



HAL
open science

TractLearn : comparaison au modèle linéaire généralisé pour l'exploration des voies visuelles antérieures

Clément Jean

► **To cite this version:**

Clément Jean. TractLearn : comparaison au modèle linéaire généralisé pour l'exploration des voies visuelles antérieures. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03443263

HAL Id: dumas-03443263

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03443263v1>

Submitted on 23 Nov 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

Année : 2021

**TRACTLEARN : COMPARAISON AU MODÈLE LINÉAIRE
GÉNÉRALISÉ POUR L'EXPLORATION DES
VOIES VISUELLES ANTÉRIEURES**

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ : RADIODIAGNOSTIC ET IMAGERIE MÉDICALE

Par M. Clément JEAN

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 14/10/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le professeur Alexandre KRAINIK, neuroradiologue

Membres :

M. le docteur Arnaud ATTYÉ, directeur de thèse, neuroradiologue

Mme le docteur Sylvie GRAND, neuroradiologue

M. le docteur Félix RENARD, mathématicien

M. le professeur Christophe CHIQUET, ophtalmologue

M. le docteur Olivier CASEZ, neurologue

TRACTLEARN : COMPARAISON AU MODÈLE LINÉAIRE GÉNÉRALISÉ POUR L'EXPLORATION DES VOIES VISUELLES ANTÉRIEURES

RÉSUMÉ

Introduction : l'analyse statistique des données quantitatives d'IRM se fonde le plus souvent sur le modèle linéaire généralisé (GLM), qui repose sur l'usage d'une référence Euclidienne commune à tous les sujets d'étude pour la détection d'anomalies. Une limite de cette approche est le risque de générer à la fois des faux-positifs en cas de variant anatomique ou d'artéfacts à l'acquisition et des faux négatifs par manque de sensibilité. TractLearn a récemment été proposé comme une alternative basée sur du Machine Learning non supervisé où l'on applique un algorithme de réduction de dimensions appelé UMAP, puis dans un second temps, on génère des sujets synthétiques pour redéfinir les normes de référence à partir de sujets sains. Les distances Riemanniennes calculées dans « l'espace manifold » sont mises à profit pour la détection de variations statistiques entre des groupes de voxels et pourrait permettre de dépasser les limites du GLM. Cependant, l'absence de Gold standard rendait impossible une comparaison fiable entre ce nouvel outil diagnostique et le GLM lors de notre précédente étude sur l'encéphale. L'application de TractLearn aux voies visuelles antérieures pourrait servir de preuve de concept, les lésions décelées au sein du nerf optique ayant une traduction en termes de signe clinique relativement univoque. Dans cette étude nous cherchons à comparer la capacité de détection d'anomalie des nerfs optiques entre le GLM et TractLearn chez des sujets adressés pour neuropathie optique démyélinisante (NORB) ou ischémique (NOIAA). Un objectif secondaire est d'évaluer la nécessité d'une correction pour les comparaisons multiples type Bonferroni et False Discovery Rate (FDR) pour les analyses conduites avec TractLearn.

Méthode : Nous avons scanné 24 sujets sains, 9 sujets adressés pour NORB et 12 sujets pour NOIA avec une machine IRM 3T Philips Ingenia. Les données de diffusion ($b=1000$ s/mm², 60 directions) ont été traitées avec le logiciel MRtrix selon la méthode Single-Shell 3 tissues en déconvolution sphérique contrainte. Après une étape de recalage sur un template commun, nous avons calculé 4 métriques quantitatives (FA, AFD, TW-FA et TW-FOD). Nous avons ensuite appliqué aux données une analyse via TractLearn et via le GLM. Pour finir, nous avons comparé les résultats obtenus avec une correction par Bonferroni, FDR et l'absence de correction pour comparaisons multiples.

Résultats : La sensibilité de TractLearn pour détecter des anomalies quantitatives oscille de 44% (FA et TW-FA) à 100% (AFD) pour les patients atteints de NORB et de 66% (FA et TWI-FOD) à 75% (AFD et TWI-FA) pour les patients atteints de neuropathie ischémique. Elle est supérieure à celle du GLM pour tous les marqueurs et les deux processus pathologiques. TractLearn permet de détecter des anomalies dans les nerfs controlatéraux, non atteints cliniquement, avec des incidences comprises entre de 22 et 77%. TractLearn a permis d'identifier plus de voxels anormaux dans les nerfs lésés que le GLM ($p < 0,01$). La correction pour comparaisons multiples fait disparaître toutes les lésions quantitatives sauf pour 3 patients pour le FDR et 2 cas pour le Bonferroni.

Conclusion : TractLearn est une méthode plus sensible que le GLM pour identifier des voxels anormaux en cas de neuropathie optique, ne nécessitant en outre pas de correction statistique pour les comparaisons multiples, puisque les voxels sont analysés de façon globale dans une structure anatomique plutôt que de façon indépendante.

MOTS CLÉS : [IRM](#), [Diffusion](#), [tractographie](#), [Manifold](#), [Neuropathie optique](#)

FILIÈRE : Médecine, spécialité Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

TRACTLEARN: COMPARISON WITH THE GENERALIZED LINEAR MODEL FOR OPTIC PATHWAYS EXPLORATION

ABSTRACT

TractLearn was recently proposed for Diffusion-weighted MRI quantitative analyses, based on Riemannian distances between anatomical structures. It allows to detect joint quantitative variations in a group of voxels, thus in theory to decrease the number of false negative in comparison with the General Linear Model (GLM).

TractLearn also takes advantage of a manifold approach to capture controls variability as standard reference. Here we aim at comparing the performance of *TractLearn* with the GLM in detecting optic nerve voxel alteration, using the presence of visual impairment as clinical reference.

The second objective is to test whether *TractLearn* does require a statistical correction for multiple comparison, usually recommended in the case of individual voxel testing in Neurosciences. As *TractLearn* relies on a global test on a collection of voxels, applying such correction can lead to false negatives in patients with optic neuropathy. We illustrate the potential added value of this method on a case-controlled study including healthy population of single-shell diffusion MRI data, as compared with patients referred for unilateral optic neuropathy.

Our contributions are to show that:

- 1/ *TractLearn* outperforms the General Linear Model in voxelwise analysis of Diffusion-weighted MRI metrics by increasing the diagnostic sensitivity.
- 2/ Application of statistical correction for multiple comparison in this work severely limit the number of clinically-relevant detected lesions

KEY WORDS : MRI, Diffusion, tractography, Manifold, Optic neuropathy

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
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 cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
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
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	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
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
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	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
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 ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENO	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
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, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDoux Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
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

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	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	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
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	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
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 émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. ”

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier mon jury de thèse de m'accompagner dans cette étape si particulière et forte qu'est la soutenance, augurant la fin d'un parcours initiatique mais loin d'être la fin de l'apprentissage dans ma vie de futur médecin.

§

Au **Pr Alexandre KRAINIK**, merci d'avoir accepté de présider ce jury. C'est avec enthousiasme que j'espère continuer ma formation à vos côtés. Merci également pour votre aide et votre soutien lors de mon master cette année.

Au **Dr Sylvie GRAND**, merci pour la bienveillance dont vous faites preuve au sein de votre équipe et dont j'ai pu sentir l'importance dès mes premiers jours en neuro-imagerie, encore externe à l'époque. J'espère vraiment être à la hauteur de vos enseignements.

Au **Docteur Arnaud ATTYE**, merci pour ton travail, ta disponibilité et la persévérance dont tu as fait preuve pour toutes ces explications indispensables à l'avancement de ce travail. J'ai été bercé par ta passion, qui m'a aidé à tenir devant ces lignes de commandes souvent obscures et ces concepts d'IA pas vraiment instinctifs à visualiser. Merci aussi pour tes enseignements en diagnostic, peut-être vais-je finir par m'en sortir avec ces hydrops (pour les non-initiés, il ne s'agit pas d'une espèce méconnue de dinosaures).

Au **Docteur Felix RENARD**, merci pour ton expertise et ta pédagogie. Tu as guidé ce travail en assurant la transposition des objectifs au sein de l'univers des mathématiques, peu propice à la survie des néophytes comme moi qui commençons à pâlir dès qu'une formule contient autre chose que des termes non barbares, à savoir « + », « - », « / » et « x ».

Au **Pr Christophe CHIQUET**, merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Faute d'avoir eu l'occasion de travailler directement avec vous, j'ai tout de même un peu l'impression de vous connaître au travers de l'internat puis du clinicat de Julie dans votre service.

Au **Docteur Olivier CASEZ**, merci Olivier pour ta participation à ce jury. C'est un plaisir de te croiser en IRM, moment où j'ai eu régulièrement l'occasion de bénéficier de ton éclairage de clinicien. J'espère pouvoir continuer à en bénéficier à mon retour dans l'univers de la neuro-imagerie.

Un grand merci au reste de l'équipe ayant permis l'élaboration de ce travail.

§

To **Fernando CALAMENTE**, thank you for your support to this work, even if you're actually at the very opposite side of the Earth (thank you internet !). I hope I can visit Australia in the near future

À **Laurent LAMALLE**, merci pour ta compétence et ta gentillesse. Tu as su m'apporter de l'aide pour combler mes lacunes informatiques à de nombreuses reprises avec la patience qui te caractérise.

À **Johan PIETRAS**, merci pour avoir assuré les acquisitions de cette étude. Merci également pour ta disponibilité et ces moments partagés lors de mon M2.

À **Charlotte FABERT**, merci d'avoir initié ce projet de recherche pour ton propre travail de thèse. J'espère avoir été à la hauteur pour reprendre le flambeau. Merci pour tous ces bons moments qu'on a vécu depuis le début de nos aventures médicales.

À **Mathilde HACQUARD**, merci d'avoir inclus les patients et d'avoir géré le versant ophtalmologique de l'étude. Merci également pour ce semestre partagé en neuroradio, c'était vraiment chouette de travailler avec toi.

À **Gauthier WILLAUME**, merci également d'avoir inclus les patients pour cette étude et d'avoir organisé la prise en charge neurologique des sujets. J'ai eu plaisir à travailler avec toi, mêmes si malheureusement nos échanges ont été rares.

§

Une mention particulière au **Doyen le Pr Jean-Paul ROMANET**, qui m'a apporté tout son soutien à la suite de mon accident pour me permettre de concrétiser ce projet de poursuivre mes études. Vous êtes venu me rencontrer jusque dans ma chambre en centre de rééducation pour préparer ma reprise. Ce parcours n'aurait pas été possible sans votre bienveillance et votre capacité d'adaptation. Merci.

Merci aux **Pr Emmanuel, GAY**, au **Dr Ahmad ASHRAF**, au **Pr Olivier CHABRE** et au **Pr Jean-Luc DESCOTES** d'avoir pris soin de moi lorsque j'étais du côté patient.

Je tiens également à remercier chaleureusement l'équipe de neuro-imagerie pour leur accueil, la qualité de l'équipe et la bienveillance que j'ai eu la chance d'y trouver. C'est un bonheur de poursuivre ma formation parmi vous.

§

Au **Dr Adrian KASTLER**, merci pour ton accueil et ta bienveillance. Même bien occupé dans ton activité interventionnelle tu as su remarquer et motiver le jeune externe que j'étais à l'époque. Tes paroles m'ont motivé dans la voie que j'ai emprunté et je t'en remercie.

Au **Dr Olivier HECK**, merci pour la qualité de tes explications, particulièrement en imagerie vasculaire. Bien que l'interventionnel ne soit pas un versant d'imagerie qui me soit accessible, j'ai plaisir à me former et appréhender au mieux vos procédures.

Au **Dr Kamel BOUBAGRAS**, merci pour ces moments de rire dont tu as le secret lors de ces longues vacances au scanner. Merci pour ta gentillesse et pour ton enseignement.

Au **Dr Alexis GALLOUX**, merci pour ta disponibilité et la clarté de tes explications. J'apprécie ces vacances où l'on prend le temps de creuser un sujet. Merci aussi pour tes retours qui sont très précieux pour améliorer la pertinence de mes CRs.

Au **Dr Florence TAHON**, même si vous êtes partie assez tôt dans mon internat, j'ai pu profiter de vos enseignements. Je garde en mémoire cette embolisation d'anévrisme à laquelle vous m'avez convié en tant qu'observateur : j'ai été impressionné par la procédure.

Au **Dr Lucile DELOIRE**, merci pour tes conseils et ta gentillesse. J'ai eu plaisir de te découvrir comme co-interne et amie. Ta motivation est inspirante. J'espère que tu es épanouie tant sur le plan professionnel que familial.

Au **Dr Nacim OUARKOUB**, merci d'avoir partagé tes connaissances radiologiques et ou extra-radiologiques avec autant de pédagogie.

Aux **manipulateurs de neuro-imagerie**, quel plaisir de travailler avec vous ! J'apprécie votre compétence et la gentillesse globale dont vous faites preuve. J'ai hâte de rejoindre l'équipe.

Merci pour la qualité de la formation obtenue auprès des seniors de radiologie centrale, de l'hôpital sud et de pédiatrie, même si je m'oriente vers une autre voie j'ai pris plaisir à travailler avec vous.

§

Au **Pr Gilbert FERRETTI**, merci de m'avoir accueilli dans votre service et d'avoir fait les aménagements nécessaires en termes d'organisation pour me permettre de suivre au mieux mon internat.

Au **Pr Ivan BRICAULT**, merci pour la qualité des moments pédagogiques que vous animez dans le service, ils sont précieux. Merci également pour votre investissement dans nos cursus et dans la gestion du planning. J'ai apprécié apprendre à vos côtés.

À **l'équipe de vasculaire**, merci de m'avoir initié à regarder une aorte comme autre chose qu'un tuyau, mais également merci pour votre gentillesse et vos petites blagues qui, mine de rien, font du bien sur une journée de travail (sauf pour toi MF des fois je suis plus fatigué avec que sans tes vanes en fin de vacation ^^).

À **l'équipe d'imagerie thoracique**, merci pour vos enseignements en pathologie du poumon qui m'ont été très bénéfiques ainsi que ces cas partagés lors des staffs qui étaient particulièrement formateurs.

À **l'équipe d'imagerie de la femme et pelvienne**, merci pour m'avoir permis de m'initier auprès de vous. J'ai pu découvrir le rôle central de votre spécialité dans la prise en charge des femmes et je n'ai jamais eu autant de contact avec les patients que lors de mon passage parmi vous. J'admire le côté profondément humain dont vous faites preuve et je compte m'en inspirer. Merci pour cette belle ambiance qui règne dans le service.

À **l'équipe d'ostéo-articulaire**, merci pour m'avoir aidé à y voir plus clair sur les explorations musculo-squelettiques. J'ai apprécié travailler avec vous, toujours dans la bonne humeur, bien que le trajet jusqu'à l'hôpital sud s'apparentait parfois à une expédition.

À **l'équipe d'imagerie abdominale**, j'ai beaucoup apprécié mon stage parmi vous. Bien que je ne puisse pas m'investir sur le versant échographique, j'ai trouvé un réel intérêt à l'exploration abdominale en IRM sur le plan diagnostique. Merci d'avoir partagé vos compétences.

À **l'équipe d'imagerie pédiatrique**, merci d'avoir su m'intégrer dans cette spécialité qui, sur le papier, s'avérait la moins adaptée à ma venue. Vous avez su me faire une place dans l'équipe et m'avez permis de découvrir l'univers de l'IRM pédiatrique et de l'exploration EOS, deux domaines qui m'ont vraiment intéressé.

Aux **manipulateurs de ces services**, merci pour votre travail et votre accueil.

*Merci à mes co-internes et jeunes chefs pour la belle ambiance
que vous avez su mettre et qui a baigné mon internat.*

§

À **Corentin BERTHET**, tu faisais déjà partie des vieux internes quand j'ai débarqué et malheureusement je n'ai pas eu beaucoup l'occasion de travailler avec toi. On va remédier à ça à partir du prochain semestre.

À **Stéphane CHARARA**, j'ai tout de suite apprécié ta personnalité et ton humour. Je vais pouvoir bénéficier en plus de tes lumières lors de mon retour dans le service, je suis heureux de travailler avec toi à nouveau

À **Romain DEMAISON**, mon solide partenaire de M2, a partagé notre intérêt certain pour les équations différentielles et autres joyusetés ainsi que notre passion des messages GIFs. On a quand même partagé de super moments durant l'internat. Hâte de voir quelles pépites nous réserve notre collaboration neuroradiologique ☺. Et merci pour ces photos de Charlotte qui apportaient un peu de vie à ces journées de cours zoom parfois maussades.

À **Mathieu FINAS**, MF pour les intimes, le super-héros du service, le roc, qui certes laisse à l'interne une certaine autonomie quand il sauve une jeune femme d'une hémorragie en salle d'angio (un vrai héros je vous dis !) mais toujours Ok pour un avis, qui fait des retours sur les modifications de CR et qui met une belle ambiance dans le service. Merci d'être qui tu es man !

À **Yann TEISSIER**, quel plaisir d'avoir fait mon internat avec toi. Merci pour ta disponibilité et la pertinence de tes remarques et conseils. J'admire ton investissement dans ton métier. Dès notre rencontre j'ai tout de suite senti l'ampleur de ta bienveillance. J'espère qu'on restera proches à l'avenir.

À **René-Charles ROUCHY**, pour nos discussions toujours intéressantes, autour d'un café ou d'une IRM de prostate. Merci pour tes conseils et ta gentillesse.

À **Pierre CHAUDET**, tu m'as mis le pied à l'étrier en neuroradiologie quand j'étais externe. J'ai adoré ta personnalité et j'espère te revoir bientôt !

À **Aliénor FABRY**, merci pour tes démonstrations d'échographie en phase socle mais surtout de m'avoir aidé à y voir plus clair sur les IRM de genoux lors de mon semestre à sud. Tu as participé à mettre l'ambiance particulièrement agréable qui règne là-bas.

À **Cevdet OZCELIK**, pour ton partage de connaissances en ostéo-articulaire, ta disponibilité mais aussi pour l'ouverture que tu as su me montrer sur l'univers professionnel qui m'attend.

À **Maxime CHEVALIER**, le beau gosse du service mais pas que !! Également prince de la macro-biopsie et athlète confirmé (sauf en descente sur un vélo, désolé ^^). Merci pour ton investissement et ta disponibilité dans le service, c'est toujours un immense plaisir de te voir ! Je compte sur toi pour une sortie run&bike ;)

À **Nicolas HERGIBO**, pour ta gentillesse et ta bienveillance. La curiosité dont tu fais preuve et qui n'est pas bornée à la radiologie est inspirante. Au passage, merci à ton frangin pour son aide précieuse en mathématiques

À **Pierre PASCAL**, merci pour ton calme, ton humilité et ta patience. C'était très agréable de travailler avec toi que ce soit lors de notre semestre de neuroradio ou dans ton fief à sud ☺.

À **Anthony COLE**, merci de m'avoir épaulé aux urgences. C'est plus la même maintenant que t'es exilé à Chambéry... Qui sait peut-être qu'on redeviendra collègues dans le futur ☺

À **Léa RUEZ-LANTUEJOUL**, la patronne qui ne transige ni sur le nodule, ni sur l'atteinte interstitielle de la sclérodermie systémique. Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité, tu es un réel atout pour le service.

À **Pauline PORRET**, la machine, on s'est suivi depuis la P2 et ça toujours été un plaisir de te voir. Humble mais efficace, tu as toujours été là pour me filer un coup de main (et m'apporter une quantité innombrable de cafés). Merci ☺

À **Cécile VENOT**, pour ces bons moments partagés au CHU comme en dehors. J'espère que tu seras épanouie à Chambéry. En tout cas on n'a pas fini de se voir !

À **Raia DOUMIT**, j'ai eu la chance de te découvrir en radiopéd et je t'adore (mais ça tu le sais ;). Quel plaisir ça a été de venir travailler en sachant la bonne humeur, les rires et le soutien que j'allais y trouver. Tu vas faire une maman au TOP !

À **Eve GRANGETTE**, dommage qu'on n'ait pas eu plus d'occasions de se voir durant l'internat (il y a bien sûr la fois où j'ai littéralement massacré ta clé usb avant ta présentation au staff, là j'imagine que t'aurais préféré ne pas me voir XD), mais j'ai beaucoup apprécié nos échanges. J'espère que tu t'épanouiras en radio pédiatrie.

À **Thomas BASSET**, le boss, le maître ;), pour tous ces bons moments du début à la fin de notre cursus. Certes on n'a pas toujours brillé d'intelligence dans nos choix de jeunes étudiants en médecine (un souvenir me revient de toi aux prises avec une vachette dans une arène ...), mais je trouve qu'on a globalement bien réussi à redresser la barre. Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance.

À **Alexandre NEROT**, pour ta curiosité et ton investissement dans le travail. Tout le monde ne met pas au point des algorithmes d'IA en parallèle de l'internat. C'est toujours intéressant d'échanger avec toi.

À **Shirin BENHAMICHE**, tu incarnes la gentillesse et la bonne humeur. Merci d'avoir été là tout au long de l'internat. Les patientes qui t'attendent ont beaucoup de chance de passer entre tes mains.

À **Mariya RAYKOVA**, j'ai beaucoup apprécié ta simplicité et ta gentillesse, je regrette de ne pas pouvoir partager cette dernière année d'internat avec toi. Je te souhaite plein de bonheur à Bordeaux.

À **Brice LEFEVRE**, merci pour la bienveillance dont tu as fait preuve à mon égard. J'espère que malgré ton parcours interventionnel on trouvera le temps de se refaire des sortis avec les toutous !

À **Eliott MATHIEU**, ton engagement dans le service est admirable, tu n'as pas choisi la voie la plus simple. J'espère que tu as bien rechargé les batteries lors de ta parenthèse à Tahiti pour revenir au top de ta forme.

À **Claire BONARDEL**, pour ta gentillesse, dommage qu'on n'ait pas eu l'occasion de passer un semestre ensemble car j'ai beaucoup aimé les moments qu'on a pu partager.

À **Emeric GREMEN**, un interventionnel prometteur de plus ! Qui nous vend des aortites sur des plaques d'athéromes mais bon on ne peut pas être parfait ^^ . Merci pour ta gentillesse 😊.

À **Paul HENRY**, bravo pour ton engagement au sein du service. On était tous à râler dans notre coin contre cette « bouse » de PACS (moi le premier) et tu as su, méthodiquement et avec persévérance, analyser les problématiques et tenter de trouver des solutions. Merci !

À **Kévin GUTTIN**, même si finalement on s'est plus croisé qu'autre chose lors de notre semestre de pédiatrie / imagerie de la femme, j'ai beaucoup apprécié ta personnalité et je suis heureux d'avoir partagé mon internat avec toi.

À **Pierre BEAUDOIN**, pour ton amour indécent des combo coca et muffins choco-noisette du relai H. J'aime beaucoup ton côté curieux et touche à tout. C'est toujours intéressant d'échanger avec toi.

À **Corentin SERRI**, de même je n'ai pas eu beaucoup l'occasion de travailler avec toi mais on sent tout de suite ta motivation et ça fait plaisir. Peut-être à bientôt en neuroradio !

À **Vanina ANGLADE**, merci de ne pas avoir fomenté d'attentat contre moi malgré les nombreuses vannes que tu as subies. Finalement t'es assez modérée pour une Corse.

À **Ebru SAYILIR**, pour ton caractère percutant et ta bonne répartie, c'est (presque des fois de temps en temps) un plaisir de te voir 😊

À **Ines RE**, merci pour ces sessions endiablées de joute verbale (bon plutôt unilatérales à mon avantage je dirai) en pédiatrie, face aux piles de radio. J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec toi.

À **Jad DANDACHE** et **Romain BONARDEL**, pour votre calme et votre gentillesse, j'espère pouvoir retravailler avec vous d'ici la fin de votre internat.

À **Rose PAOLI**, **Georges KHOURY** et **Maxime HEROUARD**, pour votre soutien indéfectible lors de nos longues vacances au scanner des urgences. Je suis confiant dans votre promotion.

*Au cours de ces 29 années j'ai eu la chance de croiser le chemin de bon nombre de belles personnes. L'objectif ici n'est pas d'en dresser une liste et pour toutes les personnes qui se reconnaîtront : merci d'avoir ensoleillé ma vie.
Quelques personnalités méritent toutefois une mention particulière.*

§

À **Yanou**, merci d'être toujours présent à mes côtés, et de me soutenir dans mes projets les plus fous ! à très vite dans les airs ;))

À **Greg**, merci pour ces 20 années d'amitié ! A l'école, au lycée, au bar ou à la clinique tu as toujours été là ! À toutes les années d'amitié qui nous attendent encore ...

À **Laure**, pour ton assistance pendant l'externat, ton amour du canasson que je ne comprendrai jamais et ton sourire à toute épreuve.

À **Sonia**, pour ton assistance pendant l'externat (bis), ta fine connaissance en biéologie Lilloise que tu partages volontiers et tous ces beaux moments qu'on a vécu ensemble.

À **Maurine, Jean, Adam et Freya**, pour le bel équilibre que vous avez su trouver, pour les rires, joyeuses journées et soirées partagées, et pour celles à venir ! Remerciement spécial à Maurine pour la relecture de ce travail.

À **Coline, Damien, Clément et Antoine**, pour votre amitié tant appréciée. Vous formez une famille inspirante et magnifique. #fournisseursofficielsdubébé

À **Claire et Jean-Paul**, pour votre dévouement incroyable et votre engagement au quotidien pour vos patients.

À **Eric**, qui m'a le premier remis à flots. J'espère que désormais tu vogues heureux et serein sur les canaux de ta retraite.

À **Mireille, Alain, Delphine et Thomas**, pour tous ces beaux moments d'enfance partagés.

Dans les suites de mon accident en 2013, plusieurs personnes au grand cœur m'ont pris sous leurs ailes via l'association « Waterproof Tétra Family » (WTF ?!) qu'ils ont fondé. Ils m'ont assuré qu'ils répondraient présents aussi longtemps que j'en aurais le besoin. Quoi dire à part qu'aujourd'hui encore, ils sont là.

Une étincelle de chacun de vous m'anime, merci.

§

À **Gaël GHENO**, pour ton engagement sans faille, ton énergie débordante, ta bienveillance, ta ténacité. Les mots manquent...merci

À **Jean-Pierre PERFUS**, pour ton soutien et ton humour. Mon attrait pour le soin est en parti né dans le chalet du SMUR de l'ancien hôpital d'Annecy.

À **Chantal FORESTIER**, pour l'amour que tu dégages et ton dévouement. Merci pour ces longues journées passées à organiser les lotos ;))

À **Magali FRAIX-BURNET**, pour la joie de vivre que tu sais transmettre autour de toi, ton dynamisme. J'ai hâte de partager un vol avec toi.

À **Sandra BOCHET**, pour ta gentillesse et ta bienveillance. Mais aussi pour tous ces moments de rire qu'on a pu partager.

À **Bénédicte et Henri ROCHET**, pour ta gestion impeccable des finances et les bons moments passés à la maison bleue. Merci pour votre engagement à mes côtés.

À **Christophe BLAIS**, la crème des ambulanciers, merci pour cet humour dont toi seul as le secret. Promis tu seras le premier à faire un tour avec moi, enfin si tu en as le courage !

À tous ceux qui ont pris part de près ou de loin à cette aventure profondément humaine : merci !

Une mention particulière au service de **cardiologie interventionnelle d'Annecy** pour leur soutien notamment via le recyclage de sondes de rythmologie et via l'opération calendrier de Hend. Mention spéciale également à l'équipe du **Menthon Raid** : merci pour ces beaux moments et votre engagement.

*On dit souvent qu'on ne choisit pas sa famille, et c'est vrai.
Mais je n'en changerai pour rien au monde.*

§

À **ma mère**, pour ton amour, ta dévotion, tes attentions délicates et ta douceur. Tu as su m'éduquer de façon équilibrée (on va essayer de faire aussi bien) et je te dois énormément. Tu dois probablement être fière de ton fils aujourd'hui, sans toi rien n'aurait été possible. Je t'aime

À **mon père**, pour ton amour, parce que tu m'épaules dans tous mes projets et même parfois à contre cœur... (je penserai peut-être à me mettre au point de croix un de ces 4). Pour tous ces moments de complicité sous l'eau dans l'obscurité. Je t'aime

À **ma sœur et Aubéri**, pour votre amour et tous ces moments de rire et de bonheur si délicieux qu'on a pu partager. J'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autres à l'avenir.

À **mon frère, Marina et Thalia**, vous formez une magnifique famille, et c'est un plaisir de vous voir épanouis. Je vous souhaite plein de bonheur dans cette grande aventure !

À **mes beaux-parents**, pour m'avoir accueilli à bras ouverts dans votre famille, pour votre amour et pour avoir mis au monde et fait grandir la plus belle des personnes.

À mes grands-parents **Ginette et Guy**, avec qui j'ai eu la chance de vivre pendant plusieurs années dont je garde de magnifiques souvenirs. Merci pour toute l'attention que vous m'avez portée, votre bienveillance et votre amour.

À mes grands-parents **Georgette et Robert**, avec qui j'ai eu moins d'échanges mais qui je le sais auraient été fiers de moi aujourd'hui.

À **Laurence et Arnaud**, que ce soit autour d'une raclette dans une clinique qu'on ne nommera pas ou au bord du lac, c'est toujours un immense plaisir de partager du temps avec vous ! Merci pour votre soutien

À **Stéphane et Patricia**, pour ces bons moments partagés, ces paniers remplis de champignons et ces belles attentions.

À **Tom**, alias Curry (de légumes), le plus Canadien de mes cousins. Je suis fier de toi.

À **Salomé**, Capt'aine Smolette, tu es devenue une magnifique jeune femme, et je te souhaite de t'épanouir dans tes projets professionnels et personnels.

À **Paul**, le touche à tout, j'espère que ton double cursus historico-culinaire te permettra de trouver ta voie. En tout cas j'espère pouvoir venir manger dans ton restaurant (végétarien bien sûr) un jour !

À **Jeanne**, pour ton entrain et ta personnalité. Merci de m'avoir permis ma première apparition sur Tiktok. Merci pour cette belle représentation chantée à notre mariage 😊

À **Victor**, pour ta gentillesse et ton caractère attentionné. J'ai hâte de te voir évoluer et t'épanouir !

À **Bernard, Babette, Chloé** et les enfants, pour votre dynamisme et votre bienveillance. Vous êtes plein de projets, c'est toujours un plaisir que de pouvoir échanger avec vous

À **Chantal**, même si tu n'es plus là, ton décès qui était concomitant avec mon entrée dans les études médicales m'a beaucoup touché. Je n'envisageai pas ce jour sans te faire ce petit hommage. Tu es probablement la femme la plus dévouée que j'ai connue.

À **Guillaume** et sa famille, merci pour ce beau mariage cet été, ce n'est pas tous les jours qu'on voit les mariés partir de la mairie en Harley ;))

Aux **DUFURNETS** et aux **GIRARDS**, ma belle-famille, vous avez su m'intégrer avec amour et bienveillance, c'est une belle découverte sur bien des aspects, vivement la prochaine cousinade.

La cerise sur le gâteau...

§

À **JPEG**, mon labrador d'assistance (il semblerait que quelqu'un l'aurait vu travailler une fois il y a quelques années mais on n'a jamais eu confirmation). J'ai plusieurs fois espéré échanger nos places lorsque j'écrivais cette thèse en t'entendant ronfler derrière moi.

À **Julie**, ces remerciements ne sauraient accueillir tout ce que je serai susceptible d'y écrire à ton sujet (au risque de faire passer la thèse pour un post-it) et touche bien trop à l'intime pour être exprimé publiquement. Tu es une personne merveilleusement belle sans qui je ne vivrais pas la vie qui nous a mené à ce jour. Je te dois tout, car ton soutien est fondamental dans tout ce que j'entreprends. Je t'aime <3

À l'avenir, pourtant déjà parmi nous.

