recent methodological developments follow the principle of clustering regions that we have described previously for quantitative data extraction from FOD amplitudes. We can divide methods for FOD segmentation into two categories: those with mathematical a priori based on Riemannian spaces estimation and methods based on data which mimic the underlying structure without any a priori. Methods based upon Riemannian spaces require the definition of a complex distance, which limits possibilities to preform basic mathematical operations for clinical research application.

More recently, manifold learning has been used on DWI to map the white matter fiber in a controlled subspace with an adapted model of fingerprint called “fingerprint” and on multimodal MRI acquisition including DWI data. These previous studies have shown interesting relationship between compact fingerprint and genetic biomarkers on large population (Kumar et al., 2018, 2017).

Here we propose to use manifold learning representation of the diffusion data through CSD estimation, in order to analyze optic nerves structures. The use of fibre ODF and spherical deconvolution methods is now an essential tool for the study of the human brain (Dell’Acqua and Tournier, 2018). The CSD was introduced in two influential publications by Tournier et al. (Tournier et al., 2007, 2004) to solve limitation of the DTI model. The CSD method allows the FOD estimation directly from diffusion-weighted MRI data, without the need for prior assumptions regarding the number of fiber populations present. Using this diffusion model, the signal measured within a voxel is assumed to correspond to the sum of the DW signals that would have been measured for each fiber population in isolation. With regards to the metrics extraction, as required by manifold algorithms, this first step of Diffusion-weighted signal modeling appear essential to obtain a collection of quantitative measures which describe the number of fiber population and their complexity in terms of lobe amplitude.

#### 4.4.2 Why using a manifold learning technique to diagnose optic neuropathies?

Although Diffusion Tensor Imaging-based tractography remains the most widely used tractography method for mapping cranial nerves, CSD-based tractography has started to draw attention in the field of clinical investigation to address the problems that affect the tensor model in estimating the FOD

In contrast to the brain for which the vast majority of voxels contains several fiber populations, the cranial nerves are thought to include mainly single-fiber voxels, particularly in their intracranial segment. Despite this apparent simplicity in modeling the diffusion signal, a recent study has shown that using CSD can improve the reliability and feasibility of cranial nerve tractography (Jacquesson et al., 2018). We can propose the hypothesis that in pathological condition, such as tumor compression with axonal loss or edematous tissues surrounding the nerves; the precision of the FOD reconstruction with spherical harmonics tend to provide more accurate fiber reconstructions than the classic tensor model.

Tractography post-processing classically involve three steps: the correct estimation of fiber orientations; the application of an appropriate tracking algorithm and the extraction of quantitative information. The reliability of tractography results is dependent on all 3 steps. Two post-processing approaches currently make reference for extraction of quantitative information from anatomical regions using DWI: Voxel-based analysis (VBA) and streamline tractography. Voxel-based analysis (VBA) is an image analysis technique for performing statistical tests across and within groups of subjects, with the ability to localize group differences or correlations without any prior spatial hypothesis.

Prior to smoothing images to boost the SNR, VBA usually starts by transforming all subject images to a common template using an image registration algorithm. The subsequent step is to perform statistical analysis at each voxel, depending on the disease model. If we raise the hypothesis that cranial nerves are likely to be affected by fiber density variation along their entire length, which has been demonstrated in head and neck cancers, for example (Rouchy et al., 2018), the use of the classic VBA approach appears problematic. Moreover, here we have tested streamlines tractography without bringing arguments to quantitative alteration of the optic nerves in patients, following the use of a scalar value (here the AFD).

Here we demonstrated in our cohort of 20 optic neuropathy patients that we were able in 18 cases to demonstrate abnormalities of the spherical harmonics along the optic nerves, after dimensionality reduction by the Isomap algorithm.

5 patients with anterior ischaemic neuropathy presented with unilateral manifold optic nerve representation PDF decrease and the 5 others with bilateral abnormal Z scores. This is remarkable given that all these 5 patients were referred with unilateral clinical presentation (Hayreh, 2009). However, this is well known that non arteritic ischaemic optic neuropathy are at risks of bilateralization. In addition, the possibility to represent a FOD distribution in an anatomical structure may help to precisely locate a disease process, which can be of great help for a better understanding of the pathophysiology.

We could mention that the absence of test/retest procedure is a limitation of our proposed diagnostic method, and that a manifold approximation of spherical harmonics has to be tested in other anatomical areas to evaluate its robustness.

In addition, the specificity of our method to distinguish ischaemic and demyelination mechanism in patients with optic neuropathy should be tested in studies with larger patients' cohort.

Here the possibility to quantify the level of nerves PDF in the manifold may help to bring prognostic factors for diagnostic/therapeutic studies. Previous track-weighted imaging study has proposed interesting qualitative evaluation of the optic nerve/retina structures in patients with ischaemic optic neuropathy (Attyé et al., 2018) as a prognostic factor, we then hope that our algorithm would be able to quantify the prognosis in patients with visual disturbances following

Finally, having the possibility to diagnose optic neuropathy only relying on one healthy volunteer data as a reference hold promise for further studies with low number of volunteers/patients; potentially decreasing side risks for volunteers to be include in clinical research and adapted to rare disease exploration.



