



Lyon 1



Hôpitaux de Lyon



Soutenance de thèse :

# Modélisation statistique pour le pronostic de patients atteints d'un AVC

par Brice Ozenne

*Membres du jury :*

Rapporteurs : DR Florence FORBES  
Pr. Denis VIVIEN

Examinateurs : Dr. Martyn PLUMMER  
Dr. Tae Hee CHO

Directeur : Dr. Delphine  
MAUCORT-BOULCH

Co-directeur : Pr. Norbert  
NIGHOGHOSSIAN

# L'AVC : un enjeu de santé publique

130 000 nouveaux cas par an en France :

- ▷ 15% de décès au cours de 1<sup>er</sup> mois
- ▷ 75% des patients survivants conservent un handicap

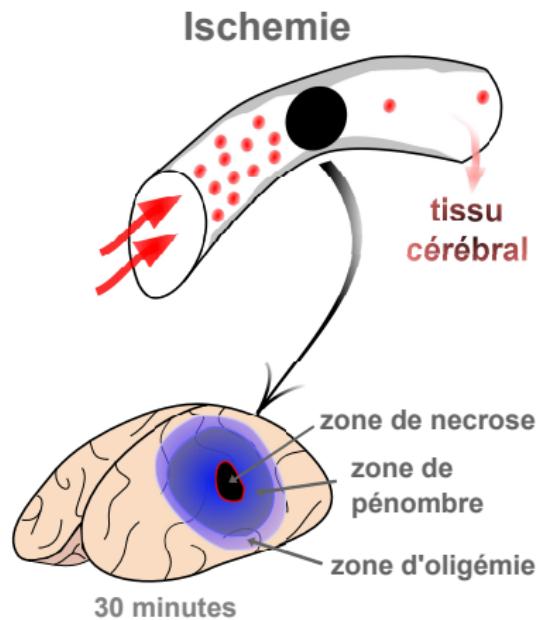
Deux types d'AVC :

- ▷ hémorragique (20%)
- ▷ ischémique (80%)

# L'AVC ischémique

## Déroulement

- Occlusion d'un vaisseau sanguin
- Diminution de l'irrigation sanguine
  - ▶ bénigne
  - ▶ critique
  - ▶ létale



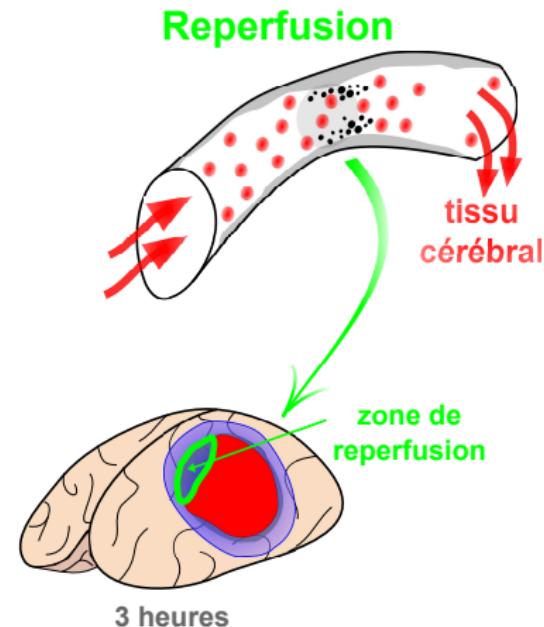
# TraITEMENT de l'AVC ischémique

## Thrombolyse

- Dissout le caillot sanguin
  - ➡ restaure l'irrigation sanguine
  - X** risque hémorragique
- Reperfuse la zone de pénombre
  - ➡ bloque l'extension de l'AVC
  - ✓** réduction du handicap