TABLE DES MATIERES

ABBREVIATIONS	25
ÉTAT DE L'ART & INTRODUCTION À L'ÉTUDE	26
I. L'IMAGERIE DE DIFFUSION EN IRM	26
1) Bases physiques de l'imagerie de diffusion	26
2) DTI : l'imagerie du tenseur de diffusion	30
3) HARDI, augmenter la résolution angulaire	35
4) La Déconvolution Sphérique Contrainte.....	38
5) Évolutions récentes en imagerie de diffusion.....	42
6) La reconstruction tractographique	44
7) Tractographies : du qualitatif au quantitatif	51
8) La diffusion appliquée aux voies visuelles antérieures.....	54
II. LES VOIES VISUELLES ANTÉRIEURES	59
1) Anatomie et physiologie	59
2) Examens disponibles pour l'étude du nerf optique	65
3) La Névrite Optique Rétro Bulbaire	67
4) La Neuropathie Optique Ischémique Antérieure Aiguë.....	69
III. ANALYSES STATISTIQUES CLASSIQUES.....	72
1) Le Voxel-Based Analysis (VBA)	72
2) Le Modèle Linéaire Généralisé	74
3) Corrections statistiques pour comparaisons multiples	76
V. IA ET MACHINE LEARNING	80
1) Définitions et généralités	80
2) Principe général	84
VI. LA REDUCTION DE DIMENSION	86
1) Complexification des données et dimensionnalité	86
2) La complexité des données : une « aubaine ».....	88

3)	<i>La « malédiction » de la dimensionnalité.....</i>	89
4)	<i>Les méthodes de réduction de dimensions.....</i>	91
5)	<i>Le Manifold Learning</i>	95
VII.	RATIONNEL DE L'ÉTUDE	101
1)	<i>TractLearn</i>	101
2)	<i>Hypothèses d'étude.....</i>	105
	RÉFÉRENCES PARTIE INTRODUCTIVE.....	106
	ARTICLE SCIENTIFIQUE.....	110
I.	INTRODUCTION	111
II.	METHODS	114
1)	<i>Population.....</i>	114
2)	<i>MRI parameters</i>	115
3)	<i>Data and code availability statements</i>	115
4)	<i>Pre-Processing and Spatial Registration</i>	116
5)	<i>Quantitative maps</i>	117
6)	<i>Updated TractLearn Version for optic nerves</i>	119
III.	RESULTS	121
1)	<i>Patients and morphological sequences.....</i>	121
2)	<i>TractLearn</i>	121
IV.	DISCUSSION	126
1)	<i>Difference between TractLearn and GLM-based statistical analyses</i>	126
2)	<i>Interest of Diffusion-weighted metrics in patients with optic neuropathy</i>	128
3)	<i>Absence of Correction for multiple comparison vs Bonferroni and FDR.....</i>	129
4)	<i>Spatial coregistration.....</i>	130
V.	CONCLUSION	131
	RÉFÉRENCES DE L'ARTICLE	133

ABBREVIATIONS

AFD	Apparent Fiber Density (coefficient apparent de densité des fibres)
CSD	Constraint Spherical Deconvolution (déconvolution sphérique contrainte)
DWI	Diffusion-Weighted Imaging (séquence pondérée en diffusion)
DTI	Diffusion Tensor Imaging (imagerie du tenseur de diffusion)
FOD	Fiber Orientation Distribution (distribution de l'orientation des fibres)
GLM	Generalized Linear Model (model linéaire généralisé)
HARDI	High Angular-Resolution Diffusion Imaging
IA	Intelligence artificielle
LCS	Liquide Cérébro-Spinal
NLDR	Non Linear Dimension Reduction (réduction de dimension non linéaire)
NO	Nerf Optique
NOIA	Neuropathie Optique Ischémique Antérieure (AION en anglais)
NORB	Névrite Optique Rétro-bulbaire
OCT	Optical Coherence Tomographie (tomographie en cohérence optique)
SB	Substance Blanche
SEP	Sclérose En Plaques
SG	Substance grise
SNR	Signal to Noise Ratio (Rapport Signal sur Bruit)
TDI	Track-Density Imaging (imagerie de densité des tracts)
TWI	Track-Weighted Imaging (imagerie pondérée en tracts)
UMAP	Uniform Manifold Approximation and Projection
VBA	Voxel-Based Analysis

ÉTAT DE L'ART & INTRODUCTION À L'ÉTUDE

I. L'IMAGERIE DE DIFFUSION EN IRM

1) Bases physiques de l'imagerie de diffusion

La diffusion moléculaire, aussi connue sous le nom de mouvements browniens, a été initialement décrite par Albert Einstein en 1905. Il décrit le phénomène par lequel tout type de molécule dans un fluide se déplace de façon aléatoire par agitation liée à l'énergie thermique. Le corps humain étant composé environ de 70% d'eau, le développement de l'imagerie par résonance magnétique s'est avant tout axé sur la résonance des protons des molécules d'eau.

Les premiers travaux sur les séquences IRM pondérées en diffusion (DWI pour Diffusion-Weighted Imaging) remontent aux années 80, avec les travaux de Le Bihan et al.

La diffusion dans un milieu homogène présente une distribution gaussienne, caractérisée par sa variance (σ^2), elle-même déterminée par l'intervalle de temps sur lequel la diffusion est étudiée Δt et le coefficient de diffusion D , constant pour une molécule à une température donnée selon l'équation de Stokes-Einstein :

$$\sigma^2(t) = 2 \cdot D \cdot \Delta t$$

$$D = \frac{k \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot r \cdot \mu}$$

avec k la constante de Boltzmann, T la température, r le rayon de la particule et μ le coefficient de viscosité dynamique du fluide

Dans l'eau pure à 37 °C, D vaut approximativement $3 \times 10^{-9} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, le déplacement d'une molécule d'eau en 50 ms correspondant ainsi en moyenne à 17 μm .

Les tissus biologiques sont des structures très hétérogènes dont la microarchitecture est à l'origine de multiples barrières à la diffusion des molécules d'eau.

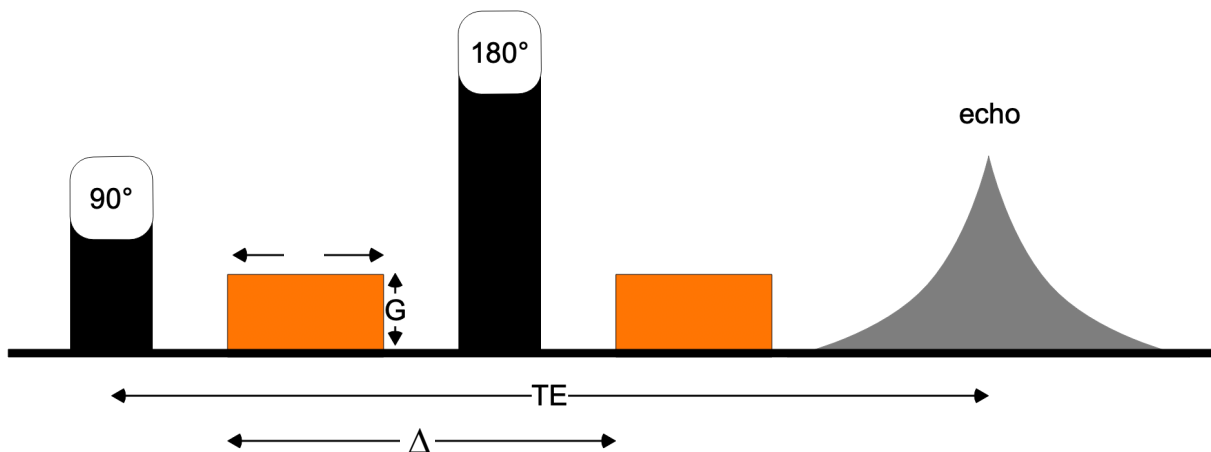
Dans les tissus, les molécules ne sont jamais complètement libres de diffuser, et la représentation gaussienne de la diffusion n'est désormais plus réaliste. C'est pourquoi on substitue au coefficient D d'Einstein le terme ADC pour Coefficient apparent de diffusion lors de l'étude des tissus.

Les séquences d'IRM pondérées en diffusion sont basées sur l'étude des différences de déplacement des molécules d'eau induites par le retentissement de leur environnement sur leur diffusivité.

D'un point de vue technique, la séquence se présente comme une séquence T2 spin-écho à laquelle vient se surajouter deux gradients de diffusion, le premier responsable d'un déphasage proportionnel au déplacement moléculaire le long de la direction selon laquelle le gradient est appliqué (Figure 1), le deuxième égal et opposé au premier tend à annuler le déphasage des spins. Plus le déplacement moléculaire est important, plus le déphasage sera conséquent et plus faible sera le signal associé.

Un proton parfaitement immobile sera déphasé et puis rephasé de façon superposable par l'application des deux gradients de diffusion de part et d'autre de l'impulsion de 180° , avec par conséquent un signal mesuré d'amplitude importante. Au contraire, un proton présentant une liberté de diffusion complète sera le siège d'un rephasage imparfait à l'origine d'une atténuation du signal. On obtient donc en cas de restriction de la diffusion un hypersignal relatif au niveau du tissu étudié.

Figure 1. Diagramme d'une séquence pondérée en diffusion



La pondération en diffusion dépend de l'importance des gradients appliqués de part et d'autre de l'impulsion de 180°, caractérisée par le facteur de gradient b . Ce facteur b est proportionnel à l'amplitude (G) des gradients, leurs durées d'application (δ) et à l'intervalle de temps entre l'application des gradients (Δ) selon la formule suivante, avec γ le rapport gyromagnétique du noyau étudié (ici le noyau d'hydrogène) :

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

Plus le facteur de gradient b est important, plus la séquence sera sensible au déplacement des molécules d'eau.

L'atténuation du signal de diffusion est donnée par l'équation de Stejskal-Tanner, avec D (ou ADC) le coefficient de diffusion défini dans le paragraphe précédent :

$$\ln \left(\frac{S_{diff}}{S_0} \right) = -bD = - \left(\gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \right) D$$

En 1990, Moseley mit en évidence que la diffusion dans la substance blanche n'était pas homogène et qu'elle dépendait de la direction selon laquelle le gradient de diffusion était appliqué au tissu étudié. Lorsqu'on applique un gradient de diffusion selon une direction donnée de l'espace, on récupère pour chaque voxel un signal inversement proportionnel aux mouvements des molécules d'eau uniquement dans la direction d'application du gradient de diffusion. Pour s'affranchir de cette limite, il proposa de réaliser 3 acquisitions avec des gradients de diffusion appliqués selon un repère orthonormé (x, y, z) permettant le recueil des 3 signaux DWI et calcula la moyenne des ADC selon chaque axe pour obtenir un « pseudo-ADC ». En pratique il s'agit de cette valeur qui est utilisée en routine comme ADC, notamment dans la prise en charge de l'AVC ischémique aigu.

Étant donné que la séquence de diffusion se base sur une séquence T2 spin-écho, il existe un phénomène de rémanence T2 prédominant pour les acquisitions réalisées avec un facteur b faible. Cet effet de rémanence, également appelé « T2 shine through », correspond à un hypersignal lié au T2 du tissu étudié et non à une restriction de la diffusion des molécules d'eau.

Un moyen de s'affranchir de ce phénomène de rémanence T2 est de calculer, pour chaque voxel, l'ADC grâce à 2 acquisitions réalisées avec des valeurs de b différentes (classiquement $b = 0 \text{ s/mm}^2$ et $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ pour l'encéphale).

L'ADC est donné par l'équation suivante, avec b_1 et b_0 les facteurs de gradients respectifs des séquences et S l'intensité du signal dans chaque voxel :

$$ADC = \frac{1}{b_1 - b_0} \ln \left(\frac{S_{b_1}}{S_{b_0}} \right)$$

2) DTI : l'imagerie du tenseur de diffusion

Comme vu précédemment, la diffusion des molécules d'eau est influencée par les obstacles que représente l'environnement micro architectural, et leurs effets peuvent ne pas être homogènes dans toutes les directions de l'espace.

Lorsque la diffusion des molécules d'eau se fait de façon homogène dans toutes les directions, le milieu étudié est dit isotrope. Au contraire, lorsque la diffusion des molécules d'eau s'effectue dans une ou plusieurs direction(s) préférentielle(s), le milieu étudié est dit anisotrope.

Le système nerveux central et les nerfs sont des tissus particulièrement anisotropes, en lien avec l'organisation fibrillaire des faisceaux d'axones. Les membranes cellulaires et les gaines de myéline, composées de bicouches lipidiques sont responsables d'une diffusion préférentielle des molécules d'eau dans l'axe longitudinal aux faisceaux de fibres.

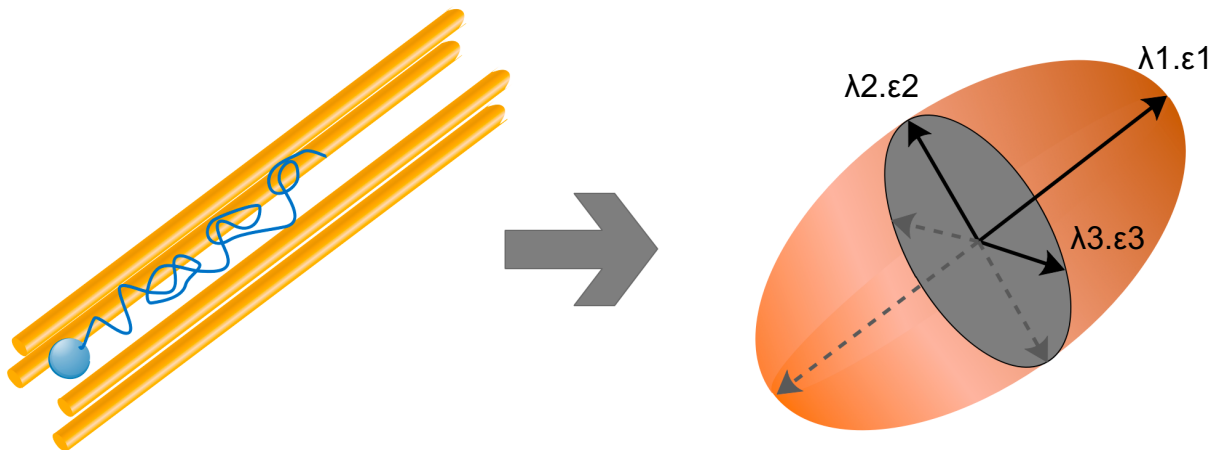
En 1992, Basser et Le Bihan proposèrent d'utiliser le tenseur de diffusion pour modéliser les propriétés de diffusion des molécules d'eau dans les tissus. L'acquisition se fait avec une valeur de B de 1000 s/mm² et au moins 6 directions d'application du gradient de diffusion, en générale les auteurs choisissent 30 directions.

Grâce au calcul de l'ADC selon les gradients de diffusion appliqués dans les différentes directions de l'espace, il est possible par la méthode du tenseur de diffusion de déterminer indirectement l'orientation prédominante des fibres pour chaque voxel grâce à une matrice symétrique positive d'ordre 2.

$$ADC = \begin{pmatrix} ADC_{xx} & ADC_{xy} & ADC_{xz} \\ ADC_{yx} & ADC_{yy} & ADC_{yz} \\ ADC_{zx} & ADC_{zy} & ADC_{zz} \end{pmatrix}$$

Sa présentation géométrique correspond à une ellipsoïde dont le grand axe correspond à l'orientation prédominante des faisceaux de fibres contenues dans le voxel (Figure 2).

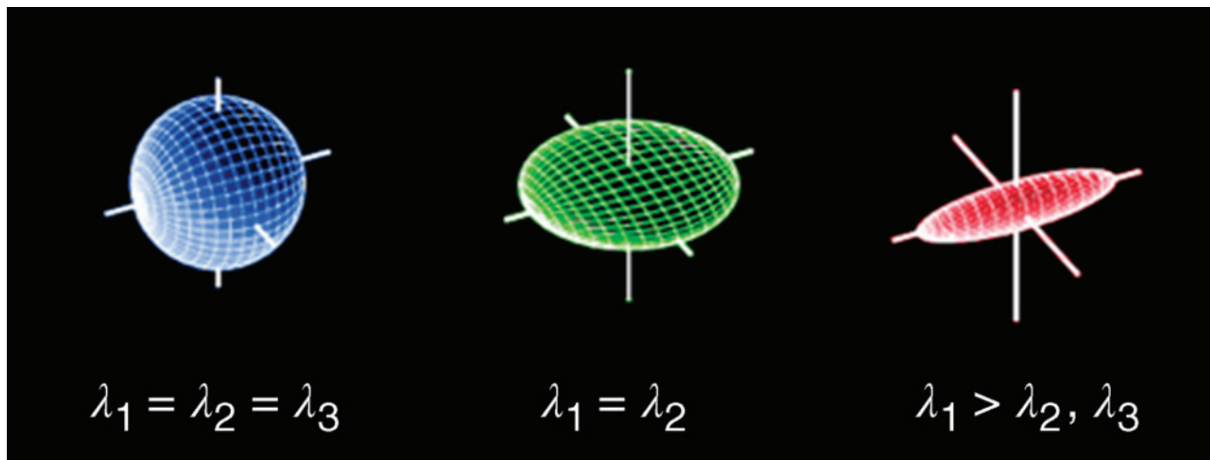
Figure 2. Lien entre l'anisotropie d'un milieu et l'ellipsoïde obtenue en DTI.



Le tenseur de diffusion est caractérisé par les valeurs propres notées λ_1 , λ_2 et λ_3 correspondant respectivement à l'amplitude de la diffusion des molécules d'eau dans la direction des vecteurs propres ϵ_1 , ϵ_2 et ϵ_3 .

Les valeurs propres et leur vecteurs propres associés sont des paramètres relatifs définis tels que $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$. En fonction de l'anisotropie du milieu étudié, la représentation du tenseur prendra des formes différentes dans l'espace, comme montré dans la figure suivante (Figure 3).

Figure 3. Effets des valeurs propres sur l'ellipsoïde du tenseur de diffusion (1).



A partir des valeurs propres du tenseur de diffusion, il est possible de calculer :

- La diffusivité axiale (AD), égale à la valeur de λ_1 .
- La diffusivité radiale (RD), égale à la moyenne des valeurs de λ_2 et λ_3 .
- La diffusivité moyenne (MD), égale à la moyenne des valeurs de λ_1 , λ_2 et λ_3 .
- La fraction d'anisotropie (FA), calculée à l'aide de la formule suivante :

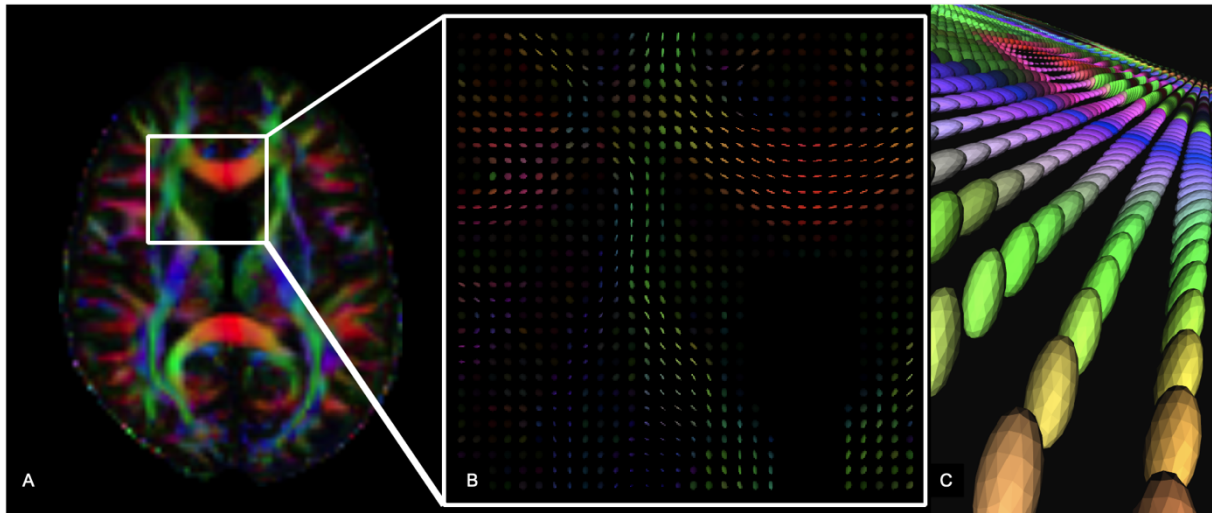
$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \times \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}}{\sqrt{(\lambda_1)^2 + (\lambda_2)^2 + (\lambda_3)^2}}}$$

A partir de la représentation de l'orientation de fibres matérialisée par les ellipsoïdes calculées pour chaque voxel, il est possible de réaliser des reconstructions des faisceaux de fibres sur un volume d'intérêt, les tractogrammes.

La fraction d'anisotropie est souvent représentée par des cartes couleurs standardisées, les « colored FA maps », avec un codage RGB en fonction de l'orientation du vecteur propre principal ϵ_1 représentant en rouge l'axe transverse, vert

l'axe antéro-postérieur et bleu l'axe crânio-caudal (Figure 4). Ce code couleur est utilisé pour toutes les représentations impliquant des données directionnelles tridimensionnelles.

Figure 4. FA-map et représentation des ellipsoïdes du tenseur de diffusion (1).



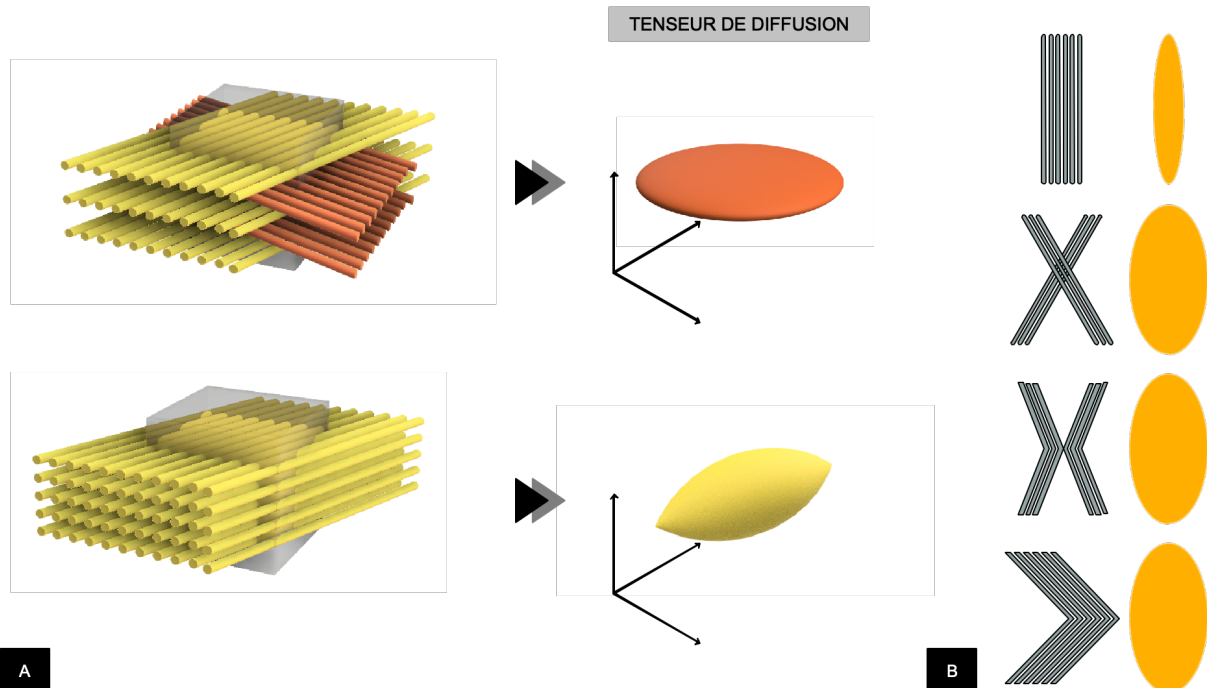
(A) Carte de FA avec représentation des directions selon un code couleur standardisé : rouge pour l'axe transverse, vert pour l'axe antéropostérieur et bleu pour l'axe cranio-caudal. (B) zoom sur le genou du corps calleux et la région du forceps frontal droit, avec visualisation de l'ellipsoïde du tenseur de diffusion de chaque voxel. (C) vue tridimensionnelle des tenseurs de diffusion sur une coupe.

Le modèle du tenseur de diffusion nécessite peu de prétraitement des données et un nombre relativement faible de directions d'étude des phénomènes de diffusion, donc un temps machine assez faible, compatible avec le flux clinique des patients.

Cependant, le DTI a comme principale limite le fait qu'il repose sur l'hypothèse que la diffusion suit un modèle gaussien : il ne permet donc pas de représenter fidèlement plus d'une population de fibres lorsque l'on considère leur direction (Figure 5). Il a été montré que 90% des voxels constituant la substance blanche présentent au moins 2 populations de fibres avec des directions non colinéaires (2). Cette limite est à l'origine d'un manque de fiabilité dans sa capacité à représenter les phénomènes de diffusion

et donc l'organisation de la SB, particulièrement dans les régions de croisements de fibres comme le chiasma optique.

Figure 5. DTI et limites du modèle.

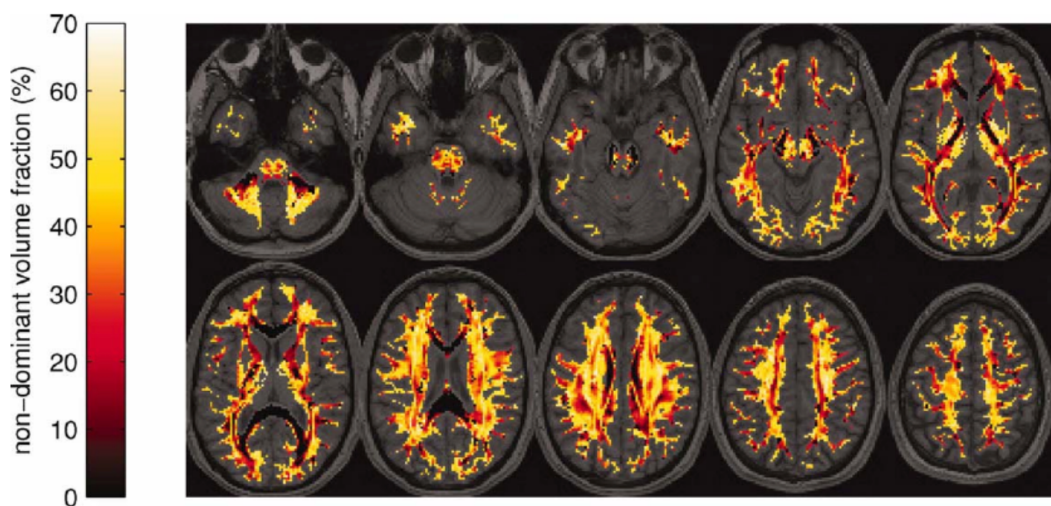


(A) Représentations schématiques d'une situation de croisement de deux populations de fibres qui se croisent (en haut) et d'une seule population de fibre avec une direction donnée (en bas) avec leur représentation 3D respective du tenseur de diffusion au sein du voxel. Le DTI ne permet pas de détecter le croisement, aboutissant à une ellipsoïde non orientée dans le plan des contingents de fibres (disque dans l'espace). (B) Géométries 2D et représentations respectives du tenseur de diffusion. Le DTI n'a pas la capacité de refléter la variabilité des géométries de fibres sous-jacentes, avec potentiellement le même tenseur pour un croisement, un accollement ou une angulation au sein du voxel.

3) HARDI, augmenter la résolution angulaire

Pour des micro-architectures plus complexes, comme des régions de croisement de fibres ou des altérations de faisceaux d'axones liés à des processus pathologiques, leurs représentations à partir des données de diffusion nécessitent des modèles mathématiques plus précis pour caractériser le signal IRM, qui ont émergés depuis les années 2000. Il existe une importante variabilité des angles entre les fibres au sein d'un voxel, avec notamment des angles plus importants dans les régions sous-corticales en lien avec la complexité de l'organisation axonale dans ces régions. Il a par ailleurs été montré que le signal des voxels de substance blanche dépend le plus souvent de façon majoritaire du volume des fibres non colinéaires au faisceau principal (Figure 6), avec également une prédominance au niveau des petites fibres sous-corticales (2).

Figure 6. Cartographie du volume relatif des fibres non-dominantes (2).



Projection sur une image anatomique d'une cartographie représentant la fraction de volume de chaque voxel de substance blanche associé aux fibres non dominantes, c'est-à-dire aux fibres non colinéaires à la direction du faisceau de fibre principal. On note une contribution prépondérante de ces contingents non dominants, notamment dans les régions sous-corticales.

Des modèles plus performants ont été développés pour pallier cette limite, basés sur une résolution angulaire supérieure durant l'acquisition : la HARDI pour High Angular Resolution Diffusion Imaging. Il s'agit d'un nombre accru de directions d'application du gradient de diffusion. Les deux paramètres majeurs qui conditionnent la qualité de l'exploration des phénomènes de diffusion sont : le nombre de directions des gradients de diffusion et la valeur du facteur b .

Contrairement au modèle basé sur le DTI qui peut se contenter des acquisitions selon 6 directions de l'espace au minimum, la séquence de diffusion dans le cas des reconstructions HARDI doit couvrir le maximum de directions dans l'espace k de façon isotropique avec au minimum 30 directions. Ce nombre de directions couvertes lors de l'acquisition définit la résolution angulaire, et se situe le plus souvent entre 45 et 75 directions, parfois à plus de 100.

Il est primordial de ne pas introduire de biais dans les données susceptibles d'altérer l'encodage des directions au décours de l'acquisition, ce qui implique une répartition la plus homogène possible des directions des gradients sur une demi-sphère dont le centre correspond à la convergence des trajectoires des gradients, ainsi qu'une valeur de b constante pour les différents volumes acquis.

Il n'existe pas de consensus sur le choix de la valeur de b pour les acquisitions à hautes résolutions angulaires, une augmentation du facteur de gradient induisant une meilleure pondération en diffusion du signal au prix d'une baisse du rapport signal sur bruit (SNR) due à l'atténuation plus marquée du signal due au déphasage des spins lié au gradient mais aussi au TE plus long nécessaire pour atteindre ce facteur b . La majorité des travaux s'accordent sur un facteur de gradient compris entre 2000 et 3000 s/mm^2 comme un éventail de valeurs adapté pour l'étude de l'orientation des fibres. Il

n'existe pour l'heure pas de protocole HARDI standard étant donné que chaque méthode de traitement de ces données nécessite des acquisitions selon des paramètres optimaux qui leurs seront propres.

Étant donné le faible SNR des acquisitions du type HARDI, le bruit Ricien dans les données acquises peut, s'il est suffisamment important par rapport au signal, tendre à augmenter artificiellement l'intensité du signal : c'est le biais Ricien. Un moyen de contrôler ce biais est de travailler sur des voxels suffisamment grands afin de maintenir un bon SNR, au prix d'une concession sur la résolution spatiale. En pratique, on travaille en général sur des voxels de 2 mm isotropiques.

De très nombreuses méthodes de traitement des données issues des acquisitions HARDI ont émergé au cours des 20 dernières années, dont la revue exhaustive ne serait pas pertinente pour la bonne compréhension de notre article et seule la déconvolution Sphérique Contrainte (CSD) vous sera présentée. J'invite cependant le lecteur à se référer à ces articles qui présentent un tour d'horizon complet de ces différentes méthodes (1,3).

Cependant la généralisation de son usage clinique se heurte à plusieurs obstacles, comme l'absence de protocole standardisé, des outils de traitement des données encore complexes et l'effet machine qui rend parfois la transposition des résultats obtenus sur une machine donnée non transposable à la même acquisition et traitement sur une autre machine, notamment sur l'exploration de marqueurs quantitatifs.

4) La Déconvolution Sphérique Contrainte

La déconvolution sphérique est l'un des modèles les plus utilisés afin de traiter les données de diffusion, ayant l'avantage de reposer sur des acquisitions dont la durée et la complexité ainsi que les ressources informatiques nécessaires sont compatibles avec une transposition en pratique clinique. Ce modèle repose sur l'approximation que les échanges entre les différents compartiments biologiques sont négligeables sur la durée d'application du gradient de diffusion (inférieur à 30 ms), et que la diffusion est isotrope pour des environnements tels que le liquide céphalo-spinal (LCS) et la substance grise (SG).

Le signal de diffusion $S(\theta, \varphi)$ est modélisé par la convolution de la distribution de l'orientation des fibres (FOD) avec une fonction de réponse (RF) qui représente le signal de diffusion théorique dans l'hypothèse d'une population unique de fibres avec une orientation alignée sur l'axe z. Cela peut être exprimé comme la convolution par l'unité sphère de la RF, avec un FOD $F(\theta, \varphi)$ selon la formule (Figure 7) :

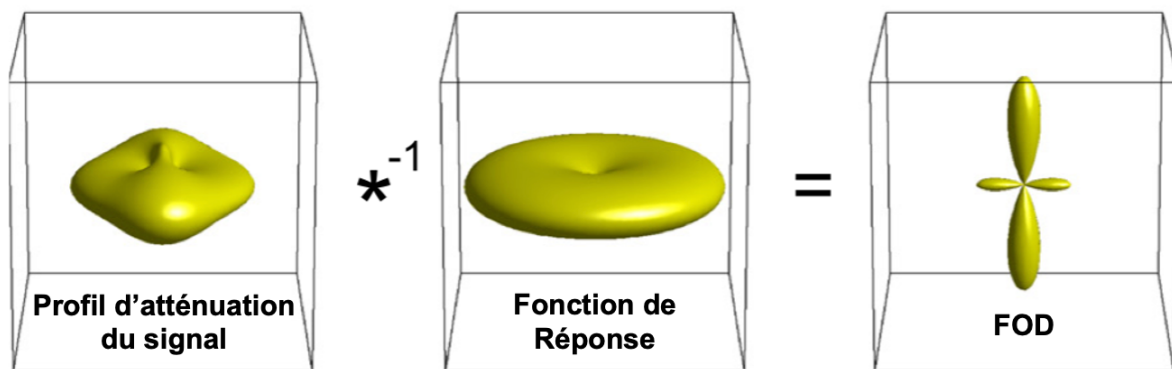
$$S(\theta, \varphi) = F(\theta, \varphi) * RF(\theta)$$

Pour obtenir l'estimation de la FOD, on réalise une déconvolution sphérique du signal DWI avec la fonction de réponse, basée sur l'utilisation d'harmoniques sphériques et rotationnelles en utilisant l'équivalent dans l'espace sphérique du théorème de convolution de Fourier dans l'espace Cartésien.