## 5. REFERENCES

- Anand, S., Mittal, S., Tuzel, O., Meer, P., 2014. Semi-Supervised Kernel Mean Shift Clustering. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 36, 1201–1215.  
<https://doi.org/10.1109/TPAMI.2013.190>
- Andersson, J.L.R., Skare, S., Ashburner, J., 2003. How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. *NeuroImage* 20, 870–888. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00336-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00336-7)
- Aoki, Y., Inokuchi, R., Gunshin, M., Yahagi, N., Suwa, H., 2012. Diffusion tensor imaging studies of mild traumatic brain injury: a meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83, 870–876. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302742>
- Attyé, A., Jean, C., Remond, P., Peyrin, C., Lecler, A., Boudiaf, N., Aptel, F., Chiquet, C., Lamalle, L., Krainik, A., 2018. Track-weighted imaging for neuroretina: Evaluations in healthy volunteers and ischemic optic neuropathy. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI*.  
<https://doi.org/10.1002/jmri.25941>
- Basser, P.J., Mattiello, J., LeBihan, D., 1994. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys. J.* 66, 259–267. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(94\)80775-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(94)80775-1)
- Bender, B., Heine, C., Danz, S., Bischof, F., Reimann, K., Bender, M., Nägele, T., Ernemann, U., Korn, A., 2014. Diffusion restriction of the optic nerve in patients with acute visual deficit. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 40, 334–340. <https://doi.org/10.1002/jmri.24367>
- Bozzali, M., Parker, G.J.M., Serra, L., Embleton, K., Gili, T., Perri, R., Caltagirone, C., Cercignani, M., 2011. Anatomical connectivity mapping: a new tool to assess brain disconnection in Alzheimer’s disease. *NeuroImage* 54, 2045–2051.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.069>
- Dell’Acqua, F., Tournier, J.-D., 2018. Modelling white matter with spherical deconvolution: How and why? *NMR Biomed.* e3945. <https://doi.org/10.1002/nbm.3945>
- Hayreh, S.S., 2009. Ischemic optic neuropathy. *Prog. Retin. Eye Res.* 28, 34–62.  
<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.11.002>
- Hayreh, S.S., Zimmerman, M.B., 2008. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: refractive error and its relationship to cup/disc ratio. *Ophthalmology* 115, 2275–2281.  
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.08.007>

Ilvesmäki, T., Luoto, T.M., Hakulinen, U., Brander, A., Ryymin, P., Eskola, H., Iverson, G.L., Ohman, J., 2014. Acute mild traumatic brain injury is not associated with white matter change on diffusion tensor imaging. *Brain J. Neurol.* 137, 1876–1882.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awu095>

Jacquesson, T., Cotton, F., Attyé, A., Zaouche, S., Tringali, S., Bosc, J., Robinson, P., Jouanneau, E., Frindel, C., 2018. Probabilistic Tractography to Predict the Position of Cranial Nerves Displaced by Skull Base Tumors: Value for Surgical Strategy Through a Case Series of 62 Patients. *Neurosurgery*. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy538>

Kumar, K., Desrosiers, C., Siddiqi, K., Colliot, O., Toews, M., 2017. Fiberprint: A subject fingerprint based on sparse code pooling for white matter fiber analysis. *NeuroImage* 158, 242–259. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.083>

Kumar, K., Toews, M., Chauvin, L., Colliot, O., Desrosiers, C., 2018. Multi-modal brain fingerprinting: A manifold approximation based framework. *NeuroImage* 183, 212–226.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.006>

Mandelstam, S.A., 2012. Challenges of the anatomy and diffusion tensor tractography of the Meyer loop. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 33, 1204–1210. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2652>

Mito, R., Raffelt, D., Dhollander, T., Vaughan, D.N., Tournier, J.-D., Salvado, O., Brodtmann, A., Rowe, C.C., Villemagne, V.L., Connelly, A., 2018. Fibre-specific white matter reductions in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *Brain J. Neurol.*  
<https://doi.org/10.1093/brain/awx355>

Raffelt, D., Tournier, J.-D., Crozier, S., Connelly, A., Salvado, O., 2012a. Reorientation of fiber orientation distributions using apodized point spread functions. *Magn. Reson. Med.* 67, 844–855. <https://doi.org/10.1002/mrm.23058>

Raffelt, D., Tournier, J.-D., Rose, S., Ridgway, G.R., Henderson, R., Crozier, S., Salvado, O., Connelly, A., 2012b. Apparent Fibre Density: a novel measure for the analysis of diffusion-weighted magnetic resonance images. *NeuroImage* 59, 3976–3994.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.045>

Rouchy, R.-C., Attyé, A., Medici, M., Renard, F., Kastler, A., Grand, S., Tropres, I., Righini, C.A., Krainik, A., 2018. Facial nerve tractography: A new tool for the detection of perineural spread in parotid cancers. *Eur. Radiol.* <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5318-1>

Tenenbaum, J.B., de Silva, V., Langford, J.C., 2000. A global geometric framework for nonlinear dimensionality reduction. *Science* 290, 2319–2323.