## Balance bénéfice risque

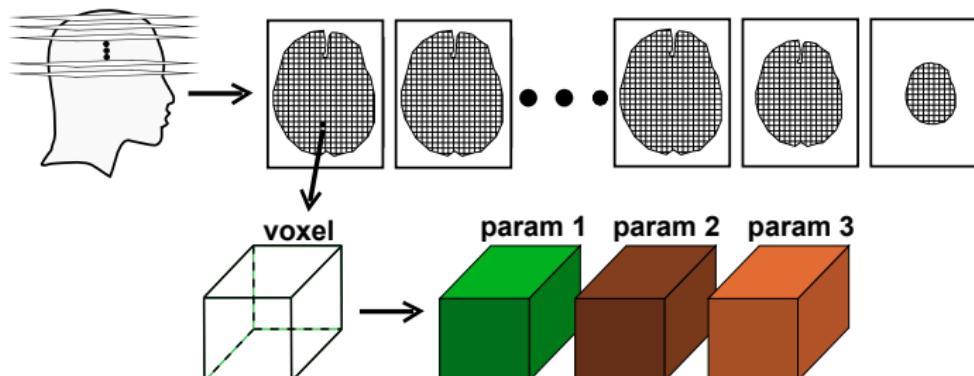
- X** critères d'éligibilité restrictifs
- X** < 10% de patients traités



# L'IRM de l'AVC

## Mesures

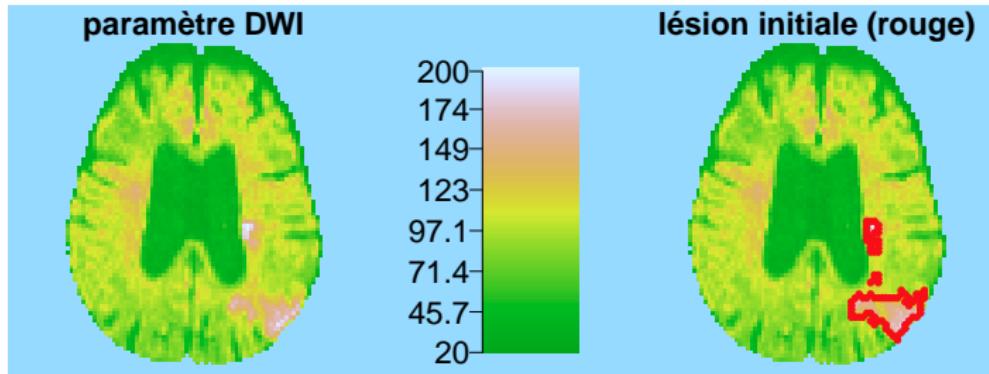
- Chaque patient bénéficie d'une IRM à différents temps
- Le cerveau est divisé en volumes élémentaires (**voxels**)
- L'IRM mesure plusieurs paramètres par voxel



# L'IRM de l'AVC - diagnostic

## Séquence en diffusion et T2

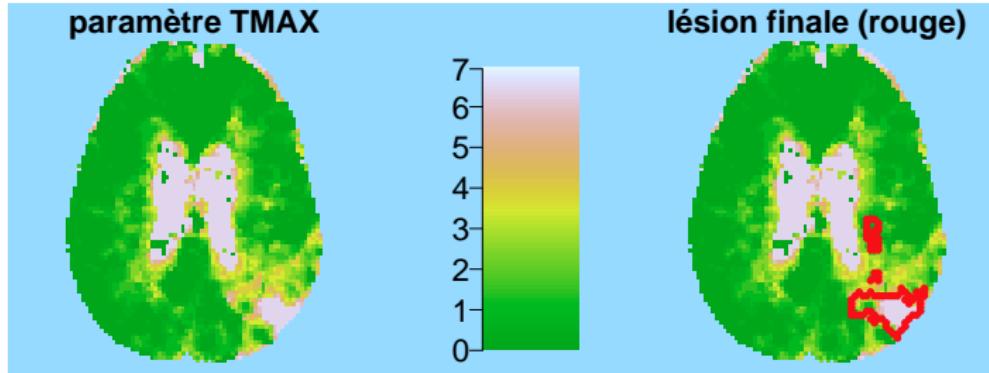
- Paramètres reflétant la mobilité des protons H+
- L'œdème causé par l'AVC altère cette mobilité
  - ✓ lésion aigüe : DWI



# L'IRM de l'AVC - pronostic

## Séquence en perfusion

- Injection d'un produit de contraste
- Délai d'arrivée reflète la qualité de l'irrigation
- ✗ identification imprécise de la zone de pénombre





# Problématiques

- Identifier les patients susceptibles de répondre favorablement au traitement
  - (I) ▷ fiabilité de la modélisation prédictive de l'évolution
  - (II) ▷ définition de critère d'éligibilité
  - (III) ▷ solution logicielle
- Identifier les patients à fort risque hémorragique
  - ▷ évaluation d'un biomarqueur (Hemorrhage et al. 2012)
- Évaluer l'efficacité d'un traitement
  - ▷ détection des reperfusions précoces (Ozanne et al. 2013)