Le modèle de la déconvolution sphérique posait cependant le problème d'une forte sensibilité au bruit, dont l'impact était important compte-tenu du relatif faible SNR des acquisitions HARDI avec la présence de FOD négatives physiquement impossibles. En 2007, Tournier et al. introduisirent l'étude princeps de ce modèle, baptisé

Déconvolution Sphérique Contrainte (CSD), où le modèle se voyait appliquer une contrainte de non-négativité, permettant une meilleure estimation des FODs et meilleure résolution angulaire des croisements de fibres (4) en diminuant l'impact du bruit.

Figure 7. Calcul de la FOD (5).



La FOD d'un voxel contient est une distribution continue dans l'espace représentant l'ensemble des informations concernant à la fois l'orientation des fibres au sein du voxel et la participation respective des fibres au signal DWI selon leur orientation spatiale. Une variation de FOD peut traduire à la fois une variation d'orientation et/ou de volume partiel de fibres dans une direction de l'espace. Il a été également montré qu'un écart entre la RF théorique pour le calcul des FOD et le comportement effectif du milieu en réponse à la stimulation imposée par la séquence de diffusion a un impact sur l'amplitude des lobes mais sans modification de l'orientation des fibres impliquées. Ces écarts entre RF théorique et RF réelle au sein des fibres d'un voxel sont souvent retrouvés dans des conditions pathologiques, confèrent à l'analyse de l'amplitude des

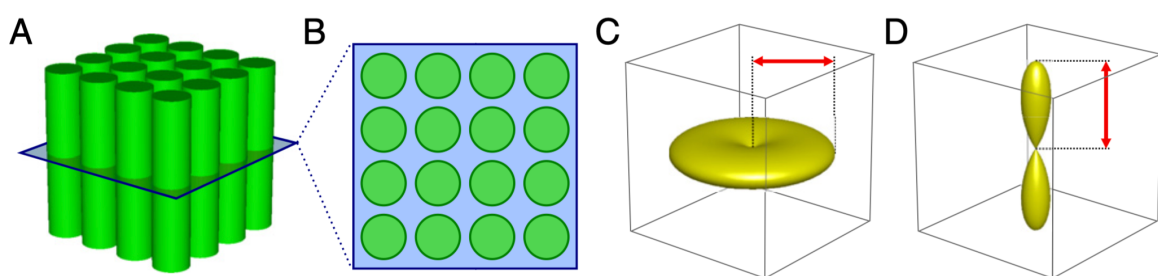
lobes de FODs un intérêt dans l'exploration de maladies s'exprimant au sein des tissus organisés en faisceaux comme la substance blanche ou les nerfs.

Pour des valeurs de b élevées, aux alentours de 3000 s/mm^2 , la participation des protons de l'eau non contrainte (sous-entendue extracellulaire) au signal de diffusion s'avère négligeable, et permet une exploration spécifique du milieu intra-axonal.

La CSD permet d'estimer le coefficient apparent de densité des fibres (AFD), qui correspond à une valeur scalaire proportionnelle au volume partiel du compartiment intra-axonal des fibres orientées dans une direction de l'espace et non affectées par le diamètre axonal des neurones (l'AFD ne reflète pas un « décompte » de fibres dans une direction donnée, comme le terme densité pourrait le laisser entendre), Figure 8.

Cette relation entre le signal de diffusion et le volume axonal d'un faisceau de fibres au sein d'un voxel est conditionnée non seulement par la valeur du facteur b mais également par le diamètre des axones, la normalisation globale du signal et la fonction de réponse moyennée à l'échelle de groupe.

Figure 8. L'AFD (4)

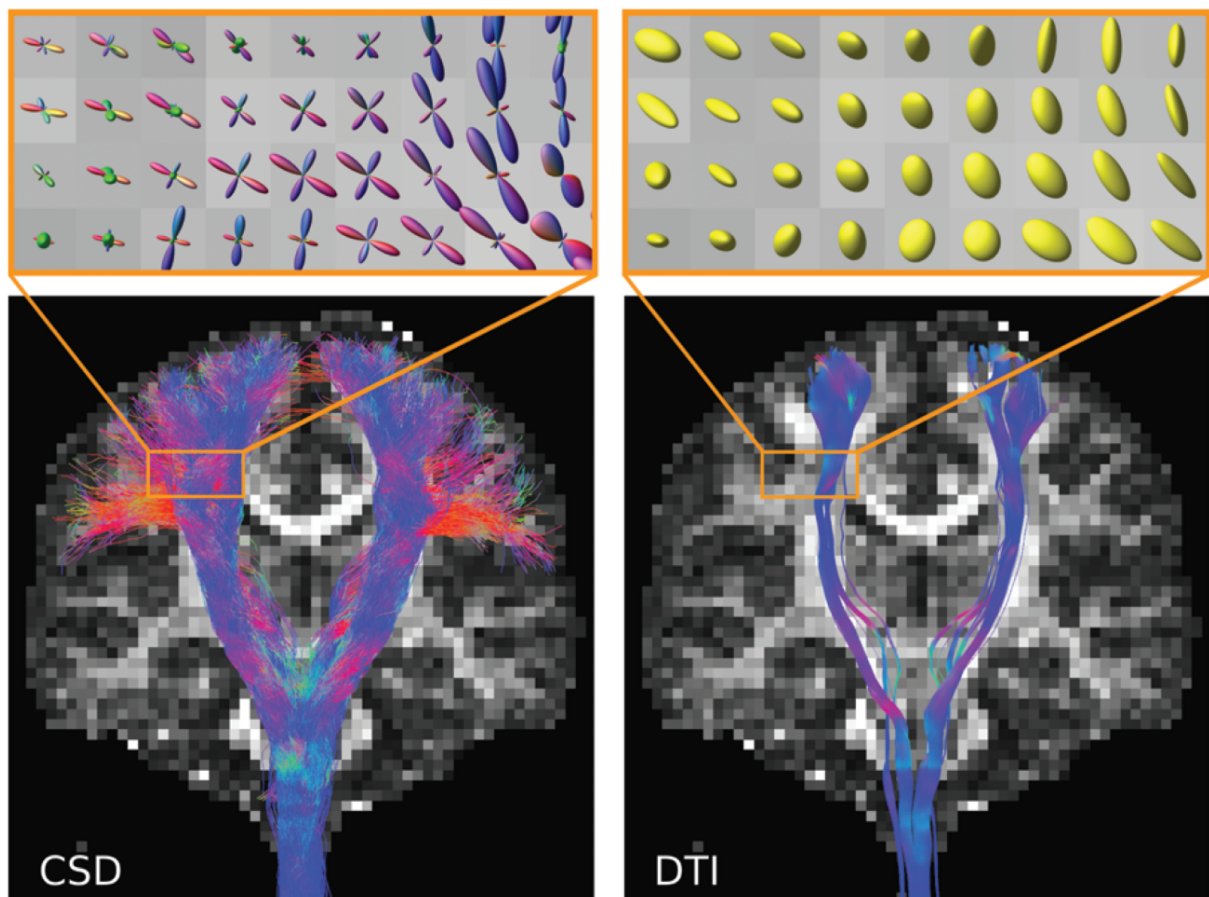


(A) Illustration d'un faisceau de fibres ordonnées et (B) coupe orthogonale à la direction du faisceau de fibre, avec le compartiment axonal matérialisé en vert et l'espace extracellulaire en bleu. (C) Représentation 3D du profil d'atténuation du signal de diffusion, dont la magnitude radiale est matérialisée par la flèche rouge. (D) FOD du voxel obtenue par CSD. L'amplitude du lobe de FOD matérialisée par la flèche rouge est proportionnelle à la magnitude radiale du signal de diffusion perpendiculaire à la direction du lobe.

L'AFD total correspond à la somme des AFD de toutes les populations de fibres d'un voxel.

Par conséquent ce modèle avec sa résolution angulaire supérieure et son approche quantitative relative du milieu intra-axonal et de l'impact d'une variation réelle de la RF permet de mieux caractériser les architectures tissulaires et leurs altérations éventuelles (Figure 9).

Figure 9. Comparaison entre les modèles DTI et CSD (6).



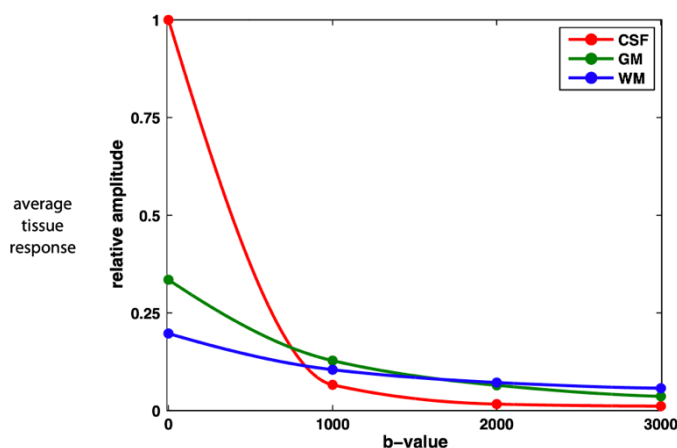
Coupes coronales DWI sur le trajet des faisceaux cortico-spinaux montrant les reconstructions tractographiques basées sur le modèle de la CSD à droite et du tenseur de diffusion à gauche. Les encadrés orange montrent respectivement l'estimation des orientations des fibres au sein de chaque voxel. Contrairement à la méthode de la CSD, le DTI ne représente pas la variété de population de fibre aboutissant à une diminution erronée de l'anisotropie dans les zones de géométrie complexe, avec en sortie une reconstruction tractographique systématiquement sous-estimée.

5) Évolutions récentes en imagerie de diffusion

Comme vu au paragraphe précédent, la CSD est un modèle robuste pour l'exploration des FODs de la substance blanche. Cependant elle est limitée quand elle est basée sur une approche mono-compartimentale, car on applique le modèle dédié à la SB à la participation du LCR et/ou de la SG au signal DWI du voxel. Cela aboutit à des surestimations des FODs en cas de voxel dont le volume n'est pas exclusivement constitué de SB. Cet écueil n'est pas à négliger compte tenu de la taille des voxels utilisés, en pratique 2 mm isotropique, à l'origine de contingents multiples particulièrement répandus dans les régions sous-corticales, péri-ventriculaires et aux alentours des noyaux gris centraux.

Des techniques faisant appel à des acquisitions HARDI selon plusieurs facteurs b (en plus de la valeur b_0) ont été décrites comme permettant d'analyser de façon spécifique les contributions des différents types tissulaires (SB, SG et LCS) au signal du voxel, la relation particulière liant les RF des différents types tissulaires avec le facteur b permettant de les différencier (Figure 10) (7). Il s'agit de CSD multi-compartimentale.

Figure 10. Impact du facteur b sur la RF des tissus (7).

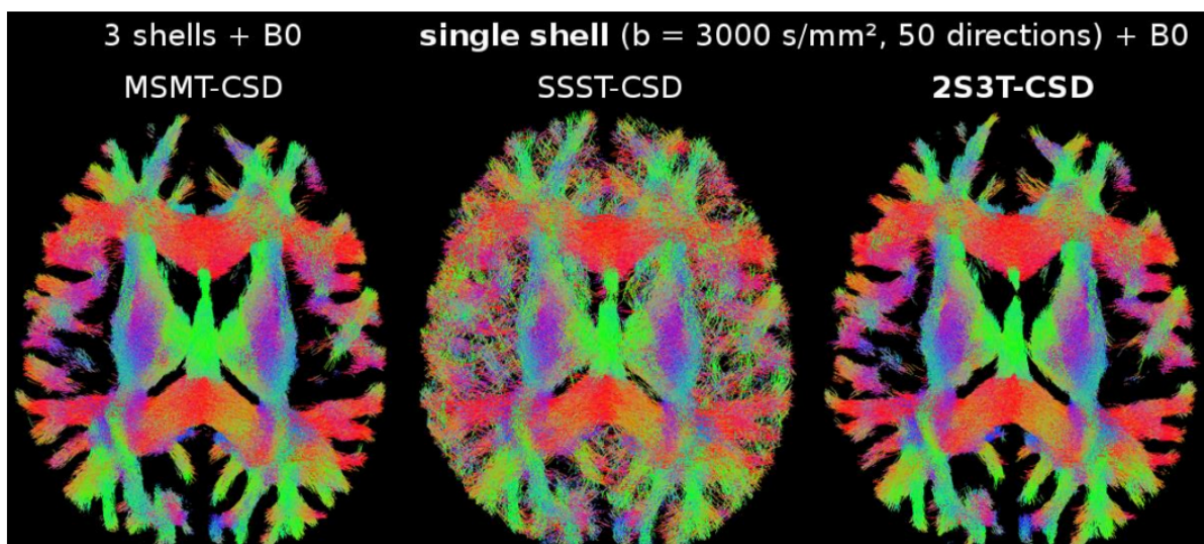


L'amplitude des RF des tissus évolue de façon distincte entre la SB (WM), SG (GM) et le LCS (CSF). À b_0 , l'amplitude de la RF du LCS est maximale, suivie par la SG et la SB. La RF du LCS décroît rapidement pour devenir inférieure aux autres tissus dès b 900-1000 s/mm^2 . La décroissance de la RF de la SG est plus forte que celle de la SB, avec des valeurs superposables vers b 2000, puis des amplitudes de RF inférieures à celles de la SB pour des valeurs de b supérieures.

Ces modèles basés sur la CSD avec acquisition selon plusieurs valeurs de b (en général 1000, 2000 et 3000 s/mm^2 en plus du b_0) sont nommés techniques Multi-Shell Multi-Tissue, les distinguant des techniques Single-Shell (une valeur de b en plus du b_0) discutées précédemment. Un inconvénient majeur des techniques Multi-Shell est lié au temps machine sensiblement plus long, rajoutant une acquisition multi-direction pour chaque paramètre b choisi. La durée de ces explorations ne permettant pas une transposition en routine clinique, ces techniques restent pour l'heure dans le domaine de la recherche.

Dhollander et al. (8) ont développé une technique permettant d'estimer de façon spécifique les contributions au signal respectives des différents types tissulaires à partir d'une acquisition avec une unique valeur de b en plus du b_0 (Single-Shell) avec d'excellents résultats, permettant d'optimiser le CSD dans les régions composées de plusieurs contingents tissulaires en vue d'une utilisation clinique (Figure 11).

Figure 11. Comparaison de tractographies entre Multi-Shell et Single-Shell (8).



Les reconstructions tractographiques basés sur le modèle CSD classique (image centrale) ont généré de nombreux faux positifs dans les régions corticales et ventriculaires, alors que comme pour le MSMT, le Single-Shell 3 Tissues (à droite) donne des résultats plus qualitatifs dans ces régions.

6) La reconstruction tractographique

On peut utiliser l'estimation de l'orientation des fibres au sein des voxels pour reconstruire des fibres appelées streamlines. L'information locale de l'architecture contenue dans le signal de diffusion est utilisée pour propager ces données directionnelles dans l'espace de façon à reconstruire une estimation de l'organisation fibrillaire de la SB étudiée. Ces streamlines sont calculées via des algorithmes dits de tracking sous la dépendance de nombreux paramètres. Ces algorithmes ont en commun un caractère itératif avec une génération « pas à pas » des streamlines. Afin de prévenir des erreurs de reconstruction, la taille du pas doit être inférieure à celle du voxel, un rapport de 1/10 ayant été retenu comme un bon compromis entre la demande en termes de puissance de calcul et la précision des reconstructions. Les streamlines générées peuvent rendre compte d'une population axonale, le diamètre de l'axone étant de l'ordre du micromètre, mais le résultat du calcul d'un grand nombre de streamlines forme ce que l'on appelle des tractogrammes (ou reconstruction tractographiques), permettant une estimation relativement robuste du réseau neuronal sous-jacent. Les estimations de l'orientation des fibres nécessitent une étape d'interpolation, afin de généraliser en tout point de l'espace ces estimations, les streamlines ne se limitant pas d'un point de vue géométrique à relier le centre de chaque voxel. Ces interpolations reposent sur l'intégration des informations sur l'orientation des fibres au voisinage du voxel.

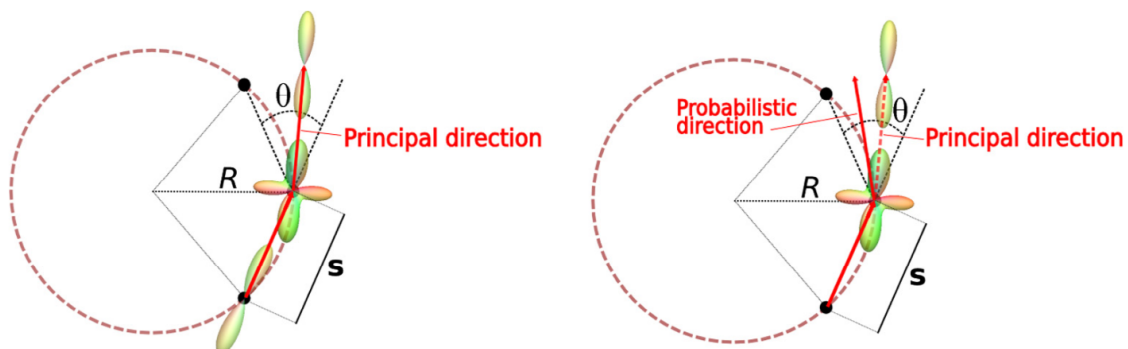
Les algorithmes utilisés sont bornés, avec nécessité de définir une zone anatomique d'amorçage, point de départ de la genèse des streamlines, ainsi que différents critères de terminaison comme l'atteinte d'une zone anatomique particulière, des contraintes géométriques comme un rayon de courbure maximal ou des seuils de valeurs

concernant les variables décrivant les phénomènes de diffusion évoqués dans les paragraphes précédents (la FA par exemple).

On distingue deux principales méthodes pour modéliser les faisceaux d'axones à partir de la modélisation des phénomènes diffusifs dans les voxels (Figure 12-14):

- L'approche déterministe, qui produit une trajectoire en estimant à chaque itération l'orientation de propagation faisant correspondre au mieux l'estimation locale de l'orientation des fibres en ce point de l'espace avec la trajectoire calculée à l'étape précédente. De par la force unissant le résultat et l'estimation de l'orientation des fibres, ces reconstructions sont reproductibles mais sont également sensibles aux erreurs de modélisation du signal de diffusion, cette erreur s'incrémentant à chaque itération. Ces techniques nécessitent une puissance de calcul modérée mais sont plus sensibles au bruit et plus à risque de produire des faux négatifs, seule l'orientation la plus proche étant sélectionnée.

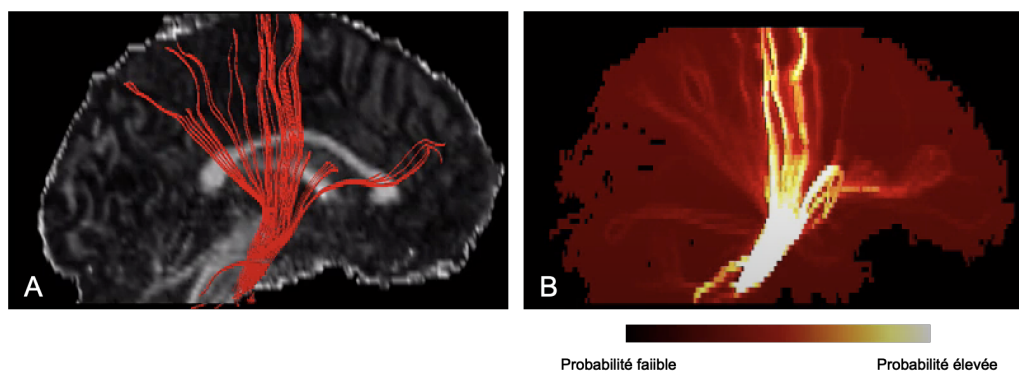
Figure 12. Propagation locale des streamlines : déterministe vs probabiliste (9)



Propagation locale de la direction d'une streamline selon une méthode déterministe à gauche et probabiliste à droite, avec les mêmes contraintes angulaires θ , de rayon de courbure R et de taille de pas S . L'approche déterministe suit la direction principale portée par la FOD au point de propagation qui apparaît la plus proche de la direction d'arrivée alors que la méthode probabiliste génère de façon aléatoire une direction dans l'espace de possibilité borné par les contraintes appliquées à l'algorithme.

- L'approche probabiliste se base sur la génération aléatoire de multiples streamlines répondant à des contraintes préétablies reposant à la fois sur l'estimation de l'orientation des fibres d'un voxel et sur des contraintes géométriques. Les FODs étant des distributions continues traduisant le volume partiel du compartiment axonal des fibres orientées dans une direction de l'espace, on peut en déduire une orientation pour le propageur associé à une certaine distribution des amplitudes autour des pics de la FOD. Cette distribution est utilisée pour calculer un grand nombre de streamlines aléatoirement au sein d'une possibilité maîtrisée de directions par l'application de paramètres de contraintes. L'algorithme calcule la probabilité d'existence de chaque streamline en divisant son nombre de génération par le nombre total de streamlines calculées (10). Les limites de cette approche sont leur tendance à la production de faux positifs, c'est-à-dire à générer de fausses connexions, de demander une puissance de calcul importante et que s'agissant d'une approche probabiliste, la reproductibilité des résultats n'est pas parfaite. En sortie, cette approche peut retourner à la fois un tractogramme ou une cartographie de probabilité de faisceaux (Figure 13).

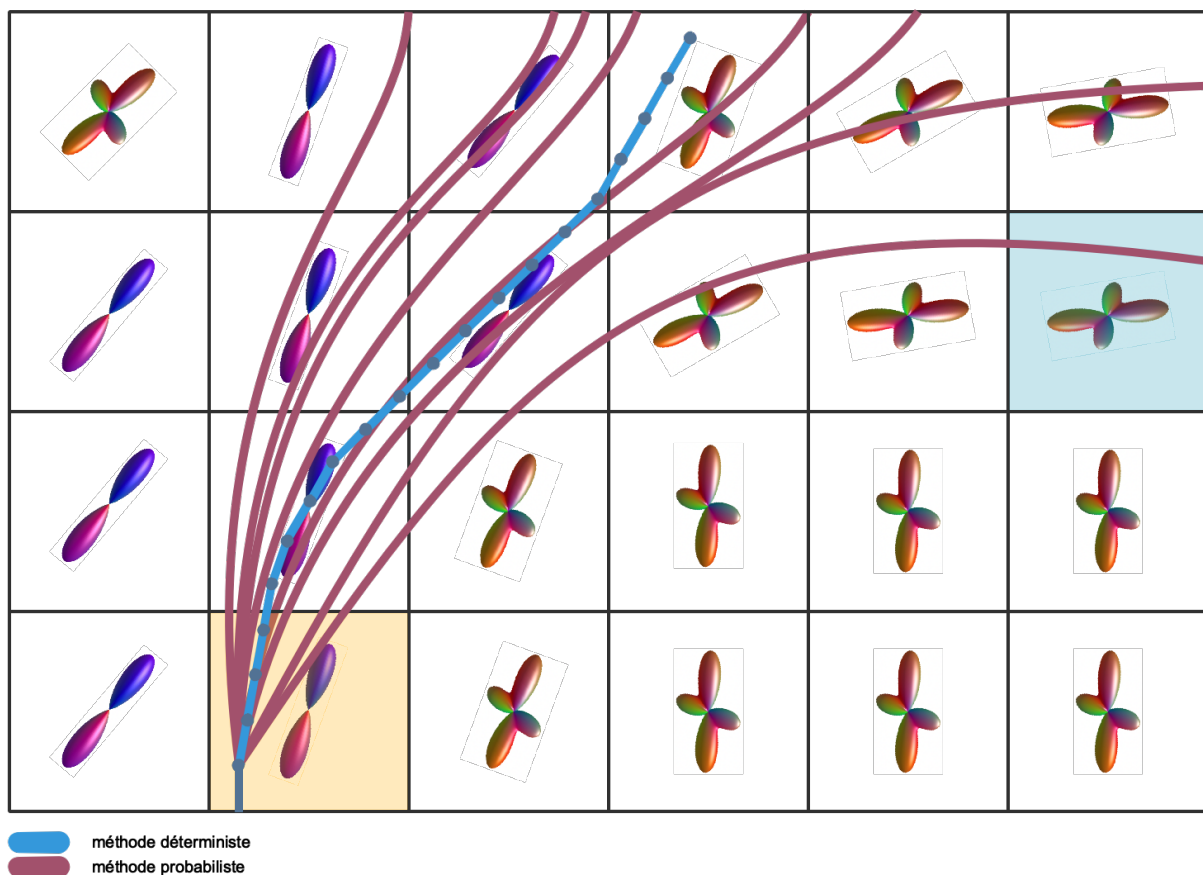
Figure 13. Représentations des résultats d'un traitement probabiliste



(A) tractogramme et (B) représentation sous forme de carte de probabilité des données issues de l'algorithme de tracking probabiliste.

La tractographie basée sur le modèle DTI fait le plus souvent appel à une approche déterministe, bien adaptée à la gestion d'une propagation basée sur une estimation d'une population unique de fibres, en considérant toutes les limites inhérentes au DTI et donc sa faible capacité à modéliser les structures complexes.

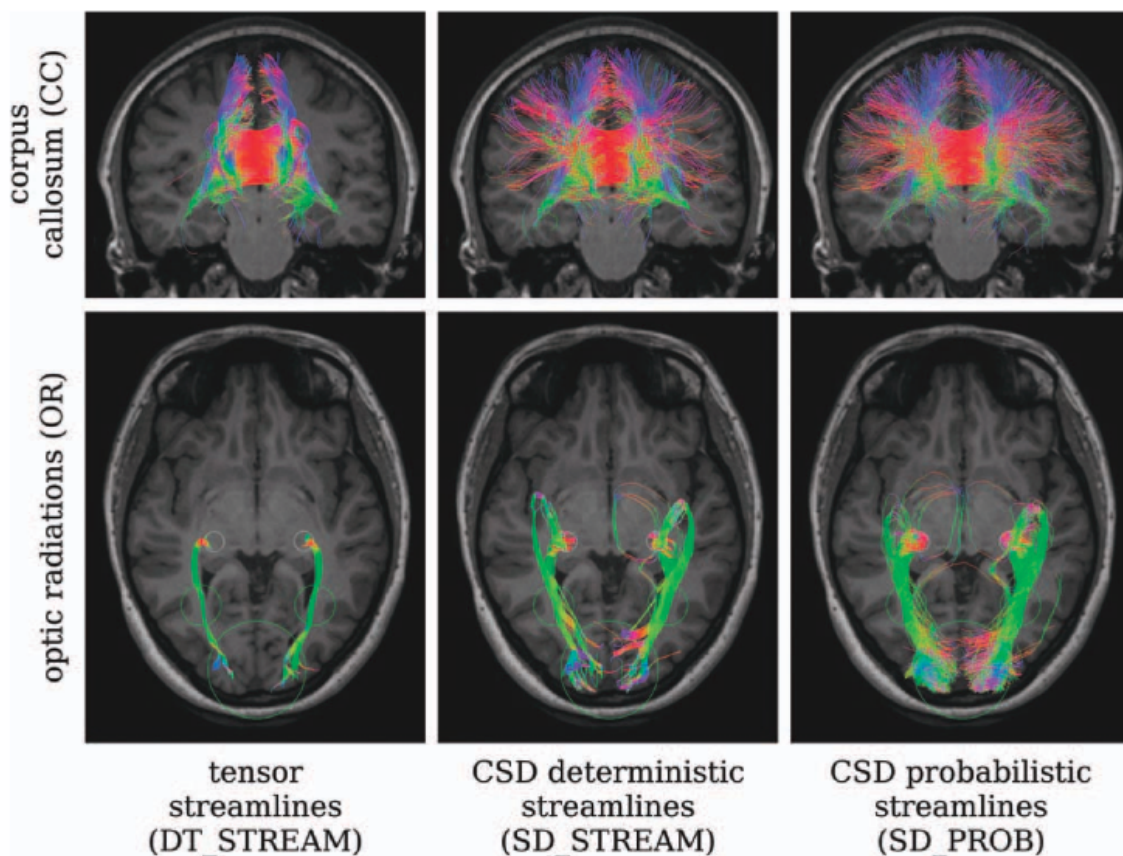
Figure 14. Comparaison des méthodes déterministes et probabilistes



Représentation schématique 2D d'une grille de voxel avec leurs estimations respectives des FODs. Le voxel en jaune correspond au point de départ. La technique déterministe renforce le chemin quelle trouve le plus robuste, en minimisant la variété des streamlines. Au contraire, la technique probabiliste avec son « ouverture » liée à la sélection aléatoire de streamlines, permettant par exemple d'explorer la connectivité avec le voxel bleu, non couverte par la méthode déterministe.

La tractographie basée sur le modèle CSD peut utiliser les deux approches, en tenant compte des avantages et des limites respectifs de ses algorithmes (Figure 15). En pratique, la majorité des études disponibles reposent sur une méthode probabiliste dans le cas des acquisitions de type HARDI.

Figure 15. Comparaison entre les modèles de tractographie (11).



Comparaisons des reconstructions tractographiques selon la méthode du DTI (déterministe), la méthode de la CSD selon la technique déterministe et probabiliste de deux grands faisceaux de substance blanche, à savoir le corps calleux (coupe coronale, ligne du haut) et les radiations optiques (coupe axiale, ligne du bas). On note la nette supériorité des modèles de CSD par rapport au DTI qui présente une modélisation incomplète des fibres. Concernant la CSD, l'approche probabiliste génère un nombre accru de streamlines aboutissant à un tractogramme plus riche, mais potentiellement pollué par des faux positifs.

En 2015, Côté et al. ont introduit une nouvelle méthode appelée Tractometer visant à éprouver les différentes méthodes de tractographie, des données brutes jusqu'au tractogramme. L'approche déterministe était décrite comme aboutissant au plus haut taux de streamlines valides au prix d'une faible reconstruction des petites connexions, suggérant une bonne précision pour l'estimation des gros faisceaux d'axones mais une capacité limitée de description de la complexité de la micro-architecture. L'approche probabiliste quant à elle s'avérait plus performante pour générer des géométries complexes, au prix d'un taux important de streamlines erronées. De façon globale, les reconstructions tractographiques parvenaient en moyenne à refléter 90% des faisceaux axonaux, mais cette étude mettait en lumière que la majorité des faisceaux générés n'avaient pas de correspondance avec les faisceaux réels (12).

Les limites de la tractographie ont fait l'objet de nombreuses études, surtout portées par les avancées en connectomique.

L'ACT (Anatomically-Constrained Tractography) a été proposée dans le but de corriger le problème des terminaisons incohérentes des streamlines en introduisant des contraintes anatomiques déterminées via l'acquisition d'une séquence 3D-T1 avec recalage et segmentation des deux acquisitions afin de fournir à l'algorithme une topographie précise de la SB et de la SG, permettant de prévenir des terminaisons au sein de la SB.

D'autres techniques visant à améliorer la pertinence des reconstructions tractographiques ont été mises au point, avec notamment l'utilisation d'une étape de filtrage visant à éliminer les streamlines peu probables. Une de ces techniques, nommée SIFT (Spherical-deconvolution Informed Filtering of Tractograms) a été récemment introduite, permettant d'optimiser à la fois la corrélation histologique des streamlines générées et la reproductibilité des résultats via une étape de filtrage des

tractogrammes à posteriori se basant sur les informations contenues dans le résultat du traitement des données de diffusion selon le modèle de la déconvolution sphérique contrainte (13–15).

7) Tractographies : du qualitatif au quantitatif

La richesse des informations des tractogrammes, bien qu'indirectes et présentant les limites décrites précédemment, ont été largement exploitées en recherche ainsi qu'en clinique, notamment en bilan pré-chirurgical d'exérèse pour l'exploration des rapports d'une lésion avec un ou plusieurs gros faisceaux de fibres (16) ou encore pour préciser l'extension au nerf facial avant exérèse d'une tumeur parotidienne (17).

Cependant l'analyse purement qualitative des tractogrammes ne permettant pas d'analyser l'ensemble des informations contenues dans le signal DWI et de nombreuses stratégies ont émergé dans l'objectif d'optimiser l'extraction d'informations de ses reconstructions, plus particulièrement à la recherche de nouveaux biomarqueurs quantitatifs à exploiter.

De nombreux chercheurs se sont intéressés à la connectivité des différentes régions du cerveau, estimant l'importance des connexions entre deux zones par l'utilisation de la densité de fibres reconstruites liant ces régions.