<https://doi.org/10.1126/science.290.5500.2319>

Tournier, J.-D., Calamante, F., Connelly, A., 2007. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage* 35, 1459–1472.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.016>

Tournier, J.-D., Calamante, F., Gadian, D.G., Connelly, A., 2004. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *NeuroImage* 23, 1176–1185.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.037>

Tuch, D.S., 2004. Q-ball imaging. *Magn. Reson. Med.* 52, 1358–1372.

<https://doi.org/10.1002/mrm.20279>

Tustison, N.J., Avants, B.B., Cook, P.A., Zheng, Y., Egan, A., Yushkevich, P.A., Gee, J.C., 2010. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans. Med. Imaging* 29, 1310–1320.

<https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2046908>

Veraart, J., Novikov, D.S., Christiaens, D., Ades-Aron, B., Sijbers, J., Fieremans, E., 2016. Denoising of diffusion MRI using random matrix theory. *NeuroImage* 142, 394–406.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.016>

Zhu, B., Liu, J.Z., Cauley, S.F., Rosen, B.R., Rosen, M.S., 2018. Image reconstruction by domain-transform manifold learning. *Nature* 555, 487–492.

<https://doi.org/10.1038/nature25988>

## 7. CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : **FABERT Charlotte**

TITRE :

### UTILISATION DE L'APPRENTISSAGE DE VARIETE POUR LE DIAGNOSTIC MEDICAL : APPLICATION AUX NEUROPATHIES OPTIQUES

CONCLUSION :

Dans cette thèse, nous avons développé un algorithme d'intelligence artificielle non supervisé qui a la capacité de caractériser les anomalies de diffusion des molécules d'eau le long des voies optiques antérieures pour des patients porteurs de neuropathies optiques.

Cette nouvelle méthode diagnostique est efficace à l'échelle individuelle et permet une quantification automatisée et rapide des anomalies du signal de diffusion, tout en se basant sur un nombre de sujets témoins réduit renforçant la faisabilité en soins courants. Il conviendra dans le futur d'étudier le caractère pronostique de cet algorithme.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 13/05/19

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

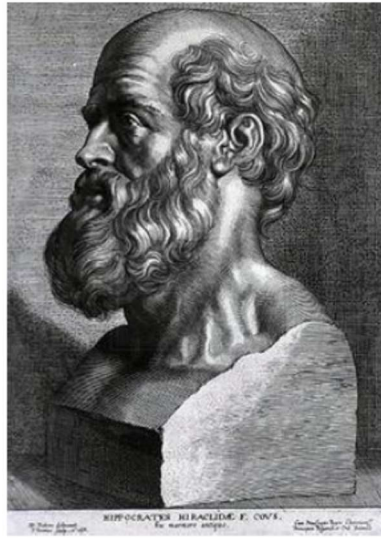
Pour le Président  
et par délégation

Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Alexandre KRAINIK



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*



**THESE SOUTENUE PAR FABERT Charlotte**

**UTILISATION DE L'APPRENTISSAGE DE VARIETE POUR LE  
DIAGNOSTIC MEDICAL : APPLICATION AUX NEUROPATHIES  
OPTIQUES**

**RÉSUMÉ :**

L'imagerie par résonance magnétique pondérée en diffusion révèle le mouvement Brownien des molécules d'eau, qui peut être utilisé pour la reconstruction des faisceaux nerveux lors d'un post-traitement de tractographie. Des algorithmes d'apprentissage automatique (Machine Learning) ont récemment été proposés pour améliorer le processus de reconstruction de fibres. Cependant, le processus tractographique en tant que tel est chronophage en pratique clinique et dépend fortement de la modélisation du signal de diffusion.

Proposer une méthode d'apprentissage automatique non supervisée avec la capacité de reconstruire des structures anatomiques directement à partir de la distribution d'orientation des fibres nerveuses (FOD) permet de s'affranchir de la tractographie et d'explorer les variations du compartiment axonal lié à divers processus pathologiques touchant le compartiment intra-cellulaire le long des structures nerveuses encéphaliques ou neurosensorielles.

L'idée sous-jacente est de substituer l'analyse habituelle radiologique à l'aide de cartes scalaires, qui proposent une valeur numérique par voxel, par une carte statistique rendant compte de la complexité géométrique du signal de diffusion dans un voxel à travers un découpage des FOD en 100 coefficients d'amplitudes. Nous utiliserons des théories mathématiques appropriées pour imposer des propriétés physiquement dépendantes d'un espace non Euclidien, par approximation Riemannienne.

Nous avons appliqué cet algorithme sur les voies optiques antérieures humaines dans des conditions normales et pathologiques, afin de démontrer la faisabilité d'un diagnostic de neuropathie optique ischémique ou démyélinisante sur ces nouvelles méthodes d'analyse à la fois visuelle et quantitative.

**MOTS CLÉS :** Imagerie par résonance magnétique, Manifold, IRM, Diffusion, Tractographie, FOD, CSD, neuropathie optique

**FILIÈRE :** Médecine, spécialité Imagerie Médicale et Radiodiagnostic