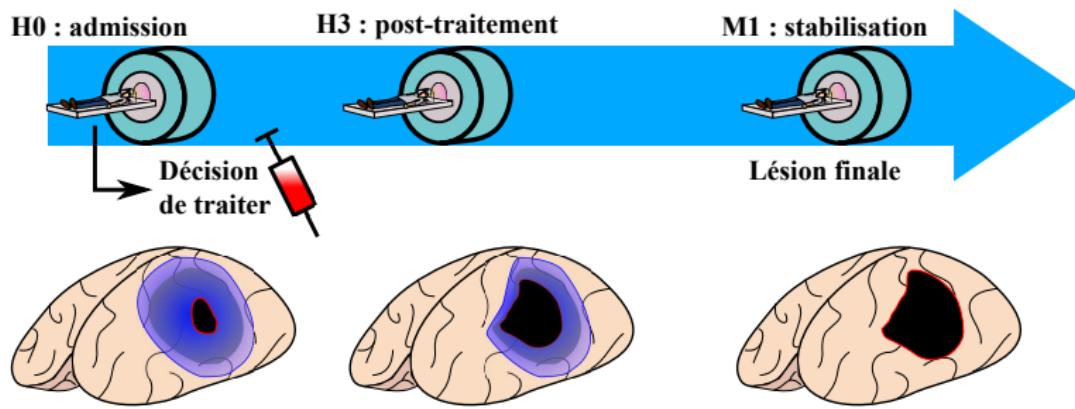
# Problématiques

- Identifier les patients susceptibles de répondre favorablement au traitement
  - (I) ▷ Fidélité de la modélisation prédictive de l'évolution
  - (II) ▷ définition de critère d'éligibilité
  - (III) ▷ solution logicielle
  
- Identifier les patients à fort risque hémorragique
  - ▷ évaluation d'un biomarqueur (HERMITTE et al. 2013)
  
- Évaluer l'efficacité d'un traitement
  - ▷ détection des reperfusions précoces (OZENNE et al. 2015a)

# Données

Cohorte de l'étude I-know (ØSTERGAARD 2006) :

- Étude multicentrique
- 63 patients bénéficiant d'une IRM à 3 temps :



- ▷ 69 % thrombolysés (de 1h30 à 6h15 après symptômes)

# Enjeu de la modélisation prédictive

Prédire le devenir de chaque voxel en fonction des données récoltées à H0 :

- ▷ données d'imagerie
- ▷ données cliniques

Référence : lésion identifiée à 1 mois

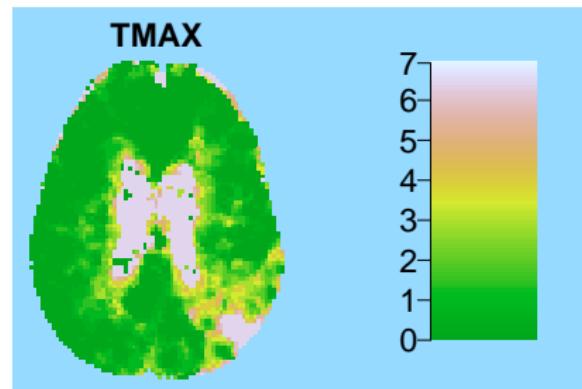
Littérature :

- >40 articles depuis 1997
- >10 approches prédictives différentes

# Approches existantes

## ■ Seuillage

- Reconnaissance de groupes
  - modèle de mélange
  - modèle de croissance de région



## ■ Apprentissage supervisé

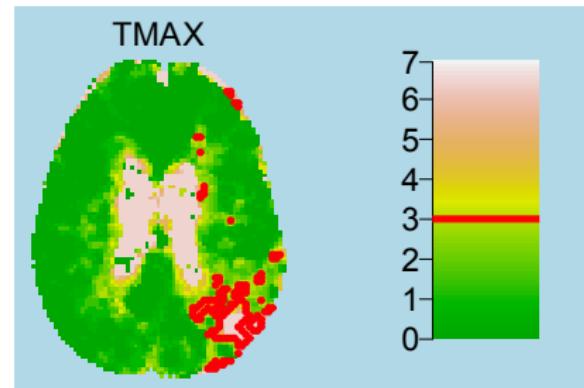
- modèle de régression
- méthodes d'apprentissage automatique