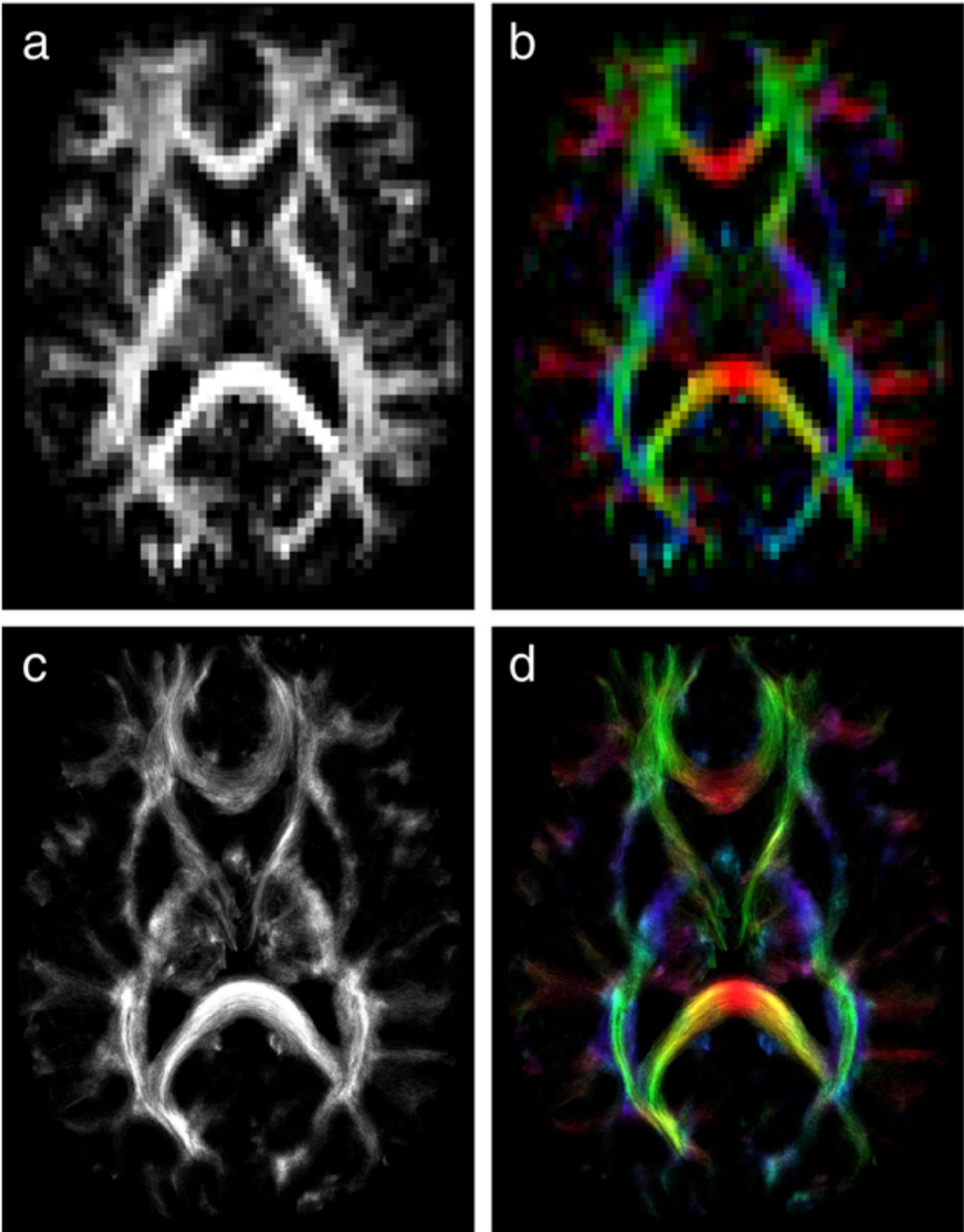
Les streamlines générées qui suivent la trajectoire principale à un faisceau d'axones donné peuvent être isolées au sein d'un « tract of interest », utilisé pour déterminer des mesures spécifiques à ce faisceau d'intérêt pouvant être basés sur des paramètres de diffusion comme la FA ou sur d'autres données en cas d'acquisition multiparamétriques.

Une autre approche repose sur la création d'images dont la pondération repose sur le tractogramme : le Track-Weighted Imaging (TWI)(18). Dans le champ du TWI les images peuvent être générées à partir de propriétés propres aux streamlines ou basées sur la combinaison d'informations entre les streamlines et d'autres paramètres, là encore traduisant les phénomènes de diffusion (FA, MD, RD, AFD, ...) ou non (T2

map, SWI, ...). Ainsi il est possible de générer des cartes où chaque streamline se voit assigner une pondération correspondant à la valeur moyenne d'un paramètre donné le long de son trajet.

Un sous-type de TWI s'avère particulièrement intéressant dans l'objectif d'imager l'anatomie de la façon la plus fine possible : le Track-Density Imaging (TDI) (19,20) qui repose sur le nombre de streamlines par voxel. Un problème inhérent à l'étude en IRM de diffusion est l'inadéquation entre la taille du voxel acquis en général supra-millimétrique (limitée par la conservation du rapport signal sur bruit), et la taille des structures anatomiques à étudier, infra-millimétrique. Le TDI permet d'accéder à une résolution supérieure en rééchantillonnant l'image en se basant sur l'information générée par la tractographie. Il s'agit de générer un nombre donné de streamlines sur un volume d'intérêt, puis de transposer l'information liée à la concentration de ces streamlines dans le volume en utilisant une grille dont les dimensions sont librement définies donneront la résolution de l'image de sortie, pouvant aller jusqu'à une échelle du dixième de mm. L'information portée par les streamlines étant un paramètre de distribution continue dans l'espace, les nouveaux voxels obtenus en TDI peuvent être de dimensions nettement inférieures aux voxels acquis nativement, tout en conservant le rapport signal sur bruit. Cette technique, grâce à ses propriétés de super-résolution, a permis l'étude de faisceaux de SB jusqu'alors trop petits pour être couverts par les techniques conventionnelles. Les cartes de TDI peuvent être encodées selon le code RGB standard, permettant une analyse qualitative des faisceaux avec une résolution plus fine, comme montrée dans la Figure 16.

Figure 16. Comparaison entre résolution native et TDI map (20).



Propriété de super-résolution des TDI maps comparées aux reconstructions sur voxels natifs. (A-B) FA maps avec résolution native. (C-D) TDI maps issues de la même acquisition avec une grille de 250 μm isotropique.

8) La diffusion appliquée aux voies visuelles antérieures

La tractographie a principalement été étudiée sur les faisceaux de SB encéphalique, à la fois de façon ciblée sur une structure d'intérêt (par exemple le repérage préopératoire du faisceau cortico-spinal) ou sur le cerveau entier, notamment via la connectomique. Cependant les nerfs représentent à l'instar des faisceaux de substance blanche des structures dont l'architecture est hautement anisotrope, donc très propices à une exploration en IRM de diffusion.

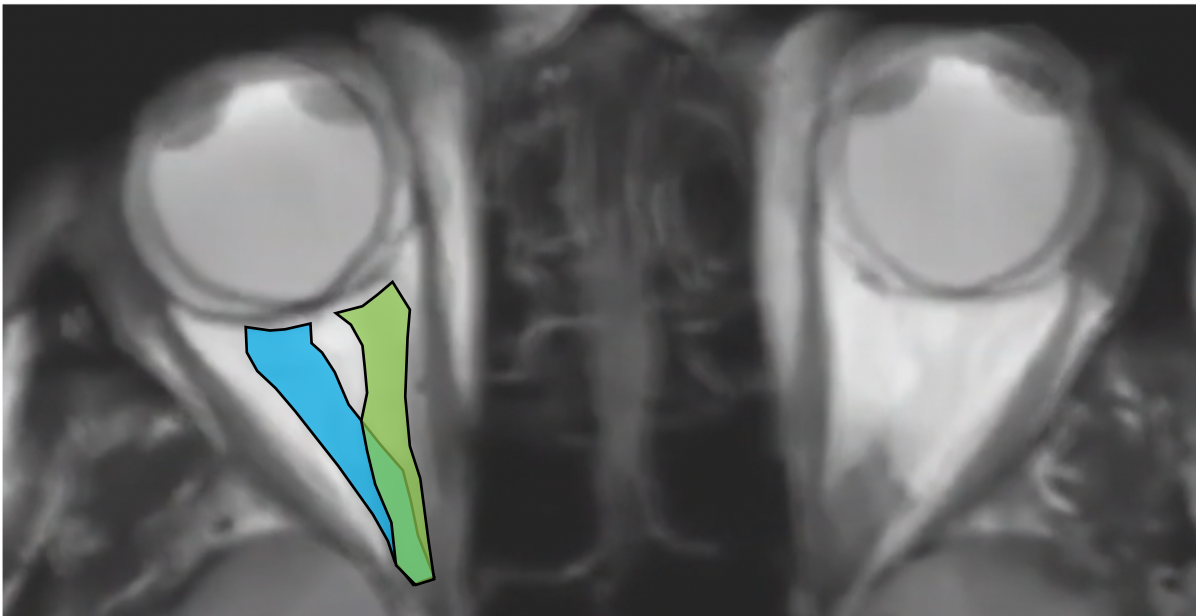
L'exploration en diffusion des nerfs crâniens, malgré les difficultés liées à leur faible volume et aux artefacts de susceptibilité, ont apporté de nouveaux biomarqueurs prometteurs pour l'étude de ces structures. Rouchy et al. ont notamment démontré la capacité de l'imagerie de diffusion à détecter un envahissement du nerf facial dans un contexte de néoplasie parotidienne, avec par conséquent des implications en terme de stratégie thérapeutique (17).

À la différence de l'exploration encéphalique où l'acquisition est peu sujette aux artefacts sauf en cas de non coopération du patient, l'exploration en IRM de diffusion des nerfs crâniens ou périphériques comportent souvent des difficultés spécifiques en lien avec leurs rapports anatomiques et leurs caractéristiques propres. Les nerfs optiques représentent un véritable challenge technique dans ce contexte.

Premièrement, les globes oculaires sont des structures particulièrement mobiles dans les 3 plans de l'espace, avec une répercussion non linéaire de ces mouvements sur la position du nerf optique dans sa portion intra-conique (Figure 17). Des études ont montré des déplacements du nerf optique en moyenne de 2 mm, la moitié antérieure du nerf étant la plus mobile tandis que la moitié postérieure est stabilisée par l'anneau fibreux de l'apex orbitaire (21). Une méthode efficace pour minimiser les déplacements

durant l'acquisition des images est de demander au sujet de fixer une cible. Cette technique peut cependant être source d'inconfort en cas d'acquisition longue et nécessite une bonne coopération du sujet. Par ailleurs, les patients atteints de neuropathie optique peuvent avoir des difficultés à fixer la cible en lien avec le déficit visuel. Malgré ces limites, cette méthode a fait ses preuves dans la maîtrise des artéfacts liés aux mouvements oculaires (Figure 18). Il existe également des outils robustes de pré-processing des données permettant de corriger d'éventuels artéfacts de mouvement au décours de l'acquisition, notamment l'utilisation de la suite logicielle FSL utilisant des acquisitions selon des directions d'encodage opposées pour à la fois corriger les distorsions liées aux artéfacts de susceptibilité magnétique, aux courants de Foucault et aux artéfacts de mouvement (22,23).

Figure 17. Déplacements des nerfs optiques liés aux mouvements oculaires.



Superposition de deux images de ciné-IRM sur les nerfs optiques (NO). En bleu la position du NO droit lorsque le globe oculaire est en adduction et en vert ce même NO lors d'une abduction de l'œil.

Figure 18. Technique pour fixer le regard du sujet



Source : Johan PIETRAS. On demande aux patients de garder un point de fixation oculaire pendant l'acquisition de la séquence, ce point étant matérialisé par une croix affichée sur un écran. Le patient a l'écran dans son champ de vision en position neutre via un miroir incliné de 45° installé sur l'antenne tête.

Deuxièmement, les nerfs optiques cheminent au sein des cônes orbitaires qui représentent un environnement anatomique complexe, propice à la formation d'artefacts de susceptibilité magnétique. Il existe une importante variété des tissus rencontrés dans la région orbito-faciale, avec pour composants principaux l'air au sein des sinus de la face, l'os réalisant les contours orbitaires et les tissus mous intra-orbitaires. Les canaux optiques représentent un véritable challenge en termes d'artefact de susceptibilité, le nerf optique cheminant dans un canal osseux dont le calibre correspond globalement à celui du nerf et en partie accolé à des structures sinusiennes aérées. Certaines variantes anatomiques majorent encore le voisinage aérique des canaux optiques, comme la pneumatisation du processus clinéoïde antérieur ou la procidence du canal optique au sein du sinus sphénoïdal. Il existe une nette propension à l'altération du rapport signal sur bruit au sein des canaux optiques,

potentiellement à l'origine d'une estimation erronée des phénomènes diffusifs à ce niveau. Là encore des outils de pré-processing, notamment l'utilitaire topup de FSL permettent de corriger partiellement ces artéfacts en utilisant deux acquisitions à $b = 0$ avec des directions d'encodage opposées pour compenser les distorsions liées aux artéfacts de susceptibilité. Cependant, la perte de signal au sein des canaux optiques ne peut pas être totalement compensée pour tous les patients.

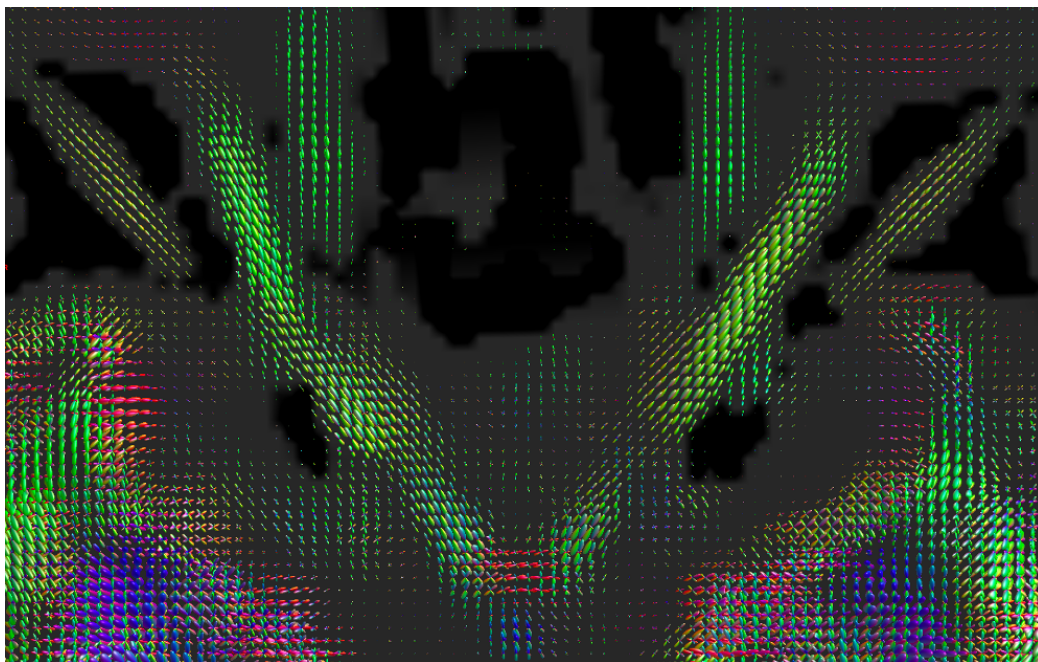
Un troisième challenge lié à l'exploration des nerfs optiques en IRM de diffusion est la présence au sein de la gaine du nerf d'une lame de LCS en périphérie. Même si celle-ci est minime à l'état physiologique, la coexistence d'eau « libre » au sein de voxels explorant l'organisation fibrillaire du nerf optique pourrait altérer les estimations issues des acquisitions. Les techniques multi-tissus reposant sur un ou plusieurs shells pourraient permettre de s'affranchir de la composante du signal non liée aux faisceaux de fibres, et par conséquent d'améliorer la pertinence des estimations des phénomènes diffusifs au sein du nerf optique. La pulsativité du LCS a également été incriminée comme altérant les résultats des explorations de diffusion notamment au niveau des angles ponto-cérébelleux, certains auteurs préconisant de monitorer le rythme cardiaque au décours de l'acquisition. Bien que les NO ne baignent pas librement dans le LCS, l'impact de la pulsativité sur leur exploration en diffusion reste pour l'heure insuffisamment étudié.

Quatrièmement il convient d'apprécier l'importante variabilité de forme des orbites et a fortiori de leur contenu, et ce en restant dans le cadre physiologique. Chaque sujet présente des caractéristiques biométriques faciales lui conférant un visage particulier, ayant plus ou moins tendance à l'énophtalmie, un visage rond ou au contraire étroit, des yeux écartés, etc ... A cette variété de morphologie orbitaire s'associent des variations de taille des globes oculaires, sensiblement plus allongés en cas de myopie.

Tous ces facteurs induisent une importante variété morphologique des nerfs optiques compliquant la coregistration des données sur un commun, nécessaire pour l'analyse comparative des résultats. Il existe des outils robustes et performants pour mener à bien cette coregistration comme ANTS (24). En cas de difficultés persistantes, il est possible de s'aider d'un recalage sur des structures simplifiée comme une carte TDI, la structure en « V » caractéristique des nerfs optiques reliés par le chiasma étant utilisée pour le calcul de la matrice de recalage à appliquer sur les données de diffusions. Un inconvénient de cette approche est son importante demande en termes de temps de calculs et d'espace de stockage, car elle nécessite un double traitement des données : une fois dans l'espace sujet et une fois dans l'espace commun.

Pour finir la région chiasmatisque représente une structure complexe de croisement de fibres, nécessitant une approche de type HARDI comme présentée dans les paragraphes précédents pour obtenir une estimation non biaisée des phénomènes diffusifs sous-jacents (25).

Figure 19. Exemple de cartographie des FODs chez un sujet sain.



II . LES VOIES VISUELLES ANTÉRIEURES

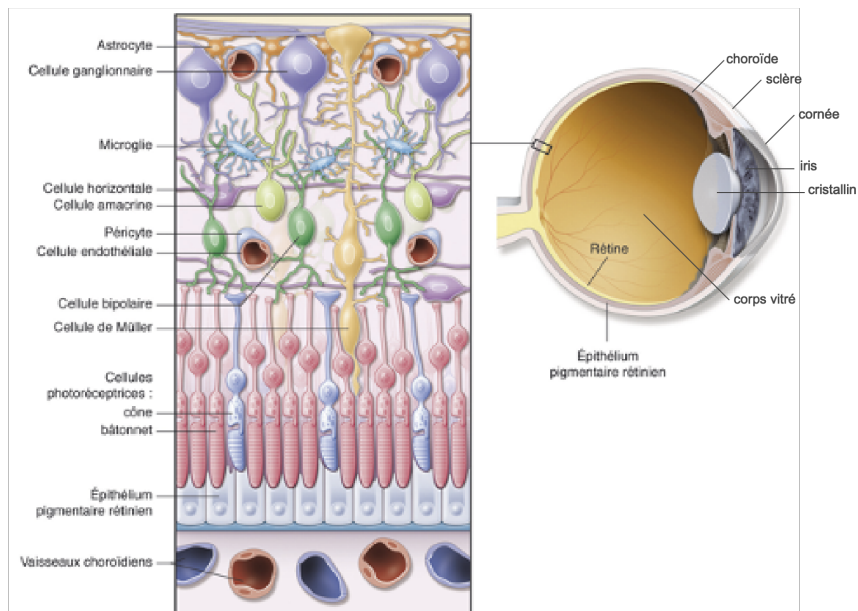
1) Anatomie et physiologie

La vision comporte différentes étapes qui commencent par un stimulus physique, la lumière. Celle-ci traverse les différentes structures de l'œil jusqu'à atteindre la rétine, où elle est transformée en un signal électrique qui sera transmis au cortex cérébral visuel par les voies visuelles. Les voies visuelles antérieures font référence aux structures convoyant l'information visuelle détectée par la rétine jusqu'au chiasma optique, leur conférant une importance majeure sur le plan fonctionnel.

L'œil est un organe complexe (Figure 20) de 23.4 mm de longueur en moyenne, et 6.5 cm³ de volume délimité par une coque externe fibreuse relativement rigide, la sclère, se prolongeant au niveau de l'axe visuel par un tissu transparent, la cornée, permettant à la lumière de se propager à l'intérieur de l'œil. Le segment antérieur comprend la cornée, l'iris et le cristallin, avec une cavité remplie d'humeur aqueuse entre ces structures. Le segment postérieur comprend quant à lui le corps vitré, la rétine et son tissu de soutien, la choroïde. Les cellules photosensibles de la rétine, les cônes et les bâtonnets, convertissent le stimulus lumineux en impulsions électriques qui sont d'abord transmises aux cellules bipolaires puis aux cellules ganglionnaires qui correspondent aux premiers neurones des voies visuelles, et dont le prolongement axonal va cheminer en surface de la rétine, au sein de la couche des fibres nerveuses de la rétine (RNFL en anglais) pour converger vers la papille : point de départ du nerf optique en tant que structure propre. Ces fibres nerveuses ont un diamètre moyen de 1 µm et sont au nombre de 1.2 million par œil chez le sujet sain avec une perte physiologique de 5000 à 7000 par an.

Les axones des cellules ganglionnaires répondent à une organisation systématisée : celles qui proviennent de la périphérie ont un trajet assez externe, proche de la choroïde et rentrent dans la tête du nerf optique par la périphérie. Au contraire celles dont l'origine est plus proche de la tête du nerf optique ont un trajet plus interne proche du vitré et rentrent par le centre.

Figure 20. Anatomie de l'œil et histologie rétinienne, issue du rapport SFO 2016(26).



Les fibres nerveuses se poursuivent ensuite par la portion pré laminaire de la tête du nerf optique, c'est-à-dire en avant de la lame criblée. Cette partie contient également les vaisseaux rétiniens et des cellules gliales, notamment des astrocytes, qui jouent un rôle de support pour les axones.

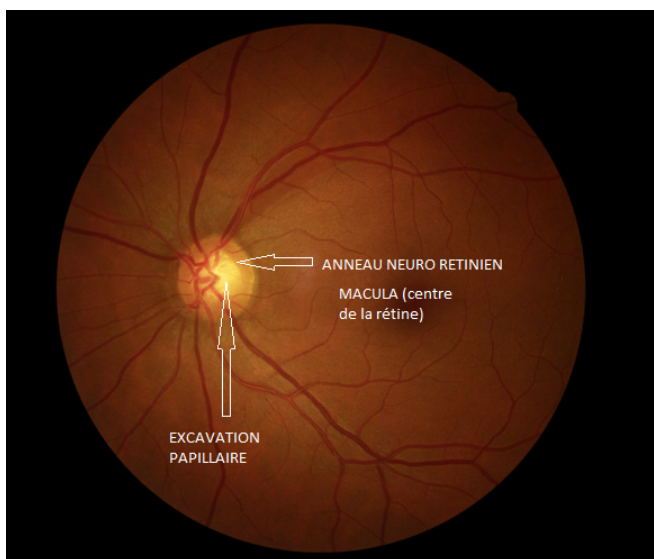
La 3^{ème} région de la tête du nerf optique est sa partie laminaire, ou lame criblée. Elle permet le passage des axones et des vaisseaux rétiniens au travers du canal scléral en les préservant du gradient de pression régnant entre l'extérieur et l'intérieur de l'œil.

D'environ 240 μm de hauteur, elle est donc composée de feuillets conjonctifs entrecroisés, perforés de 200 à 400 canaux pour permettre le passage des différents éléments vasculo-nerveux.

Enfin la dernière portion de la tête du nerf optique est sa partie rétro laminaire, qui correspond au début de la myélinisation des axones par les oligodendrocytes. Au centre de la portion distale du nerf optique se trouvent les vaisseaux rétiniens centraux. Les gaines méningées qui entourent le nerf optique réalisent un espace qui communique avec le système ventriculaire cérébral.

Macroscopiquement la tête du nerf optique ou papille est visible à l'examen du fond d'œil (Figure 21).

Figure 21. Rétinophotographie d'un fond d'œil droit sain.



Source Dr Julie DUFURNET

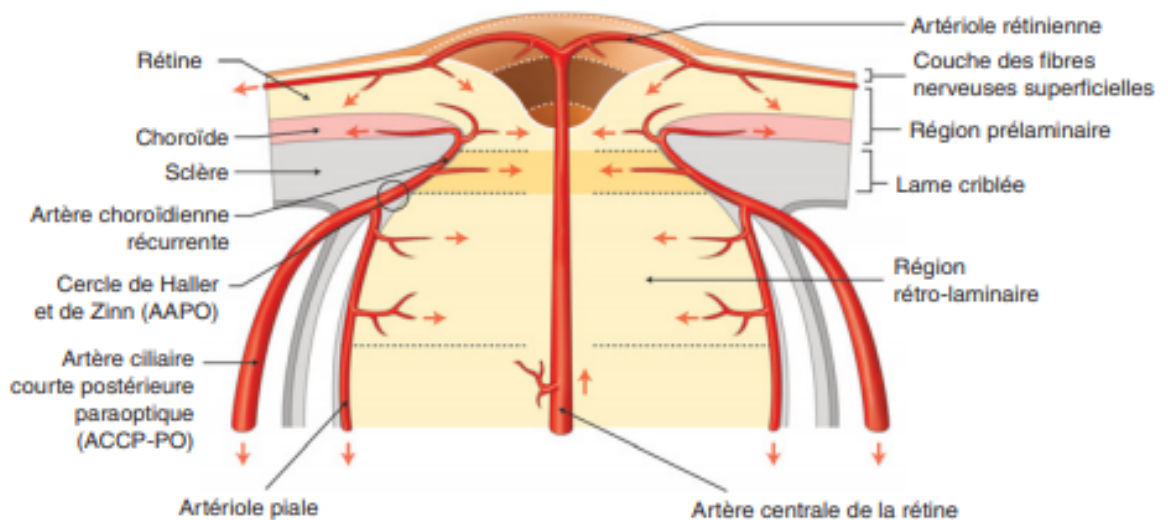
La vascularisation (27) du nerf optique provient de l'artère carotide interne qui donne l'artère ophtalmique, à l'origine en ce qui concerne le nerf optique (Figure 22) :

- L'artère centrale de la rétine qui vascularise entre autres les cellules ganglionnaires rétiniennes et les fibres nerveuses rétiniennes superficielles

- Les artères ciliaires courtes postérieures temporales et médiales (ACCP), formant des anastomoses artériolaires péri optiques ou cercle de Zinn et Haller. Elles sont à l'origine d'artérioles piales pour l'irrigation de la portion rétro laminaire, d'artérioles centripètes directes pour la région laminaire, et d'artérioles choroïdiennes récurrentes pour la région pré laminaire du nerf optique.

Le drainage veineux du nerf optique rétro laminaire est assuré par le plexus veineux piale, puis par les veines orbitaires, alors que sa portion pré-laminaire présente un drainage veineux assuré par un réseau dépendant de la veine centrale de la rétine.

Figure 22. Vascolarisation artérielle du nerf optique, issue du rapport SFO 2008 (Pournaras CJ. Pathologies vasculaires oculaires: [rapport présenté à la] Société française d'ophtalmologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2008)



Les nerfs optiques cheminent sur une longueur de 2,5 cm en moyenne au sein d'un espace graisseux de morphologie conique, délimité par les muscles oculomoteurs avant de s'introduire dans la boîte crânienne par les canaux optiques, accompagnés par les artères ophtalmiques. Le nerf optique intra-canalair présente une longueur moyenne de 6 mm.

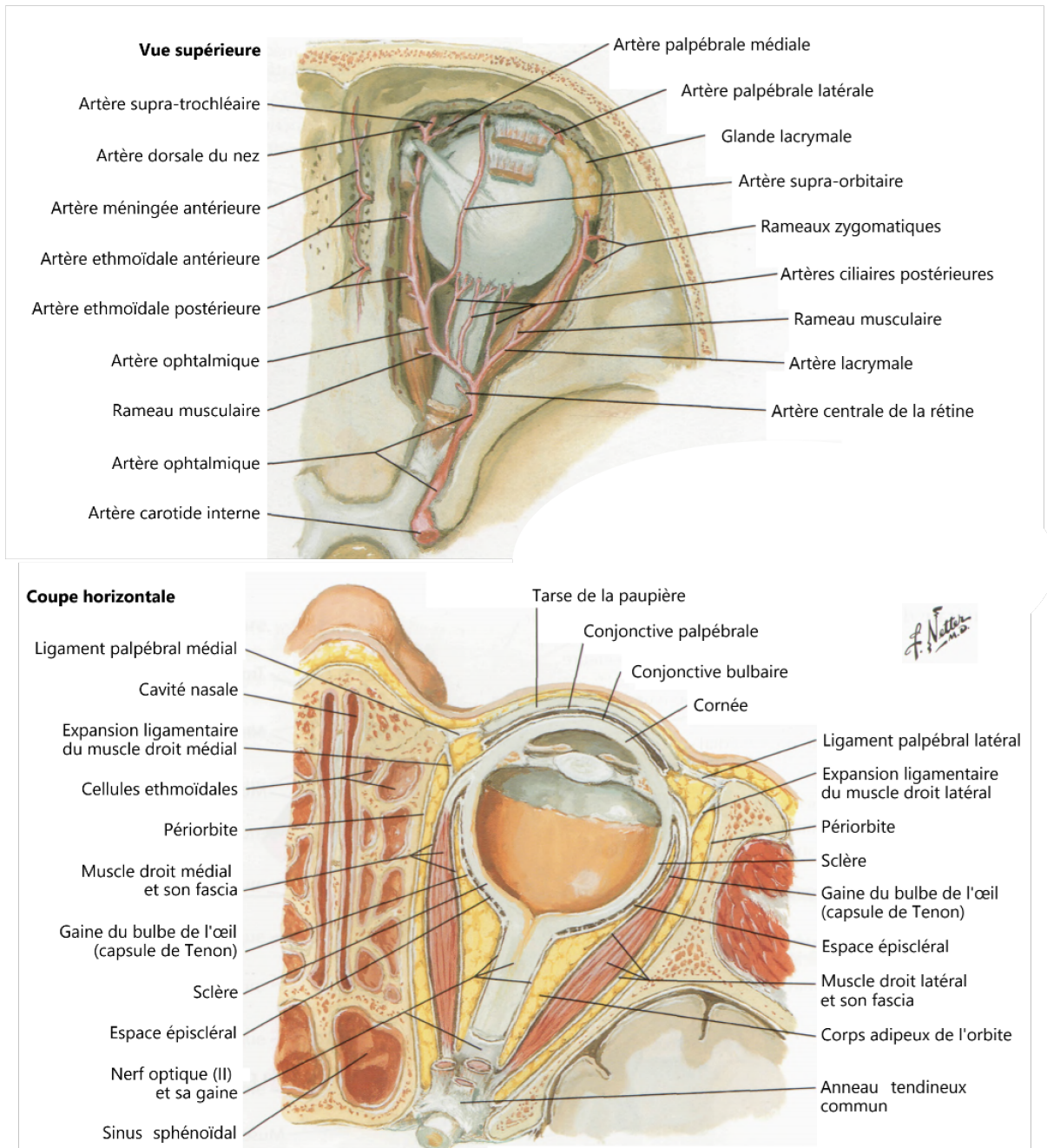
Dans leur portion rétro bulbaire, les 2 nerfs optiques présentent une portion intracrânienne d'environ 1 cm avant de se réunir au niveau du chiasma optique, zone de décussation des cellules ganglionnaires de l'hémi-rétine nasale, soit environ 50% des fibres. Les fibres temporales ont quant à elles un trajet direct ipsilatéral traversant la région chiasmatique pour se confondre avec les fibres nasales controlatérales pour former le tractus optique, qui porte l'information de l'hémi champ visuel controlatéral. Les tracti optiques rejoignent ensuite les corps géniculés latéraux (CGL) : c'est la voie rétino-géniculo-corticale, ou voie de la vision consciente qui correspond à la voie empruntée par 90% des axones des cellules ganglionnaires rétiniennes. Ces CGL sont des relais synaptiques pour les axones des cellules ganglionnaires, se prolongeant par les radiations visuelles jusqu'au cortex visuel primaire (V1), situé de part et d'autre de la scissure calcarine.

Il existe d'autres aires corticales qui sont impliquées dans la vision et forment 2 grandes voies visuelles :

- La voie ventrale vers le lobe temporal, portant sur la reconnaissance des formes et des couleurs.
- La voie dorsale vers le lobe pariétal, impliquée dans la perception des mouvements et du relief.

Il existe également des voies visuelles dites secondaires, comme la voie rétino-colliculaire qui participe aux saccades oculaires, aux mouvements de la tête et à la préhension guidée par la vision ; la voie rétino-hypothalamique qui participe à la synchronisation des rythmes biologiques sur le cycle nyctéméral ou la voie rétino-prétectale qui est la voie afférente du réflexe photomoteur.

