



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **11/09/2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Claudio STAMILE**

Titre de la thèse : « Modèles Non-Supervisés pour l'Analyse des Fibres de Substance Blanche dans la Sclérose en Plaques »



Résumé

L'imagerie de résonance magnétique de diffusion (dMRI) est une technique très sensible pour la tractographie des fibres de substance blanche et la caractérisation de l'intégrité et de la connectivité axonale. À travers la mesure des mouvements des molécules d'eau dans les trois dimensions de l'espace, il est possible de reconstruire des cartes paramétriques reflétant l'organisation tissulaire. Parmi ces cartes, la fraction d'anisotropie (FA) et les diffusivités axiale (λ_a), radiale (λ_r) et moyenne (MD) ont été largement utilisés pour caractériser les pathologies du système nerveux central. L'emploi de ces cartes paramétriques a permis de mettre en évidence la survenue d'altérations microstructurelles de la substance blanche (SB) et de la substance grise (SG) chez les patients atteints d'une sclérose en plaques (SEP). Cependant, il reste à déterminer l'origine de ces altérations qui peuvent résulter de processus globaux comme la cascade inflammatoire et les mécanismes neurodégénératifs ou de processus plus localisés comme la démyélinisation et l'inflammation. De plus, ces processus pathologiques peuvent survenir le long de faisceaux de SB afférents ou efférents, conduisant à une dégénérescence antéro- ou rétrograde. Ainsi, pour une meilleure compréhension des processus pathologiques et de leur progression dans l'espace et dans le temps, une caractérisation fine et précise des faisceaux de SB est nécessaire.

En couplant l'information spatiale de la tractographie des fibres aux cartes paramétriques de diffusion, obtenues grâce à un protocole d'acquisitions longitudinal, les profils des faisceaux de SB peuvent être modélisés et analysés. Une telle analyse des faisceaux de SB peut être effectuée grâce à différentes méthodes, partiellement ou totalement non-supervisées.

Dans la première partie de ce travail, nous dressons l'état de l'art des études déjà présentes dans la littérature. Cet état de l'art se focalisera sur les études montrant les effets de la SEP sur les faisceaux de SB grâce à l'emploi de l'imagerie de tenseur de diffusion.

Dans la seconde partie de ce travail, nous introduisons deux nouvelles méthodes, "string-based", l'une semi-supervisée et l'autre non-supervisée, pour extraire les faisceaux de SB. Nous montrons comment ces algorithmes permettent d'améliorer l'extraction de faisceaux spécifiques comparé aux approches déjà présentes dans la littérature. De plus, dans un second chapitre, nous montrons une extension de la méthode proposée par le couplage du formalisme "string-based" aux informations spatiales des faisceaux de SB.

Dans la troisième et dernière partie de ce travail, nous décrivons trois algorithmes automatiques permettant l'analyse des changements longitudinaux le long des faisceaux de SB chez des patients atteints d'une SEP. Ces méthodes sont basées respectivement sur un modèle de mélange Gaussien, la factorisation de matrices non-négatives et la factorisation de tenseurs non-négatifs. De plus, pour valider nos méthodes, nous introduisons un nouveau modèle pour simuler des changements longitudinaux réels, basé sur une fonction de probabilité Gaussienne généralisée. Des hautes performances ont été obtenues avec ces algorithmes dans la détection de changements longitudinaux d'amplitude faible le long des faisceaux de SB chez des patients atteints de SEP.

En conclusion, nous avons proposé dans ce travail des nouveaux algorithmes non-supervisés pour une analyse précise des faisceaux de SB, permettant une meilleure caractérisation des altérations pathologiques survenant chez les patients atteints de SEP.

Abstract

Diffusion Magnetic Resonance Imaging (dMRI) is a meaningful technique for white matter (WM) fiber-tracking and microstructural characterization of axonal/neuronal integrity and connectivity. By measuring water molecules motion in the three directions of space, numerous parametric maps can be reconstructed. Among these, fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), and axial (λ_a) and radial (λ_r) diffusivities have extensively been used to investigate brain diseases. Overall, these findings demonstrated that WM and grey matter (GM) tissues are subjected to numerous microstructural alterations in multiple sclerosis (MS). However, it remains unclear whether these tissue alterations result from global processes, such as inflammatory cascades and/or neurodegenerative mechanisms, or local inflammatory and/or demyelinating lesions. Furthermore, these pathological events may occur along afferent or efferent WM fiber pathways, leading to antero- or retrograde degeneration. Thus, for a better understanding of MS pathological processes like its spatial and temporal progression, an accurate and sensitive characterization of WM fibers along their pathways is needed.

By merging the spatial information of fiber tracking with the diffusion metrics derived obtained from longitudinal acquisitions, WM fiber-bundles could be modeled and analyzed along their profile. Such signal analysis of WM fibers can be performed by several methods providing either semi- or fully unsupervised solutions.

In the first part of this work, we will give an overview of the studies already present in literature and we will focus our analysis on studies showing the interest of dMRI for WM characterization in MS.

In the second part, we will introduce two new string-based methods, one semi-supervised and one unsupervised, to extract specific WM fiber-bundles. We will show how these algorithms allow to improve extraction of specific fiber-bundles compared to the approaches already present in literature. Moreover, in the second chapter, we will show an extension of the proposed method by coupling the string-based formalism with the spatial information of the fiber-tracks.

In the third, and last part, we will describe, in order of complexity, three different fully automated algorithms to perform analysis of longitudinal changes visible along WM fiber-bundles in MS patients. These methods are based on Gaussian mixture model, non-negative matrix and tensor factorization respectively. Moreover, in order to validate our methods, we introduce a new model to simulate real longitudinal changes based on a generalized Gaussian probability density function. For those algorithms high levels of performances were obtained for the detection of small longitudinal changes along the WM fiber-bundles in MS patients.

In conclusion, we propose, in this work, a new set of unsupervised algorithms to perform a sensitivity analysis of WM fiber-bundle that would be useful for the characterization of pathological alterations occurring in MS patients.