➡ Peu d'études comparatives : Bouts et al. 2013

# Approches existantes

## ■ Seuillage

- Reconnaissance de groupes
  - modèle de mélange
  - modèle de croissance de région



- Apprentissage supervisé
  - modèle de régression
  - méthodes d'apprentissage automatique



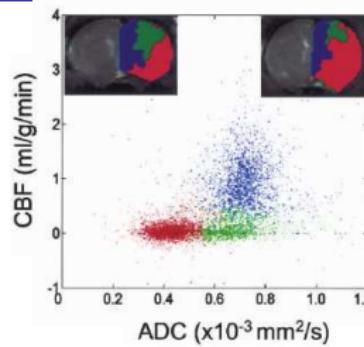
Peu d'études comparatives : Bouts et al. 2013

# Approches existantes

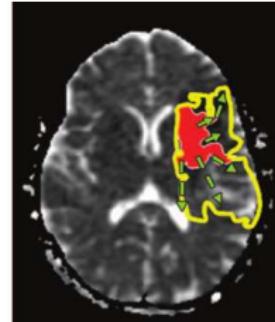
## ■ Seuillage

- Reconnaissance de groupes
  - modèle de mélange
  - modèle de croissance de région

## ■ Apprentissage supervisé



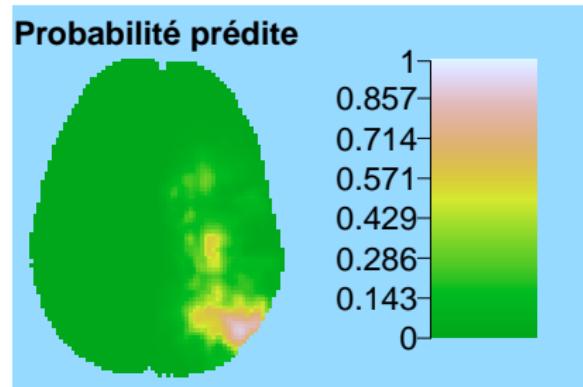
FIGURES : SHEN et al. 2004  
ROSSO et al. 2009



# Approches existantes

## ■ Seuillage

- Reconnaissance de groupes
  - modèle de mélange
  - modèle de croissance de région



- Apprentissage supervisé
  - modèle de régression
  - méthodes d'apprentissage automatique

➡ Peu d'études comparatives : Bouts et al. 2013

# Approches existantes

- Seuillage

- Reconnaissance de groupes

- modèle de mélange
- modèle de croissance de région

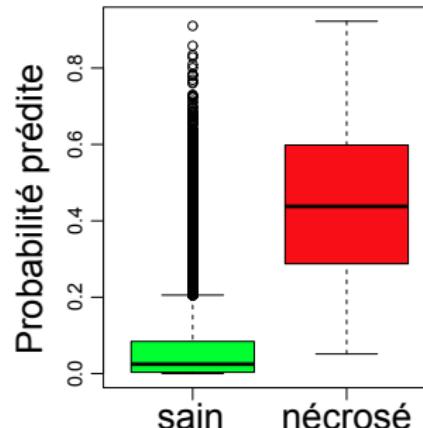
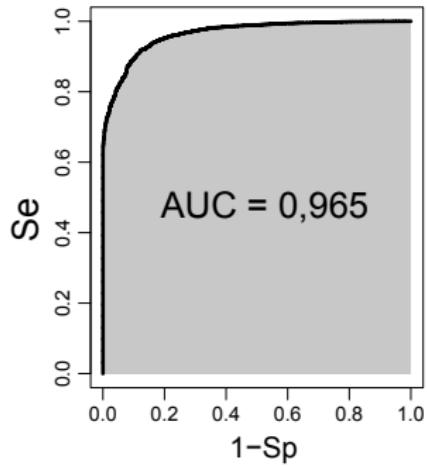
- Apprentissage supervisé