Figure 23. Planches anatomiques centrées sur le nerf optique, issues du Netter
 (Netter FH. Atlas d'anatomie humaine. 4e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2009)



2) Examens disponibles pour l'étude du nerf optique

Compte tenu de la systématisation de l'organisation des axones au sein du nerf optique, une atteinte focale de celui-ci se traduit cliniquement par une amputation du champ visuel. L'examen du champ visuel est un examen de routine, particulièrement important pour le suivi des patients atteints de glaucome, où le patient doit indiquer s'il perçoit un point lumineux alors qu'il fixe une cible.

L'étude paraclinique du nerf optique se fait également grâce à l'OCT (Optical Coherence Tomography) pour ce qui est des portions pré-laminaire et laminaire. Le principe de cet examen non invasif, réalisable en pratique clinique courante est l'interférométrie à faible cohérence. Une onde électromagnétique de longueur d'onde proche de l'infrarouge est envoyée dans le tissu d'intérêt et l'analyse de la réflexion du faisceau par les interfaces optiques donne une image en coupe du tissu d'une très haute résolution spatiale (de l'ordre du micromètre), mais avec une profondeur d'exploration limitée.

L'OCT permet l'analyse de la RNFL, de la tête du nerf optique et du complexe ganglionnaire maculaire qui comprend la couche des fibres nerveuse rétinienne, les cellules ganglionnaires rétinienne et la couche plexiforme interne

L'angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine est basée sur la prise répétée de photographies du fond d'œil avec filtres monochromatiques après l'injection intraveineuse d'un des deux produits de contraste. Elle peut également s'avérer utile dans l'étude la pathologie du nerf optique pour confirmer la présence d'un œdème papillaire ou dans le cadre d'une pathologie inflammatoire à la recherche de signes de vascularite, de choroïdite ou d'ischémie choroïdienne (évocatrice de maladie de Horton).

L'IRM s'est rapidement imposée comme l'examen de première intention pour l'exploration du nerf optique dans sa portion rétro-laminaire ainsi que pour l'étude du chiasma et des voies visuelles rétro chiasmiques. En plus de détecter un éventuel signal inflammatoire, une prise de contraste ou une anomalie morphologique du nerf, l'IRM permet de détecter un processus compressif (méningiome sphéno-orbitaire, macro-adénome hypophysaire par exemple), de réaliser une étude encéphalique et/ou médullaire dans le même temps permettant de compléter le bilan dans les cas de pathologies inflammatoires démyélinisantes comme les scléroses en plaques ou les neuromyérites optiques ainsi qu'une étude vasculaire potentiellement utile en cas d'ischémie ou de suspicion de vascularite. Plus récemment l'avancée des connaissances en IRM de diffusion et dans le traitement de ces données a permis l'émergence de nouveaux biomarqueurs, que ce soit sur le plan diagnostique ou pronostic (25), restant pour l'heure du domaine de la recherche.

Il est également possible d'explorer les voies visuelles en électrophysiologie via les Potentiels Évoqués Visuels (PEV)

Le nerf optique peut être le siège de différentes pathologies. Nous en détaillerons 2 ici qui font l'objet de l'étude :

- la Névrite Optique Rétro Bulbaire ou NORB
- la Neuropathie Optique Ischémique Antérieure Aiguë ou NOIAA

3) La Névrite Optique Rétro Bulbaire

La Névrite Optique Rétro Bulbaire (NORB), comme son nom l'indique, correspond à une atteinte inflammatoire du nerf optique dans sa partie rétro-laminaire. Elle est la première manifestation d'une sclérose en plaques dans 25% des cas.

Dans sa forme typique, la NORB est une pathologie de la femme jeune (entre 20 et 40 ans), unilatérale, de début subaigu, se caractérisant par une baisse d'acuité visuelle variable (parfois inférieure à 1/10) et/ou un scotome dans le champ de vision d'un œil et/ou une dyschromatopsie. La clinique peut s'accompagner de douleurs de localisation rétro-oculaires qui s'y associent fréquemment, majorées par les mouvements des yeux.

L'examen ophtalmologique est très pauvre, en dehors d'un signe de Marcus Gunn aussi appelé déficit pupillaire afférent relatif (DPAR), sans anomalie au fond d'œil. L'OCT de la papille est dans la grande majorité des cas normal au diagnostic, un déficit des fibres nerveuses apparaissant dans les 6 premiers mois après l'épisode. Le champ visuel retrouve un scotome typiquement caeco-central. L'examen de la vision des couleurs met en général en évidence une dyschromatopsie d'axe rouge-vert. Les PEV, bien qu'ils ne soient plus réalisés de façon systématique, montrent une augmentation de latence de l'onde P100.

L'IRM encéphalique et orbitaire joue un rôle clé dans le diagnostic positif et étiologique, montrant classiquement un hypersignal du nerf optique associé à un rehaussement après injection de gadolinium dans 95% des cas, où la recherche sur l'exploration du système nerveux central d'une dissémination spatiale et temporelle de lésions démyélinisante permettra de poser le diagnostic de sclérose en plaque.

La récupération visuelle est en général excellente, malgré la persistance de quelques séquelles à type trouble de la vision colorée ou scotome. A noter que les symptômes initiaux peuvent se reproduire transitoirement lors d'une élévation de la température, dans le cadre d'une pathologie démyélinisante : c'est le phénomène d'Uthoff.

Toute atypie dans la présentation clinique et paraclinique ou « drapeaux rouges », devront faire suspecter une pathologie associée potentiellement grave.

Ces « drapeaux rouges » sont : un âge supérieur à 50 ans, une origine non caucasienne, un œdème papillaire, l'absence de douleur, une IRM orbitaire normale, une baisse de vision progressive sur plus de 2 semaines, une atteinte bilatérale, une atrophie optique inexplicée ou l'absence de récupération visuelle à 3 mois.

Les diagnostics différentiels à évoquer sont d'autres atteintes du système nerveux central (maladies du spectre des neuromyérites optiques, névrite optique aux anticorps anti-MOG), des maladies systémiques (lupus, granulomatose avec polyangéite, maladie de Behcet, sarcoïdose, syndrome d'hyper IgG4...), une origine paranéoplasique (anticorps anti-CRPM, anti-AQP4...), ou encore une origine infectieuse (bartonellose, tuberculose, syphilis...).

Le traitement de la NORB est étiologique si une cause est retrouvée, mais il peut s'agir d'un événement inflammatoire isolé dans un nombre assez fréquent de cas, souvent l'expression inaugurale d'une sclérose en plaque. Le traitement de la poussée si elle est d'origine inflammatoire consiste à réaliser des bolus intra veineux de corticostéroïdes. Leur intérêt a été largement démontré grâce à la cohorte de l'Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) : ils accélèrent la récupération visuelle sans toutefois l'augmenter, et sont associés à un taux de développement plus faible de SEP à 2 ans.

4) La Neuropathie Optique Ischémique Antérieure Aiguë

La Neuropathie Optique Ischémique Antérieure Aiguë (NOIAA) est une neuropathie d'origine vasculaire de début brutal, survenant dans la grande majorité des cas chez le sujet de plus de 50 ans. Son incidence est de 2 à 10 pour 100 000 personnes par an. Le mécanisme physiopathologique à l'origine de cette atteinte est une ischémie sur occlusion des artères ciliaires courtes postérieures.

Les symptômes sont une atteinte souvent unilatérale au diagnostic, à type de baisse d'acuité visuelle de profondeur variable et/ou d'amputation du champ visuel souvent altitudinal. Le patient ne rapporte pas de douleurs oculaires.

Cliniquement on retrouve un œdème papillaire modéré, pouvant être sectoriel, avec une ou plusieurs hémorragies péri-papillaires. Il n'y a pas de signes d'inflammation oculaire. L'œdème va régresser en quelques semaines et laisser place à une atrophie optique entre 6 et 12 semaines après l'épisode.

Le diagnostic est clinique mais un œdème papillaire débutant peut parfois être difficile à distinguer au fond d'œil, requérant une exploration par OCT de papille.

Les Drüses papillaires correspondent à des dépôts protéino-calciques au niveau de la papille, pouvant être à l'origine de phénomènes ischémiques par compression locale des structures vasculaires, cliniquement proche de la NOIAA. En IRM, les drüses apparaissent comme des petites plages bien limitées, punctiformes en signal T1 à la face antérieure de la papille.

On distingue 2 tableaux de NOIAA : la forme non artéritique, la plus fréquente (environ 95% des cas), et la forme artéritique, ou liée à la maladie de Horton.

Dans sa forme non artéritique, le fond d'œil controlatéral peut mettre en évidence une petite papille pleine, c'est-à-dire avec une excavation inférieure à 0.2. Cette forme est corrélée aux facteurs de risque cardiovasculaires comme le diabète, la dyslipidémie, l'HTA, le syndrome d'apnées du sommeil non appareillé (28) ainsi que l'hypotension artérielle nocturne et de manière plus anecdotique d'amiodarone.

Il n'existe actuellement aucun traitement de la NOIAA non artéritique, dont les lésions sont en général définitives. La prise en charge consiste à dépister et traiter les facteurs de risque.

La NOIAA dans sa forme artéritique est en général associée à de symptômes généraux de la maladie de Horton (altération de l'état général, céphalées, hyperesthésie du cuir chevelu, douleurs de pseudo polyarthrite rhizomélique, induration des artères temporales, claudications de la mâchoire). La baisse d'acuité visuelle est en règle générale plus profonde que dans la forme non artéritique. L'œdème papillaire présente un caractère particulier, toujours diffus et de couleur blanc crayeux. Le fond d'œil controlatéral est normal. D'autres atteintes ophtalmologiques de la maladie de Horton peuvent être associées (OACR, paralysie oculomotrice...).

Le diagnostic étiologique de maladie de Horton requiert des examens complémentaires : on retrouve un syndrome inflammatoire biologique souvent marqué et une ischémie choroïdienne à l'angiographie au vert d'indocyanine. La biopsie d'artère temporale est systématiquement pratiquée à la recherche d'une artérite segmentaire et focale, sa négativité n'éliminant pas le diagnostic.

La prise en charge thérapeutique est une urgence afin de prévenir la principale complication qui est le risque de bilatéralisation, conditionnant handicap visuel, et

repose sur la corticothérapie intraveineuse à forte dose puis relais per os de manière prolongée. Un traitement anti agrégant plaquettaire est parfois proposé en association.

L'IRM dans le contexte de NOIAA présente un caractère prometteur à la fois pour le diagnostic positif et étiologique comme l'a souligné une étude multicentrique montrant des performances intéressantes pour le diagnostic de maladie de Horton avec une AUC $\geq 0,9$ si réalisée dans les 5 jours suivant le début de la corticothérapie, l'IRM permettant de visualiser une prise de contraste de la paroi artérielle sur une séquence T1 spin écho Fat-Sat réalisée 10 minutes après injection de gadolinium.

Plus récemment, Remond et al. (29) ont mis en évidence un nouveau biomarqueur associé à la maladie de Horton, le « central bright spot sign » correspondant à une prise de contraste de la tête du nerf optique qui était systématiquement visualisée en cas de NOIAA artéritique lui conférant une valeur de dépistage intéressante, bien que ce signe ne soit pas spécifique car également rencontré dans les formes non artéritiques.

Attye et al. (25) ont étudié l'apport du TWI de la neurorétine et de la tête du nerf optique chez les patients atteints de NOIAA, qui montrait une bonne corrélation entre la non visibilité d'un faisceau de fibres neurorétiniennes avec les anomalies du champ visuel. Le déficit visuel était plus marqué chez les sujets dont il était impossible de « tracker » les faisceaux neurorétiniens, notamment pour le faisceau papillo-maculaire associé à un pronostic défavorable à 6 mois.

III . ANALYSES STATISTIQUES CLASSIQUES

1) Le Voxel-Based Analysis (VBA)

La VBA est une technique d'analyse d'images ayant pour objectif de réaliser des tests statistiques basés sur l'étude de caractéristiques quantitatives des voxels explorés de façon indépendante. Ces tests peuvent comprendre des analyses entre des sujets, des groupes de sujets mais aussi au sein d'un même sujet.

Elle permet de détecter des associations ou des différences statistiques, sans aucune hypothèse spatiale préalable. La VBA consiste en une comparaison voxels à voxels des groupes d'images afin de détecter des liens statistiquement significatifs entre les paramètres étudiés, en utilisant des outils statistiques classiques dits « Euclidiens ».

Cependant la VBA de par son mécanisme, ne permet pas de réaliser une analyse globale des voxels étant donné qu'ils sont analysés séparément les uns des autres.

La VBA présente comme principale limite l'analyse indépendante des voxels, à l'origine d'un temps d'analyse long, voire limitant la faisabilité des analyses suivant la complexité des analyses statistiques et la quantité de voxels à étudier (pouvant s'élever à 900.000 pour le cerveau entier en considérant une acquisition de 2 mm isotropique). De plus elle est susceptible de générer une inflation du risque α (risque de conclure à tort à un résultat positif), nécessitant le recours à des outils statistiques de correction pour les mesures répétées. L'importante quantité de données à analyser étant à rapprocher du concept de « malédiction de la dimensionnalité » qui sera présenté dans le chapitre suivant.

La VBA nécessite une étape de normalisation spatiale. L'algorithme de normalisation permet de recalibrer l'ensemble des images de l'espace sujet au sein d'un Template

(espace commun) en appliquant une matrice de déformation aux données de l'espace sujet visant à minorer les différences avec le Template. En d'autres termes on applique des déformations géométriques aux données patient afin que chaque voxel correspondent à la même région anatomique dans l'espace commun, permettant de corriger des variations de trophicité et de morphologie des structures ainsi que du placement du sujet dans la machine. Cette étape permet de s'assurer, jusqu'à un certain degré de précision et au prix d'une introduction d'une erreur liée à la déformation probabiliste des données sujets, que pour l'ensemble de la population d'étude, les voxels comparés correspondent entre eux.

Si nous émettons l'hypothèse qu'une pathologie d'une structure nerveuse donnée est susceptible de s'exprimer par des variations modérées et diffuse des paramètres de diffusion au sein des voxels, l'utilisation de l'approche VBA classique de par ses limites liées à l'analyse voxel à voxel ne permettra probablement pas de détecter une anomalie statistique. Cette technique peut être adaptée pour lisser l'analyse sur un volume d'intérêt en traçant des VOIs regroupant les voxels d'une structure dont les paramètres doivent être analysés conjointement (par exemple le nerf optique, le corps calleux ...) et dont la représentation sera plus robuste et reproductible lors du recalage. Cette étape est suivie d'un filtrage des données aussi appelée étape de « smoothing », le filtre le plus utilisé étant un filtre gaussien isotrope. Ce filtrage permet de corriger certaines erreurs de recalage, d'améliorer le rapport signal sur bruit par réduction de l'impact des données extrêmes et également en considérant les informations des voxels au voisinage.

2) Le Modèle Linéaire Généralisé

En biostatistiques, l'analyse des données repose classiquement sur des outils basés sur le Modèle Linéaire Généralisé (GLM).

Les modèles linéaires sont utilisés pour étudier comment une variable continue d'intérêt, appelée variable dépendante, peut être modélisée à l'aide d'un ou plusieurs prédicteurs ou variables explicatives. Ces prédicteurs peuvent être quantitatifs ou qualitatifs.

Les modèles linéaires généralisés sont composés de 3 entités :

- La variable de réponse Y , composante aléatoire à laquelle est associée une loi de probabilité de la famille exponentielle. Sa distribution peut suivre une loi normale (distribution gaussienne autour de la moyenne, le plus fréquent) mais aussi une loi de Poisson ou encore une loi de Bernoulli en cas de variable binaire.
- Les variables explicatives $X_1 \dots X_k$ utilisées comme prédicteurs dans le modèle, qui définissent sous forme d'une combinaison linéaire la composante déterministe.
- Le lien, qui décrit comment l'espérance mathématique de Y notée μ est liée au prédicteur linéaire construit à partir des variables explicatives. On peut modéliser l'espérance μ directement (régression linéaire usuelle) ou modéliser une fonction monotone $g(\mu)$ de l'espérance de la forme :

$$g(\mu) = \beta_0 + \beta_1 X_1 \dots \dots + \beta_k X_k$$

Le plus souvent le choix de la loi de probabilité de la fonction de réponse découle naturellement de la nature du problème étudié.

A chaque loi de probabilité de la composante aléatoire est associée une fonction spécifique de l'espérance appelée paramètre canonique :

- Pour la distribution normale il s'agit de l'espérance elle-même.
- Pour la distribution de Poisson le paramètre canonique est le logarithme de l'espérance.
- Pour la distribution binomiale le paramètre canonique est le logit de la probabilité de succès.

La fonction de lien qui utilise le paramètre canonique dans la famille des modèles linéaires généralisés, est appelée la fonction de lien canonique. En pratique, les modèles linéaires généralisés sont pour la plupart construits en utilisant la fonction de lien canonique.

Pour les modèles linéaires généralisés basés sur une composante aléatoire suivant une distribution normale, on aboutit à plusieurs types de modèles statistiques incontournables tels que :

- La régression linéaire, où les variables explicatives sont de type quantitatif.
- L'Analyse de Variance (ANOVA), où les variables explicatives sont de type qualitatif.
- L'Analyse de Covariance (ANCOVA), dans les cas où l'on souhaite expliquer une variable par des prédictors à la fois quantitatifs et qualitatifs.

Ces modèles ont en commun le recours à des outils mathématiques Euclidiens, c'est-à-dire basé sur un référentiel commun à l'ensemble des observations avec une exploration de la dispersion (écart type, variance...) autour d'un paramètre de tendance centrale (moyenne, médiane...) établi de façon globale.

3) Corrections statistiques pour comparaisons multiples

Dans le domaine de la recherche, les analyses statistiques s'interprètent au regard du risque de première espèce déterminé a priori, ou risque α , qui définit le risque de conclure à tort à une différence statistiquement significative. Ce risque est classiquement positionné à 5% en biostatistiques.

Tous les tests statistiques classiques sont définis par une statistique (une variable calculée avec les données observées) et deux hypothèses : H0 l'hypothèse nulle et H1 l'hypothèse alternative. Par exemple, la statistique du test t de Student employé pour comparer deux moyennes met en jeu deux hypothèses :

- H0 : les deux moyennes sont égales
- H1 : les deux moyennes sont différentes

Sous l'hypothèse nulle, la statistique du test suit une distribution théorique. La p-value correspond à l'aire sous la courbe de densité de probabilité au-delà de la valeur de la statistique calculée avec les données observées.

Dans une analyse statistique, la répétition de tests comparatifs sur un jeu de données (comparaisons multiples) amène à une augmentation du risque α défini a priori avec un risque α effectif donné par :

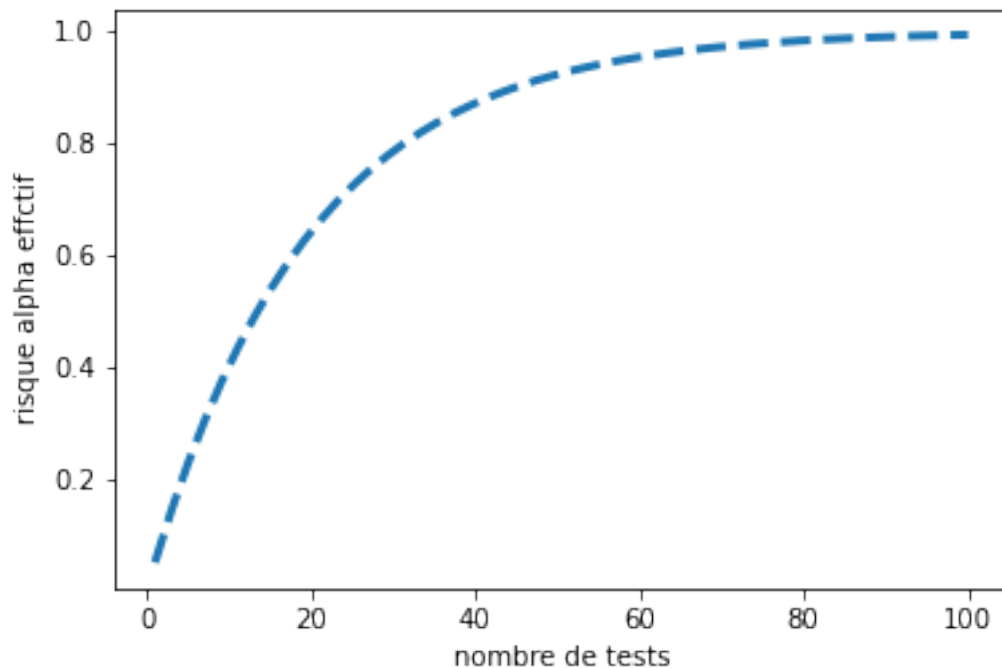
$$\text{Risque } \alpha \text{ effectif} = 1 - (1 - \alpha)^k, \text{ avec } k \text{ le nombre de tests}$$

Pour exemple, une étude réalisant 10 comparaisons avec une p-value de 0,05 augmente le risque réel de faux positifs à 0,40 (40%), ce qui correspond à des résultats inexploitable (40% de risque de conclure à tort à une différence statistique).

L'impact des comparaisons multiples sur le risque α n'est pas linéaire, avec une participation particulièrement marquée des valeurs de répétitions inférieures à 10, comme le montre la Figure 24.

Le contrôle du risque α est essentiel du fait de son impact sur la validité des résultats. Au sein d'une même étude, il existe fréquemment des analyses en sous-groupes, avec au sein de chaque sous-groupe une quantité toujours plus importante de variables à tester.

Figure 24. Impact des comparaisons multiples sur le risque α



L'inflation du risque α est un écueil bien connu dans le domaine des neurosciences et notamment en neuro-imagerie fonctionnelle, l'attention sur la nécessité d'une correction ayant par exemple été portée par Bennett et al. (31) dans leur étude dans laquelle des aires d'activation étaient mises en évidence en IRM fonctionnelle chez un

saumon mort, ces détections étant uniquement dues à ce phénomène d'erreur statistique non contrôlé.

Face à ce problème plusieurs méthodes de correction statistique ont été développées, que l'on peut distinguer selon deux approches :

- Le contrôle du risque alpha global de se tromper au moins une fois que l'on appelle "Family-wise error rate" (FEWR), avec comme principales techniques :
 - La correction de Bonferroni qui consiste en une opération unique visant à apporter une correction similaire à toutes les p-values, lui conférant un caractère très robuste mais restrictif.
 - La méthode d'Holm qui est basée sur une approche dite séquentielle où la correction appliquée est adaptée aux p-values des tests.
- Le contrôle du risque alpha global de se tromper au moins une fois, mais en ne considérant que les tests qui ont rejeté H_0 , appelé le "False discovery rate" (FDR). Ces méthodes permettent une correction moins restrictive, permettant une meilleure sensibilité des tests.

Il faut néanmoins souligner que ces méthodes de correction ne sont pas forcément pertinentes pour toutes les études :

- Une étude dont le protocole prévoit seulement deux objectifs sans recours à des tests répétés sera inutilement pénalisée en termes de puissance en cas d'application d'une correction.
- Au contraire, une étude qui vise à collecter et analyser un grand nombre d'informations et dont la méthodologie est moins robuste aura tout intérêt à recourir à une correction afin de gagner en crédibilité.

Pour ce qui est des études pilotes ou exploratoires, du fait de leur objectif d'établir des axes pour des projets de recherche futurs, le non recours à des méthodes de correction reste acceptable, leur objectif étant de rechercher avec le plus de sensibilité des pistes pour construire des hypothèses de recherche.

La question de la pertinence du recours à une correction pour comparaisons multiples reste aujourd'hui débattue (32), sans recommandations clairement établies.

Le recours à une correction permet effectivement un contrôle du risque α , mais au prix d'une augmentation du risque de deuxième espèce β , c'est-à-dire du risque de ne pas détecter une différence statistique pourtant bien réelle. Le risque β est directement lié à la puissance statistique de l'étude, selon la formule puissance = $1 - \beta$. Cet impact sur la puissance présente des répercussion concrètes, entrant en compte pour le calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure, une hausse du risque β se traduisant par une augmentation des effectifs à recruter, avec les impacts financiers et organisationnels associés.

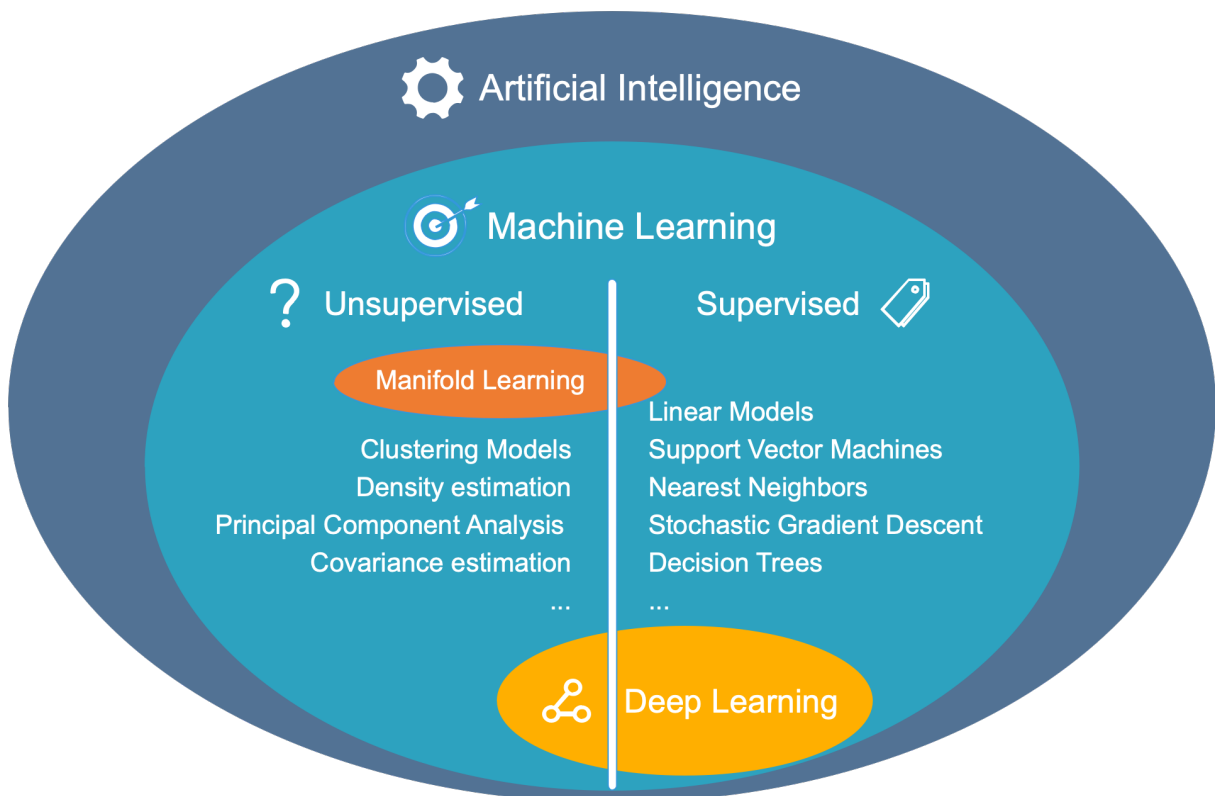
V . IA ET MACHINE LEARNING

1) Définitions et généralités

L'Intelligence Artificielle (IA) est définie comme « l'ensemble des théories et des techniques mises en œuvre en vue de réaliser des machines capables de simuler l'intelligence humaine ». Ce concept voit le jour dans les années 1950 et est attribué à Alan TURING dans son article « Computing Machinery and Intelligence » (*Mind*, octobre 1950). Son essor a été étroitement corrélé avec le développement de la technologie informatique. Il consiste en l'apprentissage de tâches par des systèmes informatiques sans qu'ils n'aient explicitement été programmés dans ce but, sur la base d'algorithmes et de modèles statistiques. Ces tâches peuvent être diverses, comme l'obtention de prédiction, de prises de décision ou de classification en fonction d'un contexte donné ou encore la reconnaissance d'image. L'IA est de nos jours omniprésente dans tous les secteurs d'activité, des réseaux sociaux aux véhicules autonomes en passant par les prévisions météorologiques.

L'apprentissage automatique ou Machine Learning (ML) est un sous-ensemble de l'IA (Figure 25). Il se concentre sur l'étude d'algorithmes informatiques qui s'améliorent automatiquement par leur propre expérience. Le ML permet de surmonter la difficulté qui réside dans le fait que l'ensemble de tous les comportements possibles résultant de toutes les entrées possibles devient rapidement trop complexe à décrire et programmer de manière classique, on parle d'explosion combinatoire. Le champ du ML repose sur la constitution de bases de données qui serviront à « nourrir l'algorithme » afin de permettre son apprentissage.

Figure 25. Aperçu du Machine Learning



Au même titre que les résultats d'un essai clinique ne sont pas extrapolables à la population s'il est basé sur un échantillon non représentatif de celle-ci, une base de données erronée est à risque de biaiser l'apprentissage et par conséquent d'impacter les performances de l'algorithme. En ML, il est par conséquent primordial de soigneusement contrôler la qualité de la base de données.

On distingue différents types d'algorithmes Machine Learning. Généralement, ils peuvent être répartis en deux catégories : supervisés et non supervisés.

Dans le cas de l'apprentissage supervisé, les données utilisées pour l'entraînement sont déjà « étiquetées ». Par conséquent, le modèle de Machine Learning sait a priori le résultat de ce qu'elle doit chercher dans ces données. À la fin de l'apprentissage, le modèle aura trouvé une stratégie pour retrouver les bons résultats sur des données

non étiquetées. L'apprentissage supervisé est principalement représenté par le domaine du deep learning, reposant sur une architecture de réseau de neurones.

Parmi les algorithmes supervisés, on distingue les algorithmes de classification (prédictions qualitatives) et les algorithmes de régression (prédictions quantitatives).

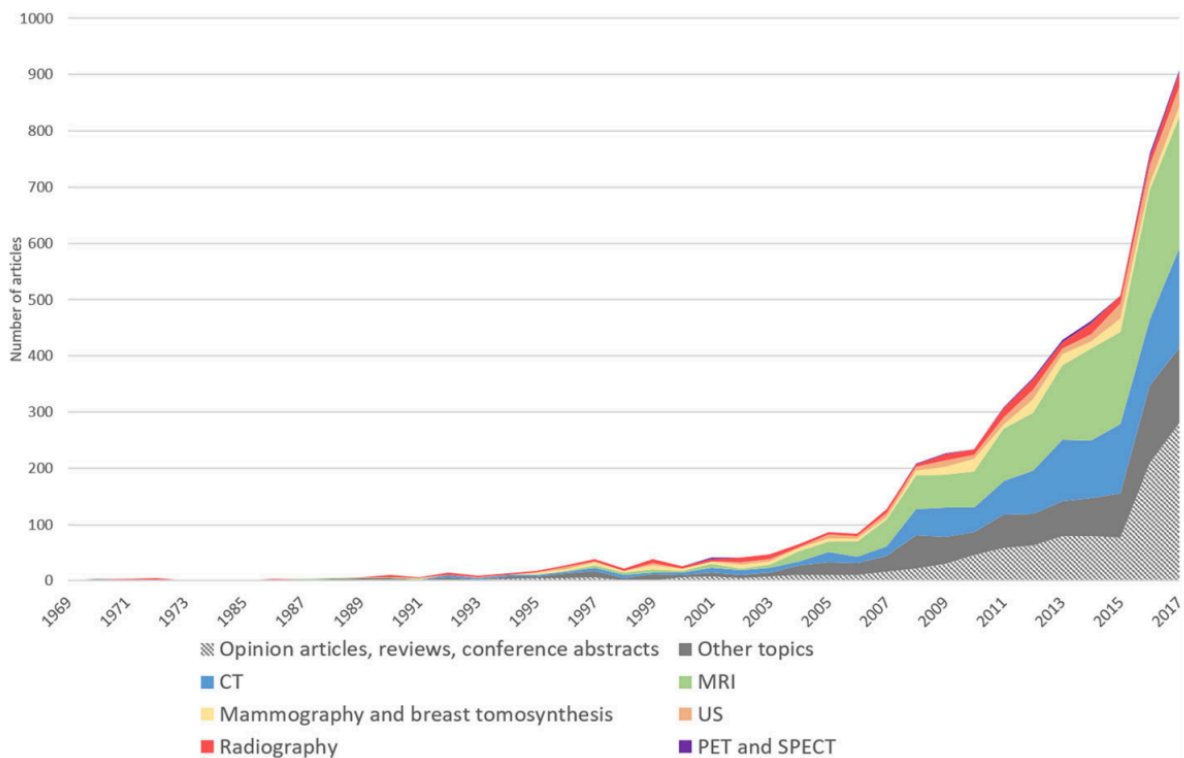
L'apprentissage non supervisé, au contraire, consiste à entraîner le modèle sur des données sans étiquette. L'algorithme parcourt les données sans aucun indice, et tente d'y découvrir des motifs ou des tendances récurrents. Cette approche est couramment utilisée dans certains domaines, comme la cyber sécurité.

Parmi les modèles non-supervisés, on distingue les algorithmes de clustering (pour trouver des groupes d'objets similaires), d'association (pour trouver des liens entre des objets) et de réduction dimensionnelle (pour choisir ou extraire des caractéristiques).

Un autre type de ML est représenté par les algorithmes d'apprentissage par renforcement, où un programme informatique interagit avec un environnement dynamique dans lequel il doit atteindre un certain but, par exemple conduire un véhicule ou affronter un adversaire dans un jeu. L'algorithme reçoit un retour sous forme de « récompenses » et de « punitions » pendant qu'il navigue dans l'espace du problème, lui apprenant à identifier le comportement le plus efficace dans le contexte considéré.

Dans le domaine médical, l'IA représente un versant de la recherche très dynamique notamment en imagerie, portée par l'importante quantité d'examens disponibles ainsi que par l'importante complexité des données qu'ils contiennent. En une dizaine d'années, les publications annuelles basées sur l'IA ont été multipliées par 8 dans ce domaine, avec une croissance exponentielle (33) comme montrée par la Figure 26.

Figure 26. Nombre annuel de publications basées sur l'IA en imagerie (33)



La place de l'IA en médecine fait encore l'objet de controverses, avec d'un côté des algorithmes dont les performances supplantent celles du médecin pour des tâches déterminées (vitesse, précision, reproductibilité, absence de notion de fatigabilité), et de l'autre le besoin de rapport humain, de maintenir un contrôle sur la machine et ses résultats. Il est certain qu'en voyant les résultats d'algorithmes permettant par exemple de trier si un scanner thoracique montre une pneumopathie COVID, une autre pneumopathie ou l'absence de pneumopathie en 4,51 secondes en moyenne avec 90% de sensibilité et 96% de spécificité (34), la place du radiologue peut s'en trouver chamboulée. Le but étant d'offrir les meilleurs soins aux patients, les professionnels s'accordent à considérer l'IA en médecine comme un outil à leur disposition pour améliorer leurs soins, les deux partis apportant leurs avantages respectifs (35).

2) Principe général

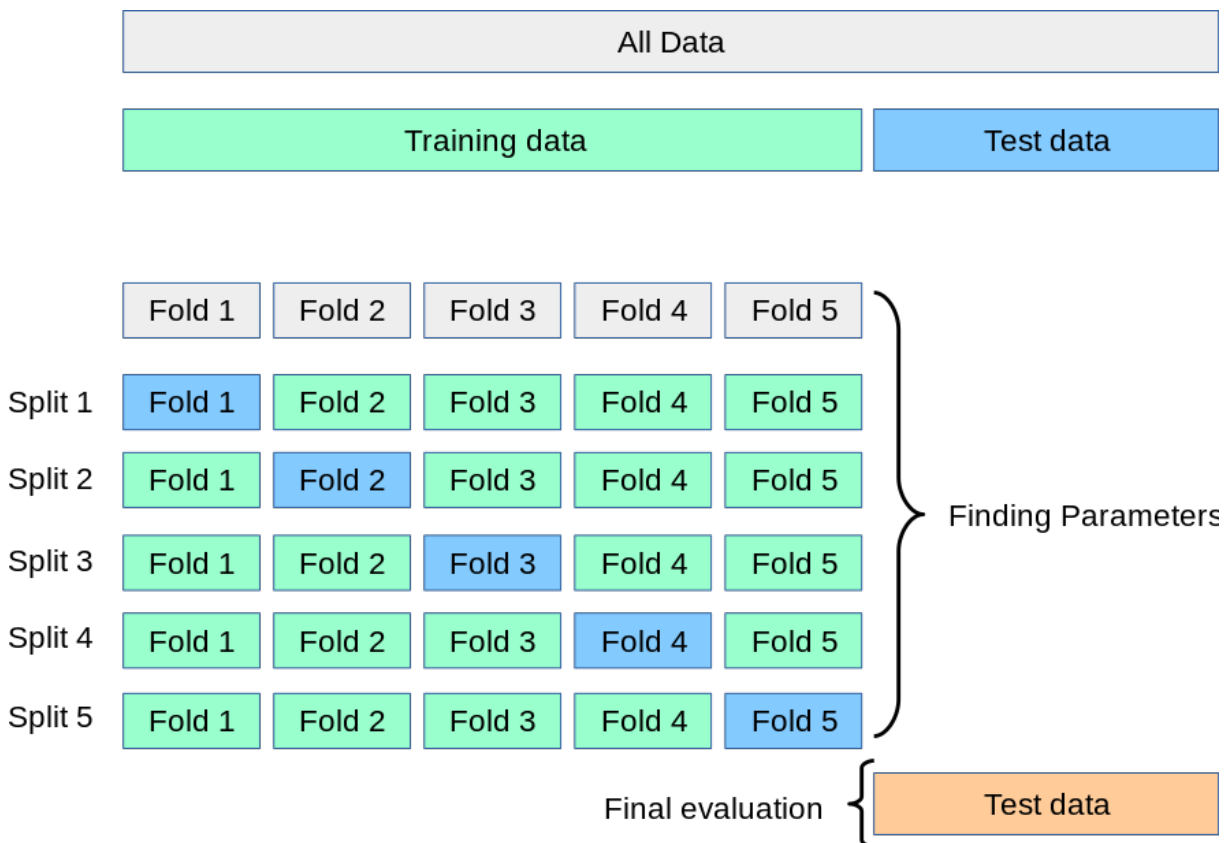
La genèse d'un modèle de ML débute par la formulation d'une problématique et le recueil de données pertinentes par rapport à celle-ci, en quantité suffisante. La qualité des données et au besoin la précision de son étiquetage jouent un rôle essentiel dans la qualité du modèle.

Une fois la base de données constituée, il est souvent nécessaire de procéder à une étape d'extraction de caractéristiques, visant à identifier et isoler les caractéristiques («features») pertinentes au sein des données, permettant de construire des valeurs informatives et non redondantes qui vont faciliter l'apprentissage ultérieur et les étapes de généralisation.

Après avoir choisi un modèle de ML adapté à son objectif, la première phase de son développement passe par une d'entraînement sur un échantillon des données appelé base d'apprentissage. Le modèle produit un résultat, qui est comparé au résultat attendu pour chaque donnée d'entrée. En fonction des résultats obtenus après ce premier passage, les hyperparamètres (paramètres dont la valeur est utilisée pour contrôler le processus d'apprentissage d'un modèle) sont ajustés dans une démarche d'optimisation puis l'entraînement reprend sur la base d'apprentissage. Le modèle s'améliore donc par itérations successives. Les performances du modèle sont ensuite évaluées sur un autre jeu de données afin de valider son efficacité et de s'assurer de l'absence de phénomène de sur-apprentissage (overfitting), survenant principalement en cas de faible nombre d'entrée, le modèle identifiant des relations inexistantes durant sa phase d'entraînement. Ce jeu de données de validation peut être soit issu de la base d'entraînement (on parle alors de validation croisée, ayant l'avantage de nécessiter moins de données, Figure 27), soit indépendant (méthode « hold out »,

exigeante en termes de quantité de données mais plus robuste). Enfin, si l'étape de validation est concluante, le modèle est soumis à une phase de test afin de déterminer ses performances finales sur un jeu de données par rapport auquel le modèle est complètement naïf.

Figure 27. Illustration d'une méthode de validation croisée.



Source : www.scikit-learn.org. Les données sont divisées en un jeu d'entraînement et un jeu de test. Le jeu d'entraînement étant amputé pour chaque phase d'une partie des données qui serviront à la validation du modèle (« Fold x » en bleu). Une fois le modèle entraîné et validé, une dernière étape de test sur un échantillon de données auquel il n'a jamais été soumis permet de déterminer ses performances finales.

VI . LA REDUCTION DE DIMENSION

1) Complexification des données et dimensionnalité

Les évolutions en termes de technologie informatique et de capacités de stockage des données a permis un important développement de la numérisation de celles-ci, aboutissant aujourd'hui à des bases données de plus en plus riches et complexes. Dans le domaine de l'imagerie, les outils de traitement des données participent également à leur complexification, comme le montrent les nombreux biomarqueurs issus d'une même acquisition d'IRM de diffusion présentés dans le chapitre 1.

La notion de dimensionnalité fait référence au nombre minimal de coordonnées nécessaires pour différencier deux points d'un jeu de données. Dans l'exemple d'une règle graduée, nous n'avons besoin que d'une dimension pour distinguer deux points ($A = 0 \text{ cm}$, $B = 3 \text{ cm}$). Si l'on considère une carte géographique, nous avons besoin de 2 dimensions pour caractériser deux points, la latitude et la longitude. En considérant maintenant les élèves d'une école, si l'on veut identifier un enfant nous pourrions avoir recours au genre et au prénom. Il est néanmoins possible que plusieurs enfants partagent le même prénom, nous pourrions alors ajouter une dimension liée au nom de famille, aboutissant à une distribution des enfants selon 3 dimensions de l'espace. Considérons désormais une population à l'échelle d'une région, est probable que plusieurs individus possèdent les mêmes noms et prénoms : il sera alors intéressant d'ajouter la date et potentiellement la ville de naissance pour caractériser un individu précisément, aboutissant à un système à 4 voire 5 dimensions.

Les jeux de données de haute dimension peuvent être très compliqués, même bien souvent impossibles à visualiser. Alors que des données en 2 ou 3 dimensions

peuvent être facilement représentées graphiquement pour montrer les structures internes des données, leurs représentations sont bien moins intuitives dès que l'on passe à 4 dimensions et plus.

En ML, il est courant d'associer la dimensionnalité d'un jeu de données à son nombre de variables (features).

Sur le plan de l'imagerie, et notamment en IRM de diffusion, la différenciation des composants d'un jeu de données nécessite généralement un nombre élevé de dimensions, rendant sa représentation et son analyse impossible par des outils classiques.

2) La complexité des données : une « aubaine »

Comme nous l'avons exposé au chapitre précédent, certains jeux d'observations ne peuvent pas être distingués dans des espaces de dimensions insuffisante, aboutissant à une impossibilité de les analyser de façon précise.

L'accès, via la complexification des bases de données disponibles, à un nombre élevé de variables permet l'étude d'observation dans des espaces de dimensions d'autant plus élevées : suffisantes pour caractériser chacune des observations.

Concrètement, cela permet d'augmenter considérablement la puissance des outils statistiques par augmentation de notre capacité à distinguer précisément chaque observation. In fine on aboutit à la possibilité d'étudier des relations jusqu'alors imperceptibles.

Cet afflux de données est particulièrement mis à contribution dans le champ de la médecine personnalisée (precision medicine en anglais). Dans ce domaine qui vise non plus à étendre des relations prouvées sur des populations à l'individu pris en charge, on procède à des analyses visant à caractériser au mieux la singularité de chaque patient afin de lui proposer la prise en charge qui lui sera le plus adaptée.

On passe dès lors d'une approche réductionniste, diminuant la variabilité en regroupant les individus pour obtenir des jeux de données permettant un traitement statistique plus aisé, à une approche expansionniste où l'on vise la caractérisation la plus fine de chaque sujet. Cette caractérisation a été permise par les progrès en termes de puissance informatique, de capacité de stockage, de techniques d'analyse médicale et l'avènement de la médecine dite multi-omique, intégrant des données de génétique, d'épigénétique, d'imagerie, de biologie etc...

3) La « malédiction » de la dimensionnalité

La notion de malédiction de la dimensionnalité a été introduite par Richard Bellman en 1961 pour désigner les problématiques survenant lorsqu'on cherche à analyser des données dans des espaces de grandes dimensions, n'apparaissant pas dans des espaces de dimensions moindres. L'idée générale repose sur le fait que lorsque le nombre de dimensions augmente, le volume de l'espace dans lequel les données sont représentées croît selon la puissance du nombre de dimensions. Ce volume est tel que les points représentant les données sont « éparpillés », isolés au sein d'un vaste espace vide, rendant inopérantes les méthodes statistiques du fait d'un nombre insuffisant d'observations au sein de cet espace. Par exemple si l'on prend sans observation couvrant l'intervalle unidimensionnel $[0,1]$, il est possible d'adresser un histogramme des résultats et de mener des analyses statistiques. En revanche dans un espace à 10 dimensions $[0,1]^{10}$, pour obtenir une couverture équivalente à celle de l'espace unidimensionnel, nous aurions besoin de 10^{20} observations, impossibles à recueillir dans le contexte de la recherche. Parallèlement à cette inflation de l'espace, les distances séparant deux points sont proportionnelles à la racine carrée du nombre de dimensions, à l'origine de la dispersion des points. Un autre exemple illustrant ce phénomène est donné par la Figure 28.

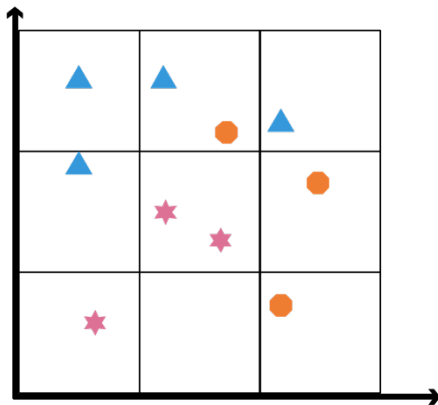
En plus des considérations statistiques, les jeux de données de grandes dimensions sont difficiles à visualiser, cette étape de visualisation étant importante en sciences des données car elle permet une analyse qualitative de l'organisation interne des données, permettant d'établir un contrôle qualité, la détection d'outliers et représentant une étape importante pour l'émergence d'hypothèses de travail.

Une des solutions consiste à remplacer les données originales par des données dans un espace de plus petite dimension, tout en conservant l'essentiel des caractéristiques de celles-ci, c'est la réduction de la dimensionnalité.

Figure 28. Impact de la dimensionnalité sur la dispersion des données

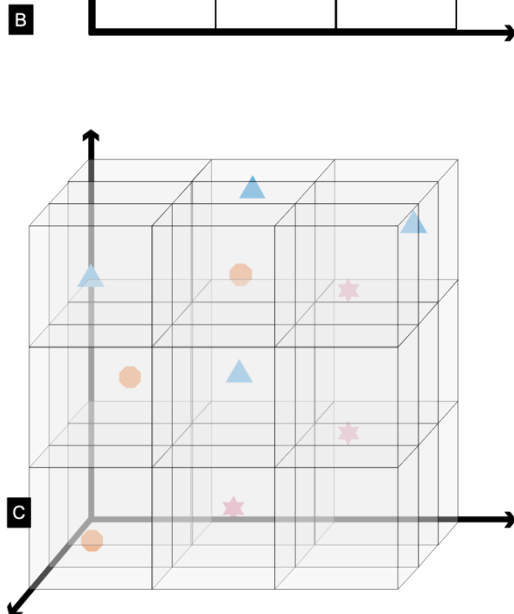


On dispose d'un jeu de données avec 10 observations.



(A) Les observations sont réparties sur un espace à une dimension. Dans l'hypothèse d'une distribution homogène, si l'on segmente l'espace en 3 parts égales, on obtient une moyenne d'environ 3,3 observations par régions.

(B) En suivant la même logique expliquer un espace à 2 dimensions, donc découpée en 9 régions égales, on obtient une moyenne d'environ 1,1 observations par régions.



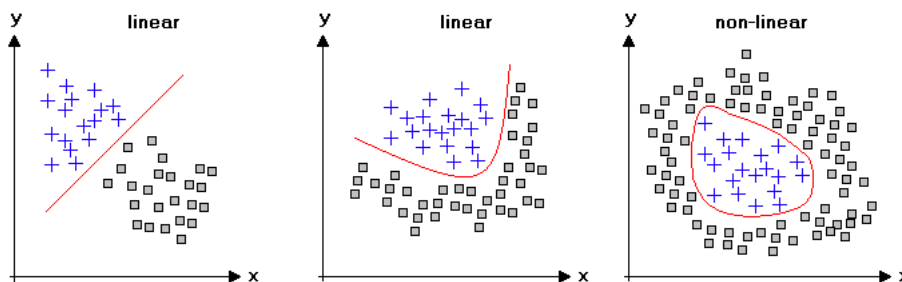
(C) Appliquée à un espace en 3 dimensions, découpée en 27 régions égales, on obtient en moyenne 0,37 observation par régions.

Ainsi, plus le nombre de dimension augmente, moins la densité des données est grande dans l'espace.

4) Les méthodes de réduction de dimensions

Les modèles de réduction de dimension représentent un sous-type de Machine Learning, en général non supervisé. Ces techniques reposent sur l'idée que les dimensionnalités de nombreux jeux de données ne sont qu'artificiellement élevées, celles-ci présentant une sorte d'inflation liée à des caractéristiques redondantes ou non informatives. En effet, plusieurs caractéristiques inter-corrélées peuvent rendre compte des variations d'un unique facteur commun. Par exemple, lorsque l'on procède à une capture vidéo d'un objet selon plusieurs angles de vue de façon simultanée, il va exister un chevauchement majeur des informations au sein des données. Plusieurs modèles ont été développés, que l'on distingue parmi les approches non supervisées selon 2 catégories : les transformations linéaires et non linéaires. Le choix du type de transformation dépendra du jeu de données, suivant la possibilité de décrire les différents groupes d'observation selon des courbes de séparation linéaires ou non, comme montrée par la Figure 29.

Figure 29. Classification linéaire et non linéaire.

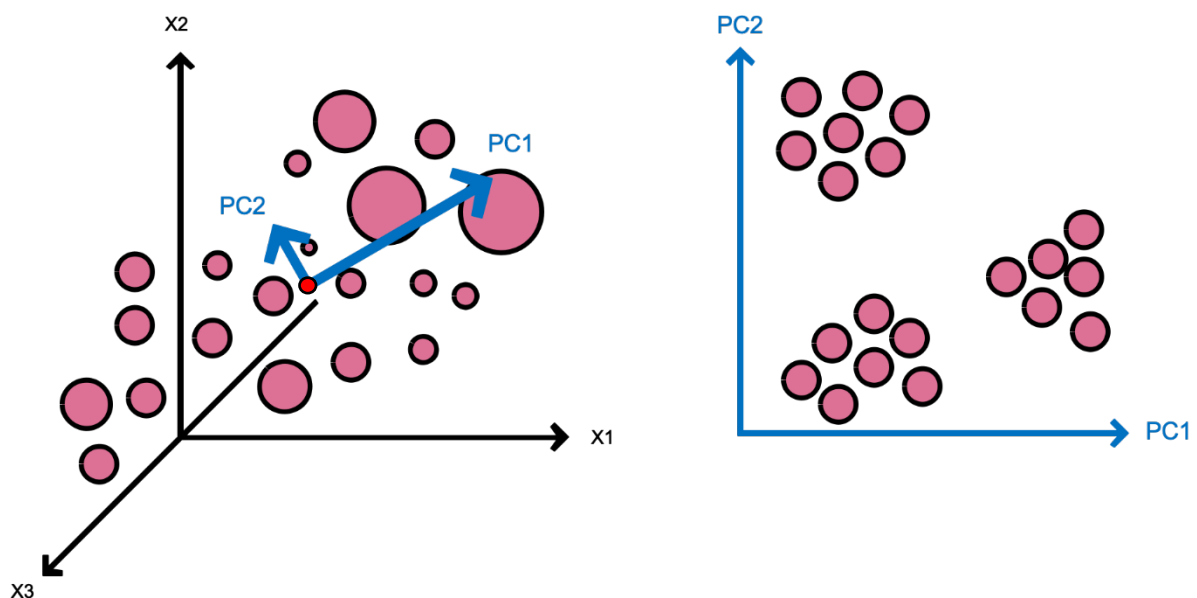


Source : <http://www.statistics4u.info>

Le chef de file des modèles de réduction de dimensions par transformation linéaire est l'analyse en composante principale (PCA pour Principal Components Analysis) qui consiste à transformer des variables corrélées au sein d'un jeu de données en un nombre réduit de nouvelles variables décorrélées les unes des autres. Ces nouvelles variables sont nommées composantes principales.

Cette approche permet de réduire le nombre de variables décrivant les données et par conséquent son nombre de dimensions tout en conservant l'information pertinente au sein du jeu de données. La PCA revient visuellement à modifier le repère initial de l'espace du jeu de données en déterminant un nouveau repère (Figure 30) basé sur les directions selon lesquelles les données sont le plus dispersées, c'est-à-dire où la variance est maximale. Les vecteurs orthogonaux formant la base du nouveau repère de l'espace réduit correspondant aux composantes principales.

Figure 30. L'analyse en composante principale



X_1 , X_2 et X_3 représentent les repères initiaux de l'espace 3D correspondant aux variables des données. $PC1$ et $PC2$ représentent les deux premières composantes principales du jeu de données permettant d'établir un nouveau repère dans un espace réduit à 2 dimensions. A noter que le centre de ce repère correspond à la moyenne des données (point rouge).

Le Multidimensional Scaling (MDS) est une technique de réduction de dimension pouvant reposer sur des transformations linéaires ou non. Dans sa forme classique (transformation linéaire), elle permet de passer d'une matrice de proximité (similarité ou dissimilarité) entre une série d'observations aux coordonnées de ces mêmes objets dans un espace à p dimensions que l'on peut fixer (en général $p \leq 3$). Dans ce modèle, les distances géométriques sont considérées comme exactes et représentatives, les distances dans l'espace réduit visant alors à refléter aux maximum les distances dans l'espace d'origine, sans considérer l'ordre logique de l'organisation des données.

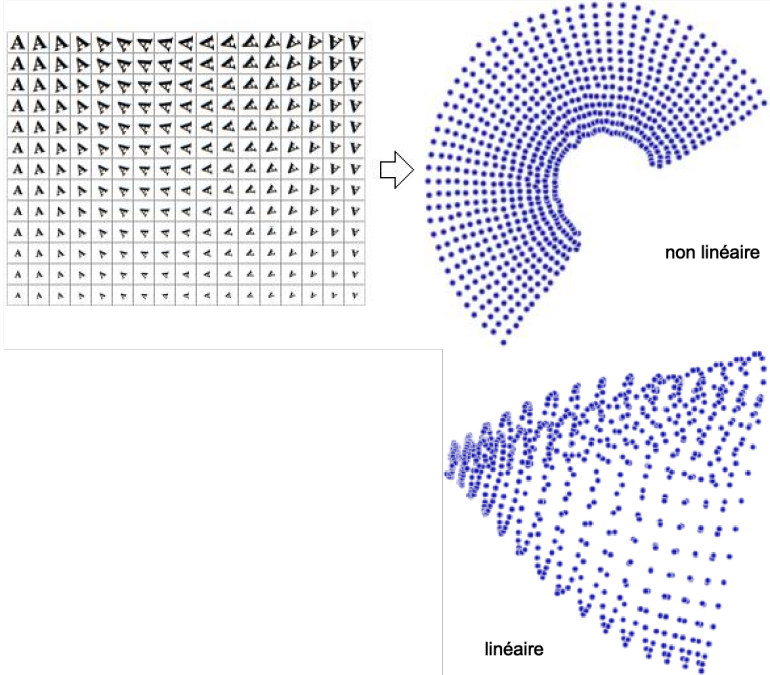
Les transformations linéaires se montrent mal adaptées lorsque les données ne présentent pas une distribution homogène, donc non linéaires. Dans ce cas, l'ordre a plus de sens que les distances euclidiennes qui ne parviennent pas à estimer l'organisation des données.

Cette situation est fréquemment rencontrée en analyse automatisée d'images, ou de simples phénomènes de rotation, de bruits ou d'artéfacts peuvent suffire à faire échouer le modèle.

À fin d'illustration, prenons l'exemple d'un jeu de données composé de représentations de la lettre « A » selon la même police mais avec des tailles et un facteur de rotation variables (Figure 31). La méthode de réduction linéaire, ici la PCA, donne une visualisation des données non organisée, ce modèle ne permettant pas le traitement de la part d'information non linéaire contenue dans les données, contrairement à la technique non linéaire où chaque entrée est bien distincte.

Le Manifold Learning, également nommé apprentissage par variété, est une méthode de réduction de dimension par transformation non linéaire permettant de s'affranchir de ces limites.

Figure 31. Comparaison des transformations linéaires et non linéaires



Source : https://en.wikipedia.org/wiki/Nonlinear_dimensionality_reduction

5) Le Manifold Learning

Bernhard Riemann fut le premier à étendre de façon systématique la notion de surface à des objets de dimension plus grande, décrivant une variété de dimension n comme un empilement localement continu de variétés de dimension $n-1$.

L'article ayant propulsé le Manifold Learning dans le champ de la recherche est paru dans Science en 2000, où il explique comment « capturer » des degrés de liberté non linéaires pour rendre compte au mieux de la variabilité de nos données. Le Manifold Learning peut être décrit comme une transformation visant, plutôt que de conserver les distances euclidiennes dans l'espace d'origine, à retranscrire l'ordre reliant les points ce qui permet dépasser les limites inhérentes au caractère non linéaire des données tout en conservant l'information.

En Manifold Learning, deux points peuvent être à proximité selon la distance euclidienne, mais très éloignés si on mesure la distance les séparant le long de la surface définie par les points. Cette surface est appelée Manifold.

Ce qui entre alors en compte est la structure locale des données (leur ordre), traduite par la distance le long de la variété (du Manifold), appelée distance géodésique.

En Manifold Learning, l'ordre des distances euclidiennes globales au sein du jeu de données n'est pas préservée, comme illustrée dans l'exemple du « swiss roll » (Figure 32). La faiblesse des méthodes de transformations linéaires repose sur le fait que seules les distances euclidiennes peuvent être extraites, ces dernières ne permettant pas de prendre en compte les composantes non linéaires des données.

De nombreux modèles ont été développés pour estimer cette surface sur laquelle repose les observations, étape nécessaire à l'extraction des distances géodésiques.

Ici je vous propose d'introduire deux modèles, pour une vision plus globale des

différentes méthodes de Manifold Learning, vous êtes invité à consulter ce site (en anglais) : <https://scikit-learn.org/stable/modules/manifold.html> .

Figure 32. Le « Swiss Roll »

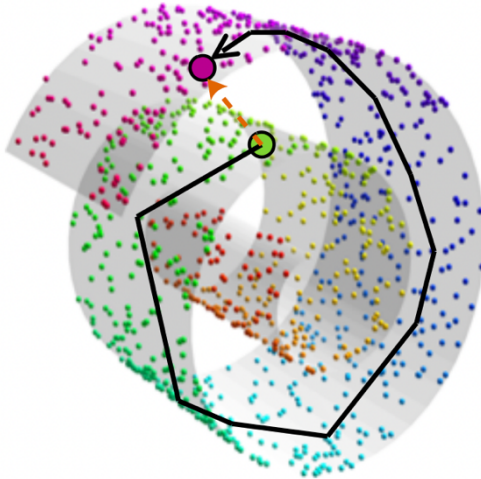


Illustration montrant un jeu de données organisé sous la forme d'un « rouleau » dans l'espace. Alors que des modèles de transformation linéaire permettront le calcul de la distance euclidienne entre les points vert et roses (flèche orange en pointillés), les modèles visant respecter l'organisation locale des données permettront d'estimer la distance géodésique (flèche noire) le long du manifold (surface grisée).

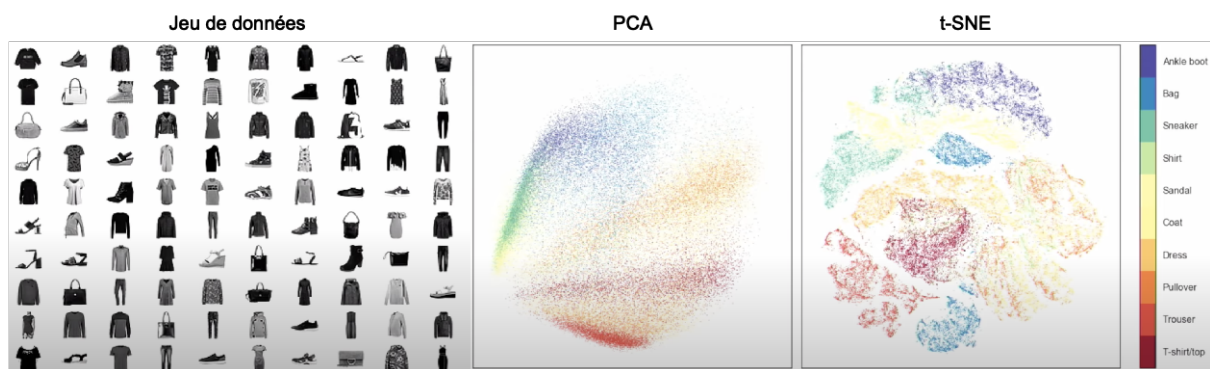
Isomap (Isometric mapping)

L'algorithme Isomap a été un des premiers modèles de Manifold Learning, pouvant être considéré comme une extension du MDS, dont l'objectif est de créer une architecture de faible dimension qui vise à approcher la distance géodésique. Sur le plan local, la distance euclidienne séparant deux points voisins sur le manifold est une bonne approximation de la distance géodésique. De façon globale, la distance géodésique séparant deux points distants est estimée par le chemin le plus court passant par les points les séparant, c'est-à-dire la plus petite somme des distances euclidiennes locales permettant de joindre ces deux points via le maillage reliant les points voisins. Par conséquent, plus la densité d'observation est grande, meilleure sera l'estimation de la distance géodésique.

UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection for Dimension Reduction)

UMAP est un modèle inspiré de la technique t-distributed Stochastic Neighbor Embedding (t-SNE) qui vise à préserver l'organisation locale des données lors de l'étape de réduction de dimension. Les relations locales des données dans l'espace original sont converties en probabilités aboutissant à un graphique de voisinage (neighbor graph), puis l'algorithme vise à établir un réarrangement des données dans l'espace réduit qui préserve au maximum les caractéristiques du graphique de voisinage initial. Cette approche est particulièrement efficace pour extraire des groupes d'observations présentant des caractéristiques similaires sur le plan local. Pour exemple, si l'on considère un jeu de données comprenant des images de vêtements, l'algorithme t-SNE permet de représenter dans l'espace réduit les observations organisées en groupes bien discriminés, contrairement au PCA, comme le montre la Figure 33.

Figure 33. t-SNE versus PCA



Basé sur la conférence accessible à cette adresse : <https://www.youtube.com/watch?v=nq6iPZVUxZU>

Cependant le t-SNE présente plusieurs inconvénients, notamment un important besoin en termes de puissance de calcul ainsi qu'un respect limité de la structure

globale du jeu de données.

UMAP propose une approche basée sur des fondations mathématiques solides (36) dans le domaine de la topologie des données. Cette approche est basée sur 3 suppositions concernant les données :

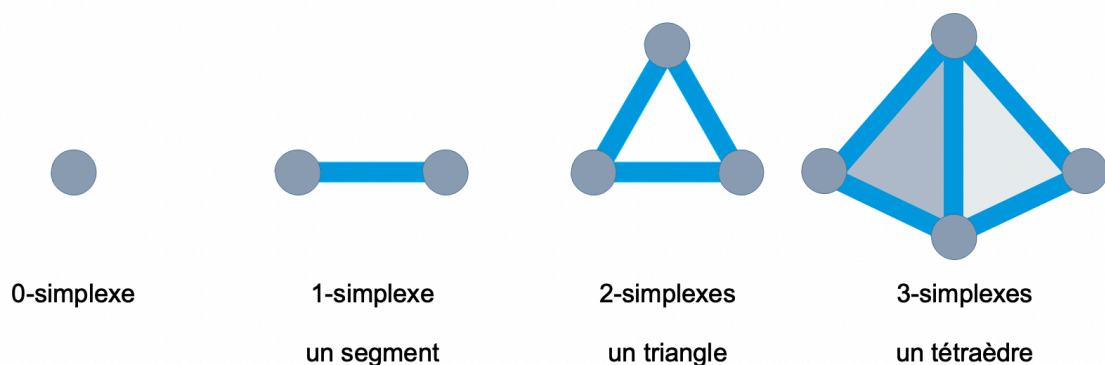
- Les données sont distribuées de façon uniforme dans l'espace réduit.
- La métrique Riemannienne est localement constante ou peut être approximée comme telle.
- Le manifold est localement connecté.

Concrètement, UMAP convertit un graphique de voisinage dans l'espace d'origine en un nouveau graphique de voisinage dans l'espace réduit.

Pour élaborer le graphique de voisinage, l'algorithme se base sur le théorème du nerf.

En topologie, un n-simplexe correspond à l'objet géométrique clos le plus simple pour une dimension n (Figure 34). Chaque point dans l'espace d'origine peut être assimilé à un 0-simplexe qui peut, suivant le nombre de dimensions n utilisées, être relié aux autres points de voisinage via n-simplexes.

Figure 34. Exemples de simplexes.