- modèle de régression
- méthodes d'apprentissage automatique

➡ Peu d'études comparatives : BOUTS et al. 2013

# Critère de jugement

- La qualité des modèles est généralement évaluée selon l'AUC



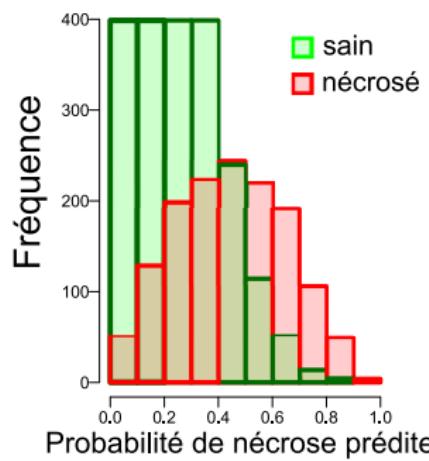
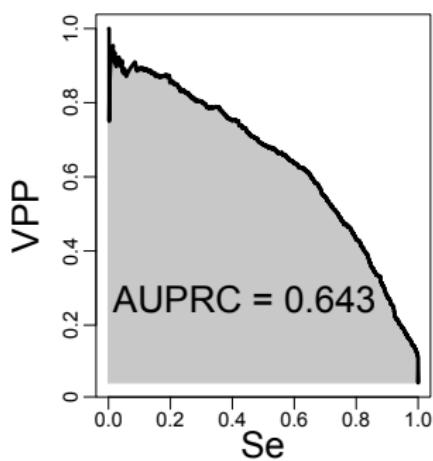
# Critère de jugement

- La qualité des modèles est généralement évaluée selon l'AUC
  - ✓ Indépendant de la prévalence
- Wu et al. 2006 : AUC élevées malgré une faible précision volumique

	Traités (n=11)	Non traité (n=27)
AUC	0.85 ± 0.06	0.90 ± 0.05
$\hat{V} - V_f$	37 ± 35 cm <sup>3</sup>	83 ± 55 cm <sup>3</sup>
$V_f$	85 ± 88 cm <sup>3</sup>	165 ± 81 cm <sup>3</sup>

# Critère de jugement alternatif

- L'AUPRC a également été proposée (BOUTS et al. 2013) :
  - ignore les vrais négatifs
  - dépendant de la prévalence



# Comparaison des critères de jugement (OZENNE et al. 2015c)

## Étude de simulation

- 2 groupes d'observations
- Distribution normale du biomarqueur dans chaque groupe
- 3 paramètres de simulation :
  - la prévalence :  $p \in [0,5; 0,01]$
  - la différence de moyenne entre les groupes :  $\Delta\mu \in [0; 5]$
  - le ratio de variabilité entre les groupes :  $\frac{\sigma_2}{\sigma_1} \in [0,01; 10]$
- Expérience répétée sur 1000 échantillons

# Comparaison des critères de jugement (OZENNE et al. 2015c)

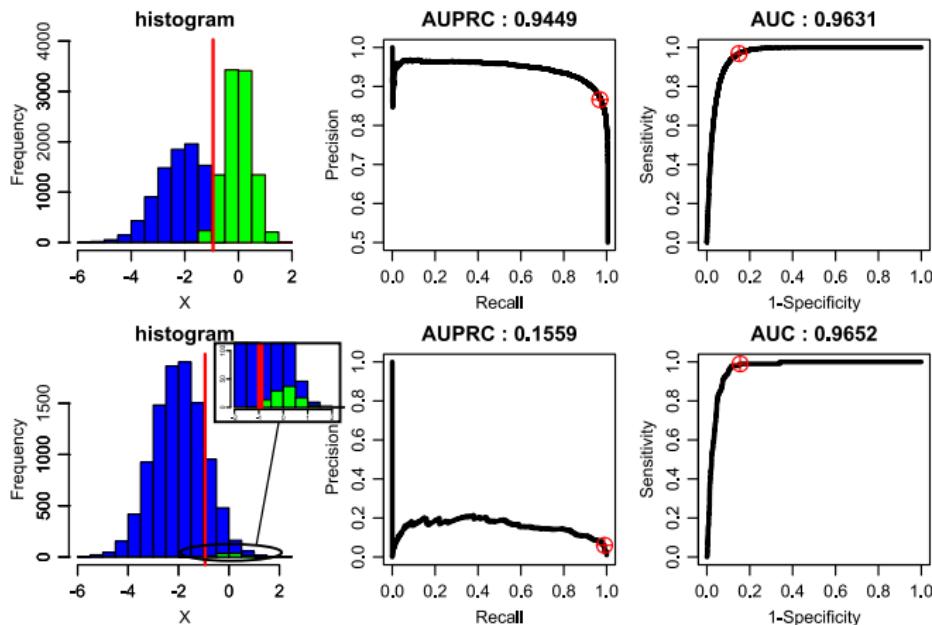


FIGURE – Résultat de deux simulations ( $p = 0,5$  vs.  $p = 0,01$ )