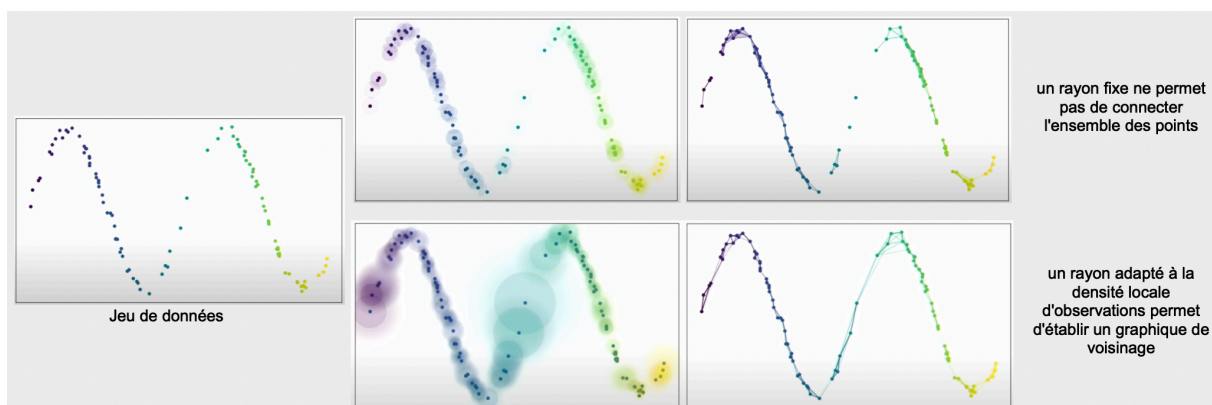


Pour établir ces connexions dans l'espace d'origine, UMAP utilise une extension dans l'espace autour de chaque point dont le rayon est variable. Le caractère non fixé de ce rayon d'extension permet de résoudre deux problèmes topologiques :

- Permettre la connexion de l'ensemble des points malgré des « espaces » plus importants dans des zones où la densité d'observations est faible.
- Prévenir l'excès de connexions dans les zones de forte densité d'observations où l'information sur la structure locale des données risquerait d'être noyée.

Par conséquent, le rayon est plus faible dans les zones de forte densité et plus important dans les zones de plus faible densité d'observations (Figure 35).

Figure 35. Construction du graphique de voisinage



Basé sur la conférence accessible à cette adresse : <https://www.youtube.com/watch?v=nq6iPZVUxZU>

Pour déterminer le rayon qui va être utilisé par l'algorithme pour chaque point, UMAP nécessite que l'utilisateur lui précise un hyperparamètre : le « k nearest neighbors ». Cette valeur introduit le nombre de points de voisinage à prendre en compte pour l'évaluation du rayon à appliquer. Plus les k points de voisinage sont éloignés, plus le rayon utilisé sera important et inversement, plus ils seront rapprochés plus le rayon sera faible. La valeur optimale de k dépend de chaque jeu de données.

Une valeur de k faible préserve au maximum la structure locale des données alors qu'une valeur élevée préserve surtout sa structure globale. Le k optimal est donc la valeur permettant de retranscrire le meilleur équilibre entre la structure locale et globale du jeu de données.

Chaque connexion établie par les simplexes se voit attribuer « un poids » donné par une probabilité de connexion qui est calculée en fonction de la distance séparant chaque point connecté. En d'autres termes deux points éloignés auront une connexion pondérée de façon plus faible que deux points plus proches.

Après cette étape de construction du graphique de voisinage, UMAP réalise une projection de ce graphique dans l'espace réduit. Lors de cette projection, les connexions entre les points voient leur distance adaptée en fonction de la pondération des connexions dans l'espace d'origine, les fortes probabilités de connexion étant moins susceptibles de se laisser distendre que les connexions à probabilité plus faible. Comparativement au t-SNE, UMAP présente les avantages d'être plus rapide, moins gourmand en termes de puissance de calcul et permet la conservation à la fois de la structure locale et globale des données.

De plus, comme t-SNE présente un caractère stochastique, chaque fois que l'algorithme est lancé sur un même jeu de données la représentation sera différente, ce qui n'est pas le cas avec UMAP.

VII . RATIONNEL DE L'ÉTUDE

1) TractLearn

Attyé et. al ont récemment publié l'article princeps introduisant la méthode utilisée dans cette étude, TractLearn, proposant un changement majeur dans l'analyse quantitative des propriétés des faisceaux de fibres extraits de données d'IRM de diffusion (37).

TractLearn consiste en une procédure d'analyse statistique adaptée au traitement des informations particulièrement riches et complexes contenues dans les données issues de l'IRM avancée de diffusion comme présenté en début de cette introduction.

Pour y parvenir, TractLearn repose sur une étape de réduction de dimension basée sur l'algorithme UMAP afin de résumer la collection des informations issues de la modélisation du signal de diffusion en un unique point de l'espace réduit. En d'autres termes la distance séparant les points dans l'espace réduit rend compte de la variété des données dans l'espace origine, deux observations très différentes étant plus éloignées dans l'espace réduit que deux observations semblables.

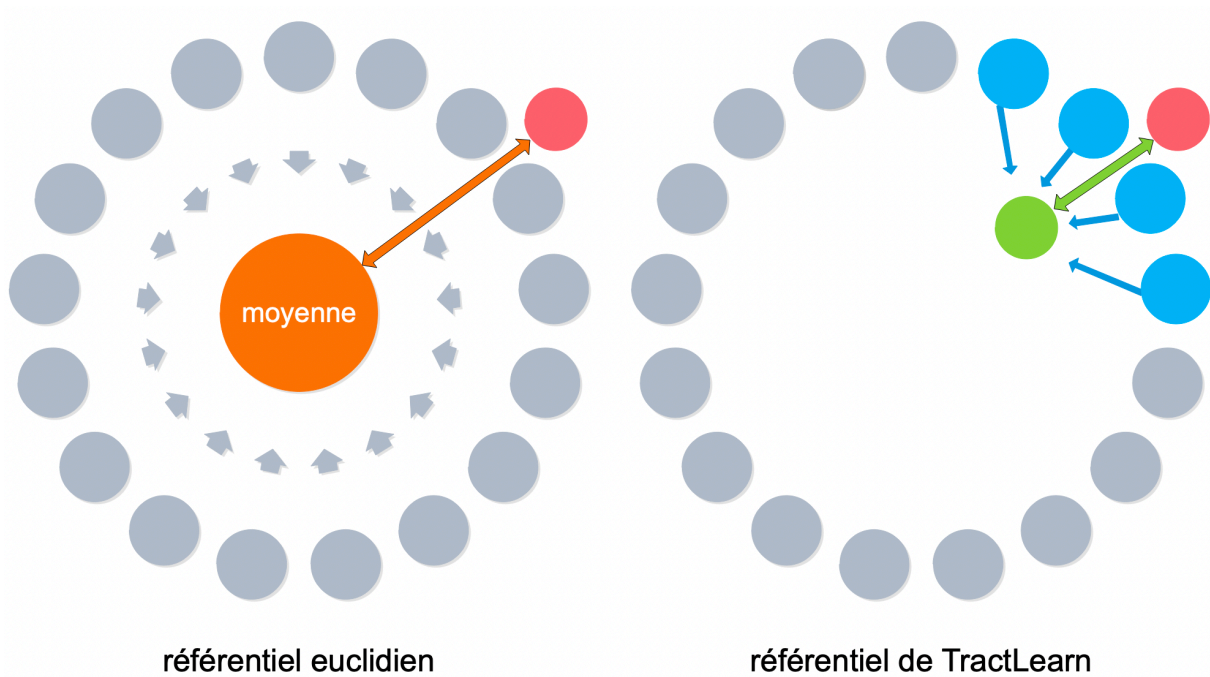
L'objectif de TractLearn est d'augmenter les performances de détection de voxels anormaux, et ce via plusieurs spécificités :

- Cette méthode prend en compte des variations globales de variables d'intérêt au sein des voxels composant un faisceau de fibre et non pas une analyse indépendante voxel à voxel, rendant théoriquement inutile les corrections pour comparaison multiples et susceptible de mieux retranscrire des anomalies frustrées et étendues sur un faisceau de nerfs.
- Le référentiel de comparaison est construit autour d'un atlas dans l'espace réduit qui capture la variété de la variable étudiée chez des sujets sains, ce qui

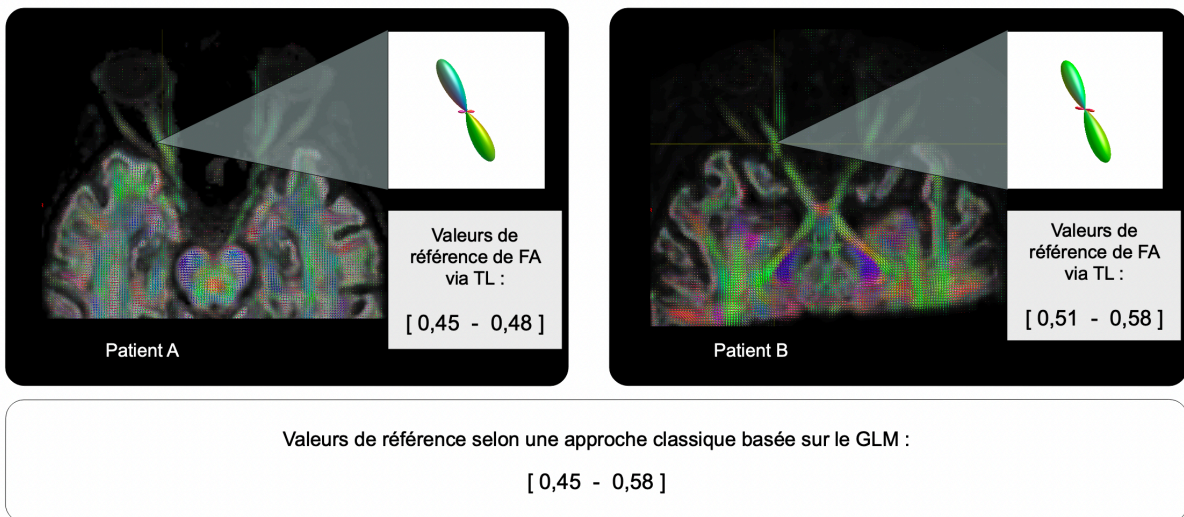
permet d'établir une référence au plus proche du profil attendu du sujet exploré, contrairement à la moyenne euclidienne classiquement utilisée qui lisse cette variabilité inter-individuelle. En d'autres termes, TractLearn sélectionne les témoins les plus pertinents pour calculer une version théorique d'un sujet sain dont les caractéristiques sont au plus proche de l'observation considérée (Figures 36 et 37).

Ce travail vise à éprouver le modèle et les avantages théoriques de TractLearn en l'appliquant aux pathologies des voies visuelles antérieures, l'intérêt de ces pathologies est la propension des lésions à se traduire cliniquement par l'altération du champ visuel, permettant d'approcher une comparaison des performances de TractLearn face aux outils statistiques classiques basés sur le GLM.

Figure 36. Comparaison des référentiels

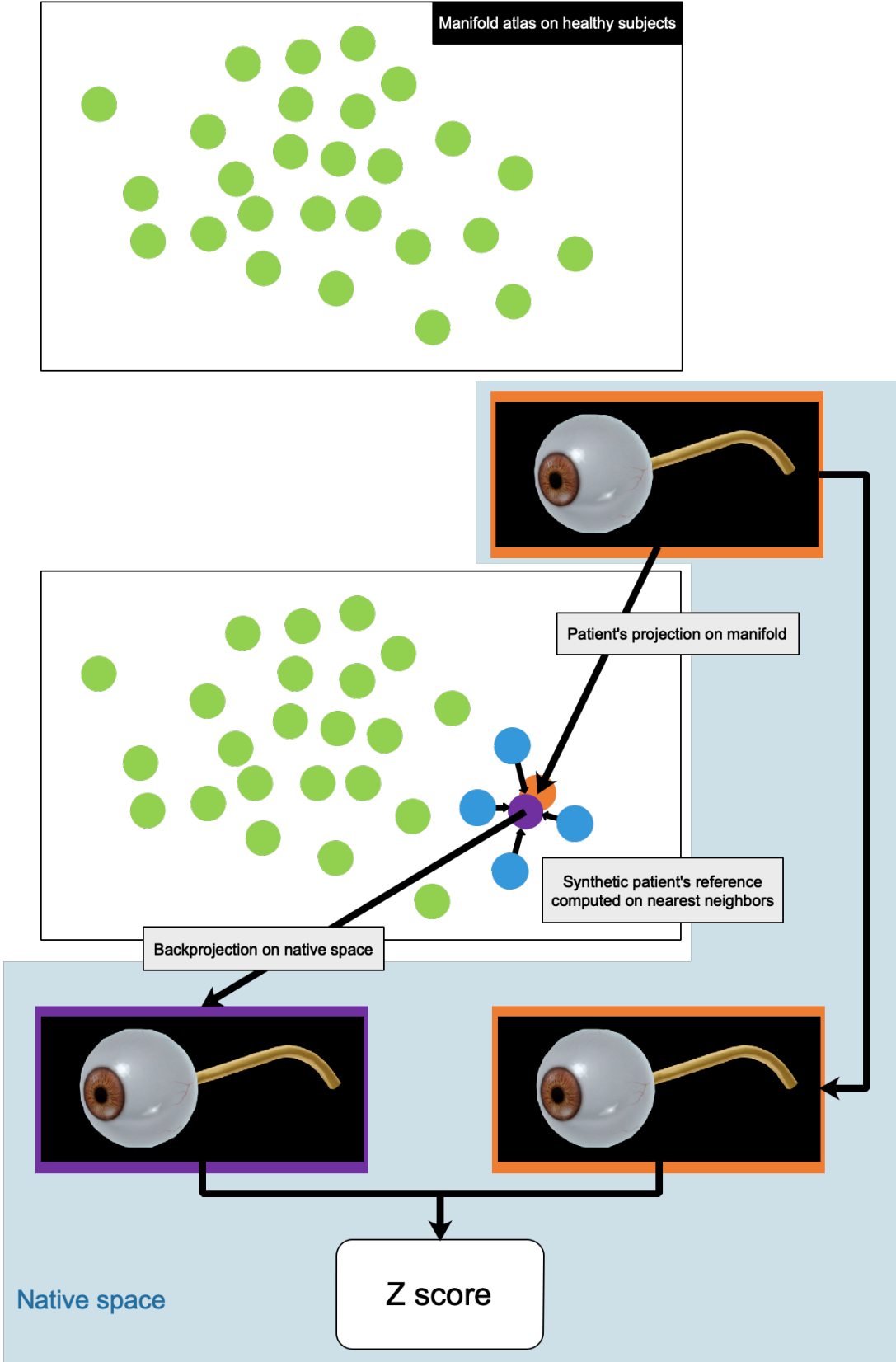


Selon l'approche classique, les sujets sains permettent d'établir une valeur « normale » avec un certain intervalle de dispersion au-delà duquel les observations seront classées comme anormales. TractLearn propose de calculer un « témoin idéal » pour chaque observation en se basant sur un atlas dans l'espace réduit ou l'on sélectionne les sujets sains dont la structure des données est la plus proche de l'observation que l'on veut tester.



Exemple de deux patients pour lesquels on calcule la FA de référence selon la méthode TractLearn (TL) et selon le modèle linéaire généralisé (GLM) pour un même voxel. On constate que TL permet de distinguer deux référentiels spécifiques alors que le GLM « englobe » les deux référentiels avec une dispersion plus large.

Figure 37. Fonctionnement global de TractLearn Optic



2) Hypothèses d'étude

Dans cette étude, nous avons fait l'hypothèse d'une supériorité du modèle TractLearn comparativement au GLM en termes de sensibilité de la détection d'anomalies.

En effet, contrairement au GLM basé sur le postulat d'un référentiel quantitatif commun pour tous les patients sans considérer leurs caractéristiques individuelles, TractLearn propose un postulat inverse avec un référentiel « personnalisé », plus à même de refléter de petites anomalies.

La deuxième hypothèse d'étude est, étant donné que TractLearn est un algorithme qui analyse les voxels de façon globale, que l'application d'une correction pour comparaisons multiples n'est pas nécessaire et même délétère car susceptible d'engendrer une baisse de la sensibilité dans la détection des anomalies quantitatives des données de diffusion portées par les voxels des zones lésées.

RÉFÉRENCES PARTIE INTRODUCTIVE

1. Descoteaux M. High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI). In: Wiley Encyclopedia of Electrical and Electronics Engineering [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 1999 [cité 16 févr 2021]. p. 1-25. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/047134608X.W8258>
2. Jeurissen B, Leemans A, Tournier J-D, Jones DK, Sijbers J. Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging: Prevalence of Multifiber Voxels in WM. *Hum Brain Mapp.* nov 2013;34(11):2747-66.
3. Moving Beyond DTI. In: Introduction to Diffusion Tensor Imaging [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 19 févr 2021]. p. 65-78. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123983985000084>
4. Tournier J-D, Calamante F, Connelly A. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage.* mai 2007;35(4):1459-72.
5. Raffelt D, Tournier J-D, Rose S, Ridgway GR, Henderson R, Crozier S, et al. Apparent Fibre Density: A novel measure for the analysis of diffusion-weighted magnetic resonance images. *NeuroImage.* févr 2012;59(4):3976-94.
6. Farquharson S, Tournier J-D, Calamante F, Fabinyi G, Schneider-Kolsky M, Jackson GD, et al. White matter fiber tractography: why we need to move beyond DTI. *J Neurosurg.* juin 2013;118(6):1367-77.
7. Jeurissen B, Tournier J-D, Dhollander T, Connelly A, Sijbers J. Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data. *NeuroImage.* déc 2014;103:411-26.
8. Dhollander T, Connelly A. A novel iterative approach to reap the benefits of multi-tissue CSD from just single-shell ($b=0$) diffusion MRI data. 2016;8.
9. Côté M-A, Girard G, Boré A, Garyfallidis E, Houde J-C, Descoteaux M. Tractometer: Towards validation of tractography pipelines. *Med Image Anal.* oct 2013;17(7):844-57.
10. Behrens TEJ, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MFS, Woolrich MW. Probabilistic

diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain?

NeuroImage. janv 2007;34(1):144-55.

11. Tournier J-D, Calamante F, Connelly A. MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions. *Int J Imaging Syst Technol.* mars 2012;22(1):53-66.
12. Maier-Hein KH, Neher PF, Houde J-C, Côté M-A, Garyfallidis E, Zhong J, et al. The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nat Commun.* déc 2017;8(1):1349.
13. Smith RE, Tournier J-D, Calamante F, Connelly A. SIFT: Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms. *NeuroImage.* févr 2013;67:298-312.
14. Smith RE, Tournier J-D, Calamante F, Connelly A. The effects of SIFT on the reproducibility and biological accuracy of the structural connectome. *NeuroImage.* janv 2015;104:253-65.
15. Smith RE, Tournier J-D, Calamante F, Connelly A. SIFT2: Enabling dense quantitative assessment of brain white matter connectivity using streamlines tractography. *NeuroImage.* oct 2015;119:338-51.
16. Romano A, D'Andrea G, Minniti G, Mastronardi L, Ferrante L, Fantozzi LM, et al. Pre-surgical planning and MR-tractography utility in brain tumour resection. *Eur Radiol.* déc 2009;19(12):2798-808.
17. Rouchy R-C, Attyé A, Troprès I, Medici M, Kastler A, Righini C, et al. Facial nerve tractography: A new tool to detect perineural invasion in parotid cancers. *J Neuroradiol.* mars 2017;44(2):74-5.
18. Calamante F. Track-weighted imaging methods: extracting information from a streamlines tractogram. *Magn Reson Mater Phys Biol Med.* août 2017;30(4):317-35.
19. Calamante F, Tournier J-D, Heidemann RM, Anwender A, Jackson GD, Connelly A. Track density imaging (TDI): Validation of super resolution property. *NeuroImage.* juin 2011;56(3):1259-66.
20. Calamante F, Tournier J-D, Jackson GD, Connelly A. Track-density imaging (TDI): Super-resolution white matter imaging using whole-brain track-density mapping. *NeuroImage.* déc 2010;53(4):1233-43.
21. Kim J, Andersson JLR, Seifert AC, Sun P, Song S-K, Dula C, et al. Incorporating non-linear alignment and multi-compartmental modeling for improved human optic nerve diffusion imaging. *NeuroImage.* août 2019;196:102-13.

22. Rohde GK, Barnett AS, Basser PJ, Marengo S, Pierpaoli C. Comprehensive approach for correction of motion and distortion in diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med*. 2004;51(1):103-14.
23. Jacquesson T, Frindel C, Kocevar G, Berhouma M, Jouanneau E, Attyé A, et al. Overcoming Challenges of Cranial Nerve Tractography: A Targeted Review. *Neurosurgery*. 1 févr 2019;84(2):313-25.
24. Avants BB, Tustison NJ, Song G, Cook PA, Klein A, Gee JC. A Reproducible Evaluation of ANTs Similarity Metric Performance in Brain Image Registration. *NeuroImage*. 1 févr 2011;54(3):2033-44.
25. Attyé A, Jean C, Remond P, Peyrin C, Lecler A, Boudiaf N, et al. Track-weighted imaging for neuroretina: Evaluations in healthy volunteers and ischemic optic neuropathy: Retinal Tractography in Ischemic Disease. *J Magn Reson Imaging*. sept 2018;48(3):737-47.
26. Rapport SFO 2016 - Œdèmes maculaires [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100027.html
27. Pournaras CJ, Riva CE, Société française d'ophtalmologie. Pathologies vasculaires oculaires. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2008.
28. Stein JD, Kim DS, Mundy KM, Talwar N, Nan B, Chervin RD, et al. The association between glaucomatous and other causes of optic neuropathy and sleep apnea. *Am J Ophthalmol*. déc 2011;152(6):989-998.e3.
29. Remond P, Attyé A, Lecler A, Lamalle L, Boudiaf N, Aptel F, et al. The Central Bright Spot Sign: A Potential New MR Imaging Sign for the Early Diagnosis of Anterior Ischemic Optic Neuropathy due to Giant Cell Arteritis. *Am J Neuroradiol*. juill 2017;38(7):1411-5.
30. Feise RJ. Do multiple outcome measures require p-value adjustment? *BMC Med Res Methodol*. 2002;4.
31. Bennett CM, Baird AA, Miller MB. *Journal of Serendipitous and Unexpected Results*. :5.
32. Althouse AD. Adjust for Multiple Comparisons? It's Not That Simple. :2.
33. Pesapane F, Codari M, Sardanelli F. Artificial intelligence in medical imaging: threat or opportunity? Radiologists again at the forefront of innovation in medicine. *Eur Radiol Exp*. déc 2018;2(1):35.
34. Li L, Qin L, Xu Z, Yin Y, Wang X, Kong B, et al. Artificial Intelligence

Distinguishes COVID-19 from Community Acquired Pneumonia on Chest CT. Radiology. 19 mars 2020;200905.

35. Recommandations sur les data et l'intelligence artificielle [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/lordre-medecins/conseil-national-lordre/sante/medecine-futur-intelligence-artificielle/medecine-0>

36. McInnes L, Healy J, Melville J. UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection for Dimension Reduction. ArXiv180203426 Cs Stat [Internet]. 17 sept 2020 [cité 19 févr 2021]; Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/1802.03426>

37. Attyé A, Renard F, Baciú M, Roger E, Lamalle L, Dehail P, et al. TractLearn: a geodesic learning framework for quantitative analysis of brain bundles [Internet]. Radiology and Imaging; 2020 mai [cité 19 févr 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.27.20113027>

ARTICLE SCIENTIFIQUE

TRACTLEARN: COMPARISON WITH THE GENERALIZED LINEAR MODEL FOR OPTIC PATHWAYS EXPLORATION

C.Jean¹, **A.Attyé**^{1,2,3}, **O.Casez**⁴, **G.Willaume**⁴, **C.Fabert**¹,
C.Chiquet⁵, **L. Lamalle**⁶, **S Grand**¹, **A.Krainik**¹, **F.Renard**³, **F Calamante**^{2,7}

1 – Neuroradiology and MRI department, Grenoble Alpes University , Grenoble, France

2 – School of Biomedical Engineering, The University of Sydney, Sydney, New South Wales 2006, Australia.

3 – GeodAlsics Lab, Grenoble, France.

4 – Neurology department, Grenoble Alpes University , Grenoble, France

5 – Ophthalmology department, Grenoble Alpes University , Grenoble, France

6 – IRMaGe, Inserm US 17, CNRS UMS 3552, Grenoble

7 – Sydney Imaging – The University of Sydney, Sydney, Australia

I . INTRODUCTION

Modern approaches for microstructural characterization based on Diffusion-weighted imaging often imply to extract a collection of metrics per structure of interest. Statistics on these metrics are usually based on the Generalized Linear Model (GLM). The GLM relies on a unique reference standard (ie. the Euclidean mean from a group of controls) for quantitative abnormalities detection.

TractLearn has recently been proposed as a Riemannian alternative [1] in which distances in a manifold subspace after nonlinear dimension reduction allowed to detect

joint statistical variations in a group of voxels and potentially to be more sensitive than the GLM in detecting diseases. In a second time, *TractLearn* uses a manifold to generate synthetic data, allowing to redefine normative values for each Diffusion-weighted metric of a newly-included patients. For example, if we choose one random voxel fractional anisotropy value in a brain bundle of two age- and sex-matched patients, the normative values extracted from the control group would be different, depending on the global structure of this bundle.

The absence of gold standard (previously the lack of brain pathological analysis) made difficult to compare *TractLearn* with the GLM. A unique opportunity is provided by anterior optic pathways exploration, because a local lesion on optic nerves track-weighted imaging (TWI) reconstructions due to optic neuropathy was found linked to ipsilateral visual impairment [2].

On the other hand, multiple voxel metrics comparison are an unavoidable problem in medicine [3]. It is well-known that performing voxelwise comparisons within one imaging study increased the likelihood of obtaining at least one false-positive result with each additional test. While stringent Bonferroni correction is the most widely used, False Discovery Rate (FDR) control has been recommended in health studies [4]. Procedures like Bonferroni and FDR, rely on the set of p-values of individual tests. However, the core of *TractLearn* is to propose a global test on a collection of metrics as each studied anatomical structure is firstly reduced as a multi-dimensional single point using the Riemannian approximation. With this regard, *TractLearn* does not perform individual and independent statistical tests.

Here, we illustrate the interest of *TractLearn* on a population referred for optic neuropathy with acquisition of single-shell diffusion MRI data. We assess the number of altered voxels in each optic nerve, as detected using *TractLearn*, in comparison with the GLM. The secondary objective was to evaluate the necessity for statistical correction for multiple comparison, given that *TractLearn* studies anatomical structure as global objects rather than each voxel independently.

II . METHODS

This single center parallel-group prospective study was registered (ClinicalTrials.gov registry identifier: NCT02529475 - IRB 5891). 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.

1) Population

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 anterior ischemic optic neuropathy (AION). The diagnosis of AION 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 [5].
- (b) The clinical criteria for acute optic neuritis (ON) included a loss of vision, decreased color vision, periocular pain, and a related pupillary defect.
- (c) Had undergone MR scans with diffusion-weighted acquisition.

Subjects with typical MR contraindications and patients with coexistence of ophthalmic or neurologic disease were excluded. Subjects were also excluded where there were difficulties in quantitative maps analysis, secondary to movement artifacts, that were not able to be corrected in post-processing.

2) MRI parameters

MRI was performed on a Philips Achieva® 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/mm² and 60 diffusion-weighting non-collinear directions distributed over four scans, each with 15 directions and one b=0 acquisition. Each 15 directions-subset used a method for generating orientation acquisition schemes yielding an optimal spatial distribution of the orientations [2]

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 mm², voxel size: 2x2 mm²; 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.

3D T1 Gradient echo-weighted imaging with contrast media and 3D-FLAIR sequences were also acquired.

3) Data and code availability statements

The code for *TractLearn* is available on <https://github.com/geodaisics/TractLearn>

The code for *UMAP* [6] is also freely available on <https://github.com/lmcinnes/umap>

4) Pre-Processing and Spatial Registration

DWI preprocessing included denoising of data [7], eddy current correction and motion correction [8], bias field and Gibbs artefacts corrections [9], and up-sampling DWI spatial resolution in all three dimensions using cubic b-spline interpolation, to a voxel size of 1 mm isotropic [10]. We have estimated fiber orientation distributions (FODs) using the Constrained Spherical Deconvolution (CSD) model [11] using group response function (RF); in particular, we used the single-shell 3-tissue CSD variant [12].

We manually drew one region of interest (ROI) per optic nerve in individuals. We then performed a volumetric tractography method, whereby 1000 streamlines are initiated from seed points randomly distributed throughout the orbital area in each individual using the optic nerves as inclusion ROI. As the manifold approach requires an accurate voxel to voxel matching between subjects, track-density maps [13] were generated and used for spatial correspondence by a group-specific population template. The objective was to drive the spatial registration based on the optic nerve's structures rather than brain FODs in the same volume. This allows to decrease potential misregistration of optic nerves between subjects.

5) Quantitative maps

Secondly, we computed Track-Weighted Imaging maps using a Gaussian-smoothed kernel for computing the parameter along each streamline; a full-width half-maximum kernel was set to 4 mm, as an empirical compromise between spatial smoothing (for increase signal to noise) and along-tract spatial blurring (to be able to detect localized effects) [14, 15]. In particular, for the results presented here, we considered two types of TWI maps: TWI based on the Fractional anisotropy (TW-FA), and TWI based on the amplitude of the FOD (TW-FOD) along the direction of the track [15]. Finally, for comparison purpose of not using the TWI approach, we have extracted from each bundle the voxel values from the FA and an FOD related map (Figure 1).

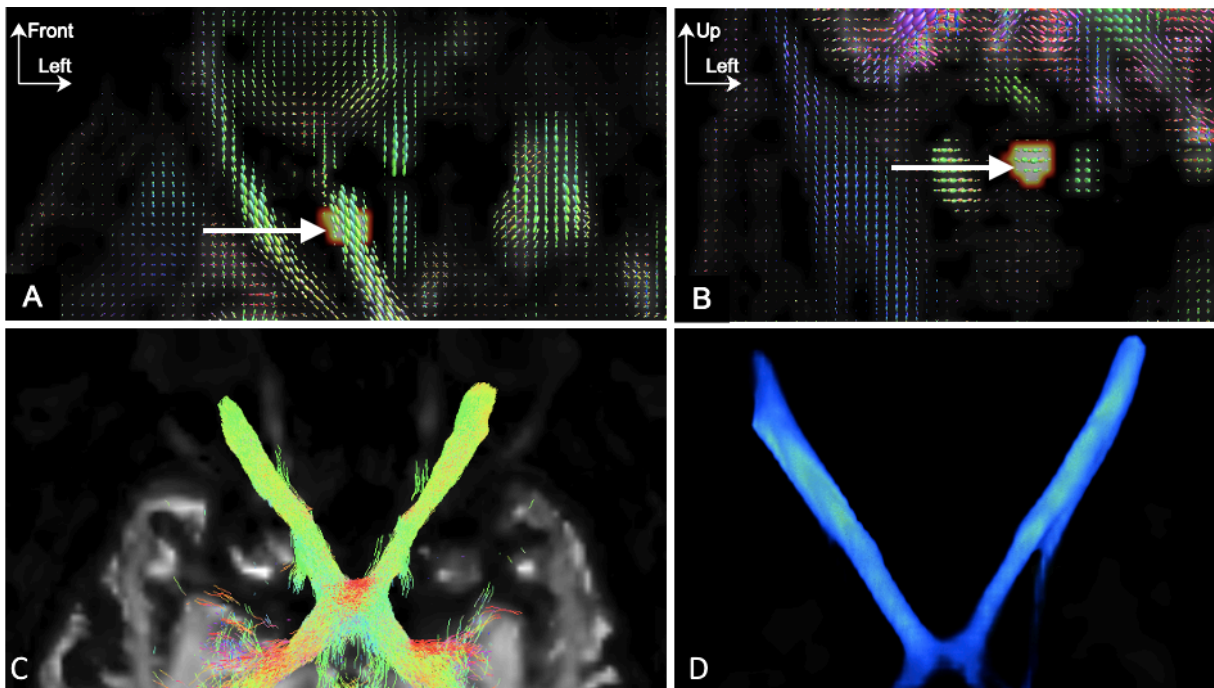


Figure 1: Illustrations of the visual steps to obtain track density maps before spatial registration. A-B: Drawing of regions of interest directly on each optic nerves on axial (A) and coronal (B) slices. C: Generation of 1000 streamlines from seed points randomly distributed throughout the orbital area in each individual using the optic nerves as inclusion ROI. D: Generation of track-density maps subsequently used for spatial correspondence by a group-specific population template.

To construct the FOD-related map [16], we used the *afdconnectivity* command in MRtrix, which provides an estimate of the fibre volume of the pathway of interest at each voxel.¹ Figure 2 shows an overview of the workflow of the analysis.

All preprocessing steps were conducted using commands either implemented within MRtrix3 [17] (www.mrtrix.org), or using MRtrix3 scripts that interfaced with external software packages.

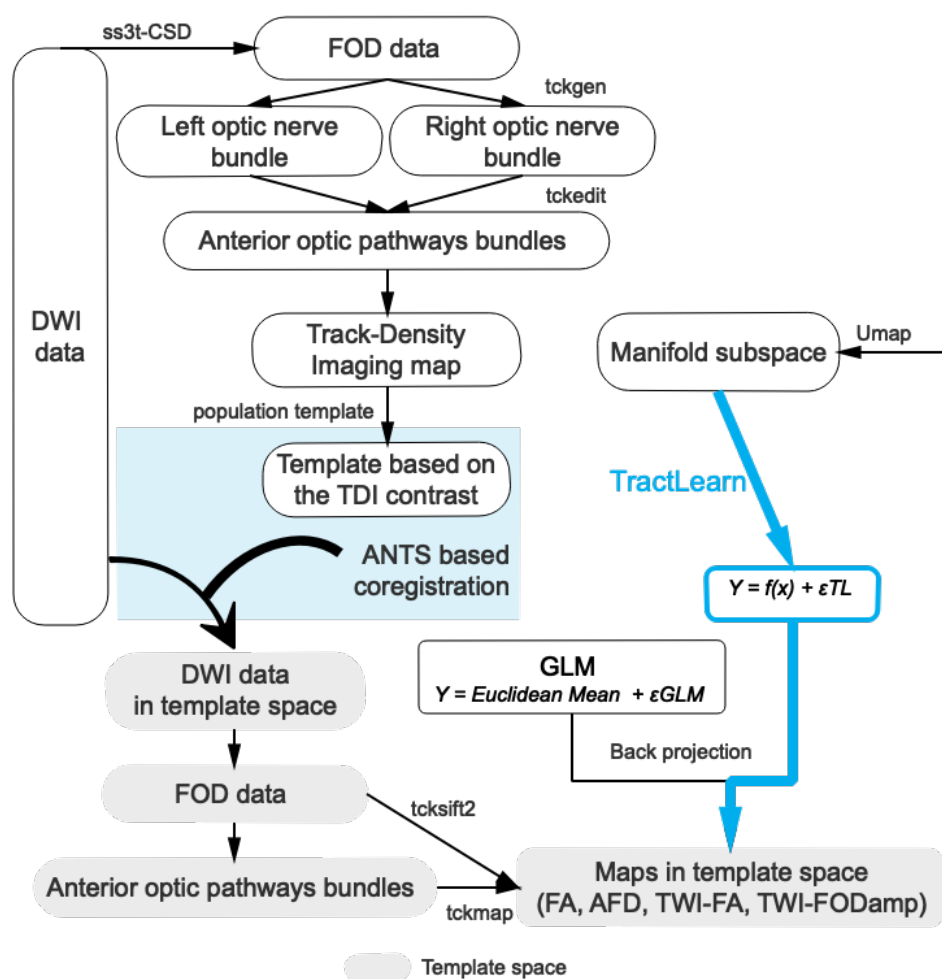


Figure 2: Overview of the pipeline put forward in this work

¹ In MRtrix, *afdconnectivity* can be used to compute a map of the AFD estimated for each voxel, based on the sum of the FOD lobes aligned with the direction of the streamlines, divided by the streamline length (see https://mrtrix.readthedocs.io/en/latest/concepts/afd_connectivity.html for more details).

6) Updated TractLearn Version for optic nerves

We adapt the strategy developed in [1] to localize an anomaly among optic nerves, which can be summarized as follow:

- Dimensionality reduction using *Umap* [6] to convert collection of quantitative values from the optic nerves into a 3-dimensional point in the manifold subspace based on a Riemannian approximation.

- We built an atlas from the healthy controls dataset, based on:

$$Y = f(x) + \varepsilon$$

Y being MRI data in real space, x the corresponding point in the reduced space and ε the residuals. Both optic nerves quantitative values were learnt in the model as a single anatomical structure.

- The back-projection step was done from the manifold atlas to the individual MRI space. Each optic nerve was reconstructed independently during the back projection to ease the comparison with clinical findings. For the estimation of the local average, we have used the Nadaraya-Watson kernel for high dimensional non- parametric regression (Conn and Li, 2017).

Differently from the first version of TractLearn, we have calculated one different kernel per voxel to maximize the potential detection of abnormalities.

For the GLM, the manifold approach was replaced by a classic atlas using an Euclidean mean of all track-weighted maps coming from controls, which was secondary back projected in the subject space as follow:

$$Y = \text{Euclidean mean} + \varepsilon_{GLM}$$

We considered that the residuals ε and ε_{GLM} were representative of any abnormalities present in a new patient when it is greater than the model variability learned during a leave-one-out procedure on controls.

False negative was defined as any absence of altered voxels detected in the ipsilateral optic nerve in patients.

We compared the number of patients with altered voxel detected and the number of altered voxels detected in the clinically relevant optic nerve, as identified using the GLM and *TractLearn*.

We also compared the number of altered voxels detected by each approach between optic neuritis and ischemic optic neuropathy.

Each comparison was conducted using a Student t-test, with a statistical significance threshold at 0,05.

Finally, we compare the Bonferroni correction and the False Detection Rate (FDR) for multiple comparison with the absence of correction for multiple comparison.

III . RESULTS

1) Patients and morphological sequences

Initially, 27 healthy volunteers and 24 patients were included. After exclusion for movement artifacts (n=3 in the healthy group, n=3 in the optic neuropathy group), 24 healthy volunteers (15 women, 9 men; mean age 59.1 years; SD 9.7 years) and 21 patients (10 women; mean age 62.7 years; SD 9.4 years) met the inclusion and exclusion criteria. 12 patients presented with AION, while nine patients presented with optic neuritis.

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

For patients, the mean delay between ocular symptoms and MRI was 7.1 days (SD 1.2 days).

AION patients presented with the central bright spot sign [18] on T1-weighted imaging in 5 out of 12 patients while 8 out of 9 optic neuritis patients presented with FLAIR optic nerve hyperintensities.

2) TractLearn

We have firstly determined that the dimension with the minimum mean square error was equal to 3 for all optic nerves. For visualization purpose, we have chosen to graphically present the reduced space as 2-dimensional plots, though all the residual estimation was based on a 3-dimensional reduction of each bundle.

The AFD metric found the highest number of optic nerves with altered voxels.

The back projections allow to identify the location of altered voxels within each optic nerve separately using the TW-FOD, TW-FA, bundle AFD and FA metrics, as illustrated in Fig. 3 and 4 for two of the patients.

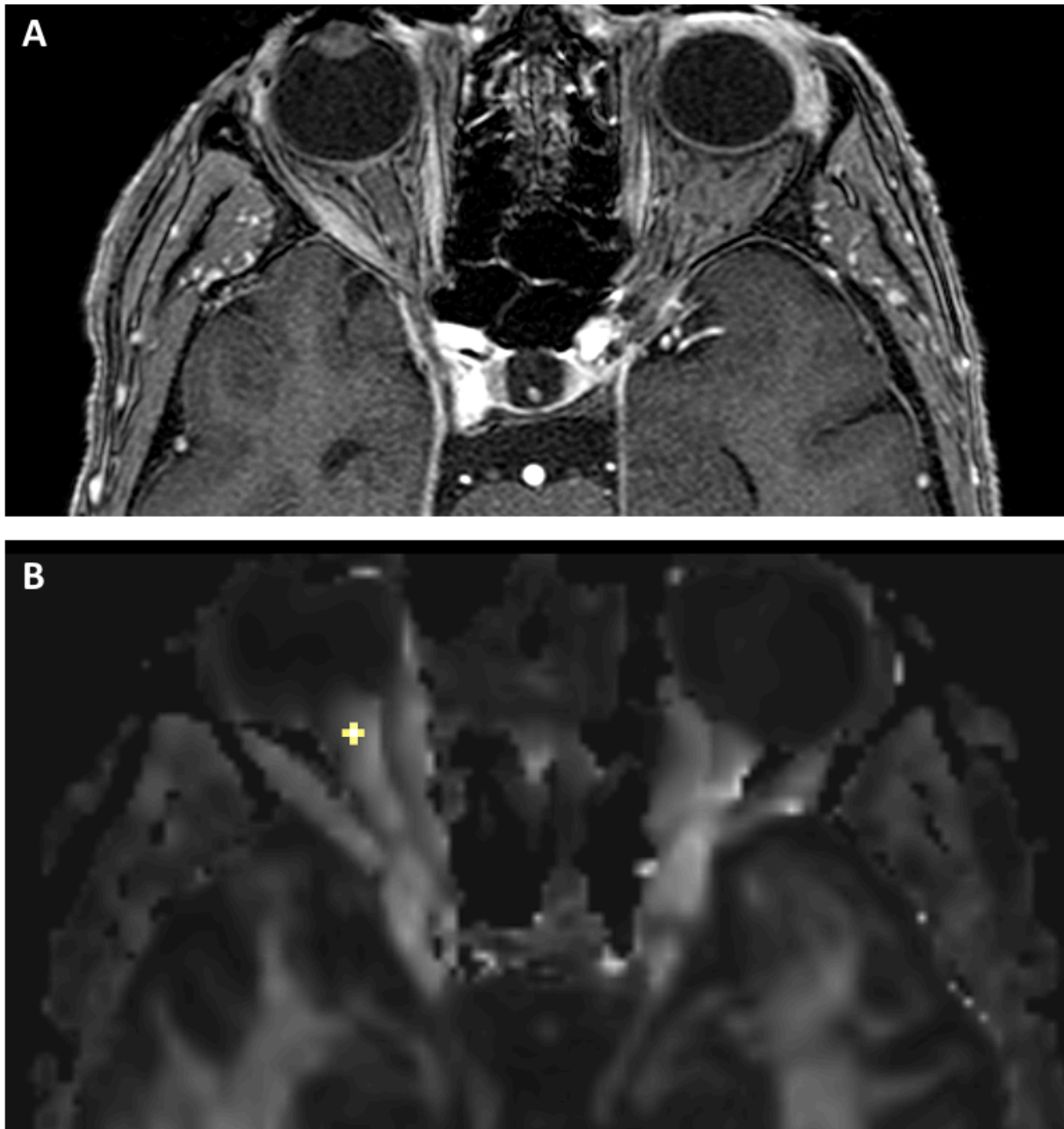


Figure 3: 3D T1-weighted imaging after contrast media injection (A) and Fractional anisotropy reconstructions (B) of one patient referred with right optic neuropathy. TractLearn shows a decrease of the right optic nerve FA values (yellow voxels) in a location compatible with the disease process. Bonferroni correction for multiple comparison and False Detection Rate did not identify any abnormal voxels.



Figure 4: Apparent Fiber Density reconstructions of one patient referred with right optic neuritis as confirmed on Double Inversion Recovery MR sequences (A) and FLAIR sequence (B) with a local hypersignal (white arrows). AFD map shows a decrease of the right optic nerve quantitative value using TractLearn (C), in the same location than the abnormality on morphological sequences. Bonferroni correction for multiple comparison and False Detection Rate did not identified abnormal voxels,

TractLearn sensitivity to detect quantitative abnormalities in optic nerves ranged from 44% (FA et TW-FA) to 100% (AFD) for optic neuritis patients and from 66% (FA et TWI-FOD) to 75% (AFD et TWI-FA) for AION patients. The number of patients with altered voxels using *TractLearn* was significantly superior to those of the GLM for the two kinds of optic neuropathy (table 1).

	TractLearn Sensitivity	GLM Sensitivity
Optic Neuritis		
FA	44%	33%
AFD	100%	88%
TWI-FA	44%	11%
TWI-FOD	66%	44%
AION		
FA	66%	66%
AFD	75%	66%
TWI-FA	75%	33%
TWI-FOD	66%	25%

Table 1: Comparison of sensitivity in detecting abnormal voxels for symptomatic optic nerves between TractLearn and the GLM

TractLearn allows to detect quantitative abnormalities in contralateral, asymptomatic optic nerves with a sensitivity ranging to 22% (AFD) to 77% (FA), similar to GLM. *TractLearn* also allows to identify more altered voxels in symptomatic sides than the GLM ($p < 0,01$). Using a correction for multiple comparison did not allow to identify any voxel in optic neuropathy nerves except in 3 cases for the FDR correction and 2 cases for the Bonferroni correction (Fig. 5).

Both the GLM and TractLearn detected more altered voxels in AION than in ON for the 4 markers ($p < 0,01$)(t-test).

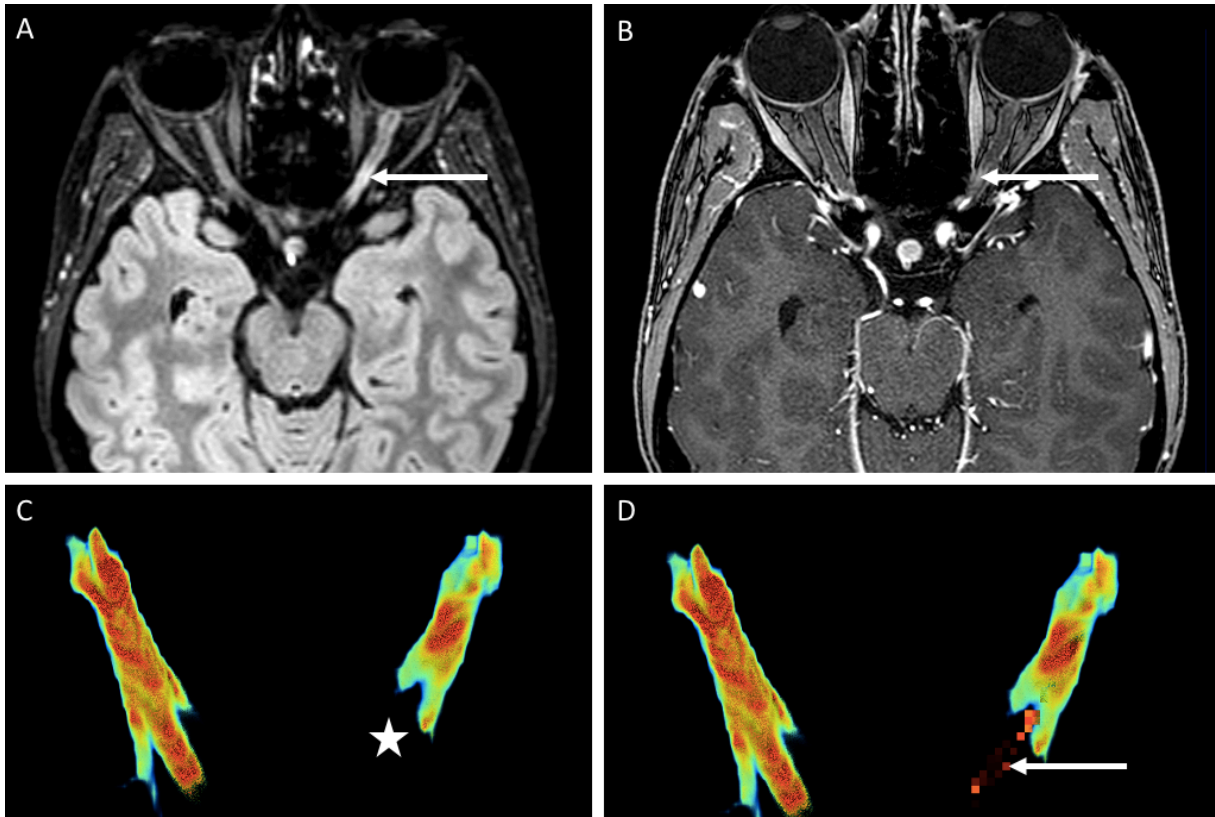


Figure 5: Patient referred with left optic neuritis as confirmed on FLAIR (A) and post gadolinium T1-WI (B) MR sequences, with a local hypersignal on both sequences (white arrows). TWI-FOD Amplitude map shows a massive decrease of the left optic nerve quantitative value (star). Using TractLearn with Bonferroni correction for multiple comparison (C), we did not identify any abnormal voxel within the anatomically injured area. Without using correction for multiple comparison (D), TractLearn accurately detected abnormal voxels within the lesioned area.

IV . DISCUSSION

TractLearn demonstrates a higher sensitivity in detecting altered voxels in patients with unilateral optic neuropathy in comparison with the GLM. It also shows a significantly higher number of altered voxels in clinically relevant optic nerves.

1) Difference between TractLearn and GLM-based statistical analyses

The GLM is based on a Euclidean framework, thus proposes to identify any abnormality in a new patient in comparison to a unique mathematical mean coming from a control group. Its main limitation in Medicine is linked to the smoothing of the initial data distribution, hindering the possibility of detecting subtle quantitative alteration [19]. By contrast, Machine Learning algorithms such as TractLearn keep the initial complex data topology, thanks to the dimensionality reduction based on a Riemannian approximation. The two key concepts of TractLearn are the possibility to detect joint statistical variations in a group of voxels (here in optic nerves) and the decrease of the standard deviation as only a sample of the control group is used for each patient as reference.

Riemannian geometry has already been used in various applications linked to diffusion MRI, such as proposing new nonlinear metrics (Batchelor et al., 2003; Fuster et al., 2014), identifying bundle shape variability (Sun et al., 2017) or improving segmentation of white matter bundles (Hao et al., 2014).

More recently, variational auto-encoders has been proposed as a Deep-Learning alternative to TractLearn.

In the context of optic neuropathy patients, we hypothesize that in cases linked to a very local disease process (thus an important variation in quantitative values in comparison with the control group), both *TractLearn* and the GLM can detect quantitative abnormalities.

In the case of more global and subtle quantitative variation, *TractLearn* could increase the performance in detecting optic neuropathy. While we cannot confirm *in vivo* which voxels are biologically altered, we hypothesize that TractLearn gives a more accurate representation of the lesion size and open new horizons for diagnosis/prognosis purpose. The limited number of patients made difficult to correlate the *TractLearn* findings with clinical findings.

Here we also found a high number of bilateral altered voxels, up to 77% on FA maps. Optic neuritis contralateral and asymptomatic lesion on MR morphological sequences is a classic finding [20]. Similarly, ischemic optic neuropathy is well known to show bilateral morphological changes of anterior optic pathways [21, 22] even in cases of unilateral disease. Our results are in line with these previous findings yet limit the possibility to provide specificity analysis in comparison with the clinical side of the injury.

2) Interest of Diffusion-weighted metrics in patients with optic neuropathy

The track-weighted contrast was already used to assess patients with AION, with good interreader agreement and the possibility to predict visual performance at 6-months follow-up [2]. However, the analysis was only visual without providing quantitative maps. Here we have tested four biomarkers, showing AFD and TW-FOD maps as the most sensitive in Optic Neuritis patients while AFD and TW-FA maps detected more AION injured nerves than FA and TW-FOD. TWI has proved to be powerful in mapping fascicles alterations in neurodegenerative diseases [23] or head and neck cancer routes [24]

The TWI contrast intrinsically contains the anatomical information of the fiber architecture, while also allowing a way to combine it with other local quantitative information (e.g. FA and FOD, in the current study). FOD-related parameters were already demonstrated as useful, for example in the case of AFD in motor neuron disease [16] or, more recently, Alzheimer's disease [25].

FA analyses, based on the tensor model, have been widely done, and they have allowed us to increase our understanding of numerous brain diseases, including traumatic disorders (Ilvesmäki et al., 2014) (Aoki et al., 2012), neurocognitive diseases (Bozzali et al., 2011), and in optic pathways studies (Bender et al., 2014; Mandelstam, 2012).

Here, more brain bundles alterations were detected using the bundle AFD metric, that has shown to be more representative of the intracellular compartment even at low b-values [26].

3) Absence of Correction for multiple comparison vs Bonferroni and FDR

The use of correction for multiple comparisons in neurosciences suggests a robust statistical analysis preventing an uncontrolled inflation of the alpha risk. However, a side effect of such correction is their impact on the statistical power, leading to potential difficulties to detect small quantitative variations. However, the ability to detect slight abnormalities is needed to reach precision medicine.

For optic nerves exploration, TractLearn starts by reducing 300 voxels in a single 3-dimensional point for manifold analysis. In the classical voxel-based analysis, each voxel is an individual structure by itself. Applying correction for multiple comparisons like FDR or Bonferroni in our work provides false negative in the context of optic neuropathy.

Finally, we hypothesize that using such correction on the TractLearn back-projection exposes to an unfounded decrease in sensitivity without impact on the specificity of the analysis.

It is an interesting new advantage of our Riemaniann framework but those hypotheses need to be confirmed in further studies because clinical visual impairment remains an imperfect “gold standard” because in clinically injured nerves, we cannot exclude that some patients presented without diffusion-weighted markers abnormalities and we can't determine the lesioned areas of the optic nerves in vivo.

4) Spatial coregistration

As *TractLearn* proposes statistical tests at the voxel level, optic nerves need to be registered to a common template. While FOD-based template is a robust coregistration method for brain coregistration (Raffelt et al., 2011) and was applied for the first version of *TractLearn*; we identified the resulting spatial transformation with such method as non-accurate on optic nerves. We hypothesize the transformation as mainly drive by the brain FODs while the optic nerves are highly moving structure during a typical acquisition. We then proposed to use the track-density imaging contrast [13] to build a template drive by optic nerve tractography followed by Track-Density maps. We then obtained a perfect matching between subjects' voxels and the possibility to expand *TractLearn* on peripheral nerves for future studies.

We should acknowledge a small sample size for AION and ON, which are rare diseases. While these results are encouraging, further multicenter studies that will involve a large number of patients and a long clinical follow-up to monitor visual prognosis should be carried out to validate the use of *TractLearn* in these indications.

V . Conclusion

Here we demonstrate that *TractLearn*, a recently proposed DWI MRI quantitative analysis process based on dimension reduction with Riemannian metrics, outperformed the classical GLM-based quantitative analysis in term of sensitivity to detect abnormal voxels in patients with optic neuropathy.

Moreover, *TractLearn* overcomes the need of correction for multiple comparisons because all voxels of a structure are analyzed globally. It reinforces the algorithm sensitivity and open new windows for future clinical studies.

These findings need to be confirmed by larger studies on other anatomical areas, yet *TractLearn* has the potential to be the ultimate toolbox of a precision medicine on quantitative data.

THÈSE SOUTENUE PAR : Clément JEAN

TITRE :

TRACTLEARN : COMPARAISON AU MODÈLE LINÉAIRE GÉNÉRALISÉ
POUR L'EXPLORATION DES VOIES VISUELLES ANTÉRIEURES

CONCLUSION :

L'analyse statistique des données d'IRM se fonde le plus souvent sur le modèle linéaire généralisé (GLM), qui repose sur l'usage d'une référence Euclidienne commune à tous les sujets d'étude pour la détection d'anomalies. Une limite de cette approche est le risque de générer à la fois des faux-positifs en cas de variant anatomique ou d'artéfacts à l'acquisition et des faux négatifs par manque de sensibilité. TractLearn a récemment été proposé comme une alternative basée sur du machine learning non supervisé où l'on applique un algorithme de réduction de dimensions appelé UMAP, puis dans un second temps, on génère des sujets synthétiques pour redéfinir les normes de référence. Les distances Riemanniennes calculées dans « l'espace manifold » sont mises à profit pour la détection de variations statistiques entre des groupes de voxels et pourrait permettre de dépasser les limites du GLM. Cependant, l'absence de Gold standard rendait impossible une comparaison fiable entre ce nouvel outil diagnostique et le GLM lors de notre précédente étude sur l'encéphale. L'application de TractLearn aux voies visuelles antérieures pourrait servir de preuve de concept, les lésions décelées au sein du nerf optique ayant une traduction en termes de signe clinique relativement univoque. Dans cette étude nous cherchons à comparer la capacité de détection d'anomalie des nerfs optiques entre le GLM et TractLearn chez des sujets adressés pour neuropathie optique démyélinisante (NORB) ou ischémique (NOIA). Un objectif secondaire est d'évaluer la nécessité d'une correction pour les comparaisons multiples type Bonferroni et False Discovery Rate (FDR) pour les analyses conduites avec TractLearn. Nous avons scanné 24 sujets sains, 9 sujets adressés pour NORB et 12 sujets pour NOIA avec une machine IRM 3T Philips Ingenia. Les données de diffusion ($b=1000$ s/mm², 60 directions) ont été traitées avec le logiciel MRtrix selon la méthode Single-Shell 3 tissus en déconvolution sphérique contrainte. Après une étape de recalage sur un template commun, nous avons calculé 4 métriques quantitatives (FA, AFD, TW-FA et TW-FOD). Nous avons ensuite appliqué aux données une analyse via TractLearn et via le GLM. Pour finir, nous avons comparé les résultats obtenus avec une correction par Bonferroni, FDR et l'absence de correction pour comparaisons multiples.

Résultats : La sensibilité de TractLearn pour détecter des anomalies quantitatives oscille de 44% (FA et TW-FA) à 100% (AFD) pour les patients atteints de NORB et de 66% (FA et TWI-FOD) à 75% (AFD et TWI-FA) pour les patients atteints de neuropathie ischémique. Elle est supérieure à celle du GLM pour tous les marqueurs et les deux processus pathologiques. TractLearn permet de détecter des anomalies dans les nerfs controlatéraux, non atteints cliniquement, avec des incidences comprises entre de 22 et 77%. TractLearn a permis d'identifier plus de voxels anormaux dans les nerfs lésés que le GLM ($p<0,01$). La correction pour comparaisons multiples fait disparaître toutes les lésions quantitatives sauf pour 3 patients pour le FDR et 2 cas pour le Bonferroni.

Conclusion: TractLearn est une méthode plus sensible que le GLM pour identifier des voxels anormaux en cas de neuropathie optique, ne nécessitant en outre pas de correction statistique pour les comparaisons multiples, puisque les voxels sont analysés de façon globale dans une structure anatomique plutôt que de façon indépendante.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 28,09.2021

LE DOYEN

Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. KRAINIK Alexandre



Service des thèses : medecine-these@univ-grenoble-alpes.fr

RÉFÉRENCES DE L'ARTICLE

1. Attye A, Renard F, Baciú M, et al (2020) TractLearn: a geodesic learning framework for quantitative analysis of brain bundles. medRxiv 2020.05.27.20113027. <https://doi.org/10.1101/2020.05.27.20113027>
2. Attyé A, Jean C, Remond P, et al (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>
3. Althouse AD (2016) Adjust for Multiple Comparisons? It's Not That Simple. *Ann Thorac Surg* 101:1644–1645. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.11.024>
4. Glickman ME, Rao SR, Schultz MR (2014) False discovery rate control is a recommended alternative to Bonferroni-type adjustments in health studies. *J Clin Epidemiol* 67:850–857. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.03.012>
5. Hayreh SS, Zimmerman MB (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.ophttha.2008.08.007>
6. McInnes L, Healy J, Melville J (2018) UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection for Dimension Reduction. ArXiv180203426 Cs Stat
7. Veraart J, Novikov DS, Christiaens D, et al (2016) Denoising of diffusion MRI using random matrix theory. *NeuroImage* 142:394–406. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.016>
8. Andersson JLR, 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)
9. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, et al (2010) N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging* 29:1310–1320. <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2046908>
10. Raffelt D, Tournier J-D, Crozier S, et al (2012) Reorientation of fiber orientation distributions using apodized point spread functions. *Magn Reson Med* 67:844–855. <https://doi.org/10.1002/mrm.23058>
11. 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>

12. Dhollander T, Connelly A (2016) A novel iterative approach to reap the benefits of multi-tissue CSD from just single-shell ($+b=0$) diffusion MRI data

13. Calamante F, Tournier J-D, Heidemann RM, et al (2011) Track density imaging (TDI): validation of super resolution property. *NeuroImage* 56:1259–1266.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.059>

14. Calamante F (2017) Track-weighted imaging methods: extracting information from a streamlines tractogram. *Magma N Y N*. <https://doi.org/10.1007/s10334-017-0608-1>

15. Willats L, Raffelt D, Smith RE, et al (2014) Quantification of track-weighted imaging (TWI): characterisation of within-subject reproducibility and between-subject variability. *NeuroImage* 87:18–31. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.016>

16. Raffelt D, Tournier J-D, Rose S, et al (2012) 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>

17. Tournier J-D, Smith R, Raffelt D, et al (2019) MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *NeuroImage* 202:116137. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116137>

18. Remond P, Attyé A, Lecler A, et al (2017) The Central Bright Spot Sign: A Potential New MR Imaging Sign for the Early Diagnosis of Anterior Ischemic Optic Neuropathy due to Giant Cell Arteritis. *AJNR Am J Neuroradiol*.

<https://doi.org/10.3174/ajnr.A5205>

19. Attyé A, Renard F, Baciú M, et al (2021) TractLearn: A geodesic learning framework for quantitative analysis of brain bundles. *NeuroImage* 233:117927.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117927>

20. Hadhoum N, Hodel J, Defoort-Dhellemmes S, et al (2016) Length of optic nerve double inversion recovery hypersignal is associated with retinal axonal loss.

Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl 22:649–658.

<https://doi.org/10.1177/1352458515598021>

21. Aptel F, Aryal-Charles N, Tamisier R, et al (2017) Visual field defects of the contralateral eye of non-arteritic ischemic anterior optic neuropathy: are they related to sleep apnea? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin*

Exp Ophthalmol. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3639-4>

22. Bellusci C, Savini G, Carbonelli M, et al (2008) Retinal nerve fiber layer thickness in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: OCT characterization of the acute and resolving phases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol* 246:641–647. <https://doi.org/10.1007/s00417-008-0767-x>
23. Bozzali M, Parker GJM, Serra L, et al (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>
24. Rouchy R-C, Attyé A, Medici M, et al (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>
25. Mito R, Raffelt D, Dhollander T, et al (2018) Fibre-specific white matter reductions in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *Brain J Neurol*. <https://doi.org/10.1093/brain/awx355>
26. Calamuneri A, Arrigo A, Mormina E, et al (2018) White Matter Tissue Quantification at Low b-Values Within Constrained Spherical Deconvolution Framework. *Front Neurol* 9:716. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00716>

TRACTLEARN : COMPARAISON AU MODÈLE LINÉAIRE GÉNÉRALISÉ POUR L'EXPLORATION DES VOIES VISUELLES ANTÉRIEURES

Introduction : l'analyse statistique des données quantitatives d'IRM se fonde le plus souvent sur le modèle linéaire généralisé (GLM), qui repose sur l'usage d'une référence Euclidienne commune à tous les sujets d'étude pour la détection d'anomalies. Une limite de cette approche est le risque de générer à la fois des faux-positifs en cas de variant anatomique ou d'artéfacts à l'acquisition et des faux négatifs par manque de sensibilité. TractLearn a récemment été proposé comme une alternative basée sur du Machine Learning non supervisé où l'on applique un algorithme de réduction de dimensions appelé UMAP, puis dans un second temps, on génère des sujets synthétiques pour redéfinir les normes de référence à partir de sujets sains. Les distances Riemanniennes calculées dans « l'espace manifold » sont mises à profit pour la détection de variations statistiques entre des groupes de voxels et pourrait permettre de dépasser les limites du GLM. Cependant, l'absence de Gold standard rendait impossible une comparaison fiable entre ce nouvel outil diagnostique et le GLM lors de notre précédente étude sur l'encéphale. L'application de TractLearn aux voies visuelles antérieures pourrait servir de preuve de concept, les lésions décelées au sein du nerf optique ayant une traduction en termes de signe clinique relativement univoque. Dans cette étude nous cherchons à comparer la capacité de détection d'anomalie des nerfs optiques entre le GLM et TractLearn chez des sujets adressés pour neuropathie optique démyélinisante (NORB) ou ischémique (NOIAA). Un objectif secondaire est d'évaluer la nécessité d'une correction pour les comparaisons multiples type Bonferroni et False Discovery Rate (FDR) pour les analyses conduites avec TractLearn.

Méthode : Nous avons scanné 24 sujets sains, 9 sujets adressés pour NORB et 12 sujets pour NOIA avec une machine IRM 3T Philips Ingenia. Les données de diffusion ($b=1000$ s/mm², 60 directions) ont été traitées avec le logiciel MRtrix selon la méthode Single-Shell 3 tissus en déconvolution sphérique contrainte. Après une étape de recalage sur un template commun, nous avons calculé 4 métriques quantitatives (FA, AFD, TW-FA et TW-FOD). Nous avons ensuite appliqué aux données une analyse via TractLearn et via le GLM. Pour finir, nous avons comparé les résultats obtenus avec une correction par Bonferroni, FDR et l'absence de correction pour comparaisons multiples.

Résultats : La sensibilité de TractLearn pour détecter des anomalies quantitatives oscille de 44% (FA et TW-FA) à 100% (AFD) pour les patients atteints de NORB et de 66% (FA et TWI-FOD) à 75% (AFD et TWI-FA) pour les patients atteints de neuropathie ischémique. Elle est supérieure à celle du GLM pour tous les marqueurs et les deux processus pathologiques. TractLearn permet de détecter des anomalies dans les nerfs controlatéraux, non atteints cliniquement, avec des incidences comprises entre de 22 et 77%. TractLearn a permis d'identifier plus de voxels anormaux dans les nerfs lésés que le GLM ($p<0,01$). La correction pour comparaisons multiples fait disparaître toutes les lésions quantitatives sauf pour 3 patients pour le FDR et 2 cas pour le Bonferroni.

Conclusion : TractLearn est une méthode plus sensible que le GLM pour identifier des voxels anormaux en cas de neuropathie optique, ne nécessitant en outre pas de correction statistique pour les comparaisons multiples, puisque les voxels sont analysés de façon globale dans une structure anatomique plutôt que de façon indépendante.