# Modèle prédictif de référence

- Régression logistique proposée par WU et al. 2006 :

$$\text{logit}(\mathbb{P}[Y_i = 1]) = \alpha + \sum_{j=1}^p \beta_j X_{i,j}$$

avec  $i$  : l'indice du voxel

$X_j$  : un paramètres IRM parmi T2, ADC, DWI

CBF, CBV, MTT, TMAX, TTP

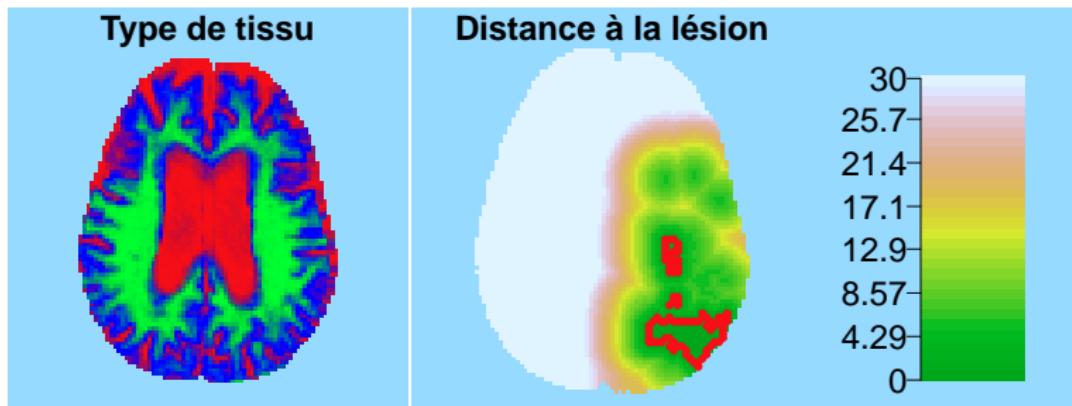
$Y$  : l'état final (sain/nécrosé)

$\alpha, \beta$  : les paramètres du modèle

- ✖ Précision volumique limitée (50% d'erreur)

# Amélioration du modèle prédictif

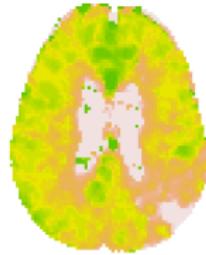
- Accroître l'information apportée par les variables prédictives
  - ➡ intérêt des variables morphologiques et spatiales ?



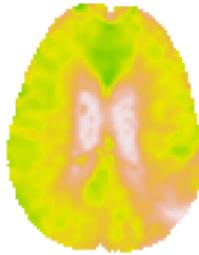
# Amélioration du modèle prédictif

- Accroître l'information apportée par les variables prédictives
- Limiter le bruit de mesure
  - ➡ normalisation des données
  - ➡ apport des méthodes de filtrage ?

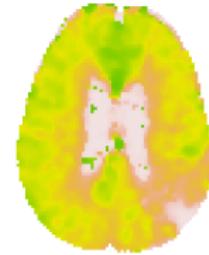
**Non filtré**



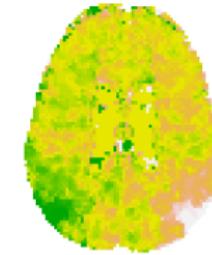
**Filtrage gaussien**



**Filtrage bilatéral**



**Soustraction du controlatéral**



# Amélioration du modèle prédictif

- Accroître l'information apportée par les variables prédictives
- Limiter le bruit de mesure
- Dépasser le modèle logistique
  - ➡ quelle(s) hypothèse(s) remettre en cause ?
  - ➡ apport des méthodes d'apprentissage automatique ?

# Extensions du modèle logistique

## Modèle logistique (LR)

$$\text{logit}(\mathbb{P}[Y_i = 1]) = \alpha + \sum_{j=1}^p \beta_j X_{i,j}$$

Des hypothèses fortes :

- forme fonctionnelle linéaire en  $X$  sur l'échelle logistique
- observations indépendantes
- absence d'interaction entre les  $X$

# Extensions du modèle logistique

## Modèle logistique (LR)

## Régression logistique additive (ALR)

Remise en cause de la linéarité des effets :

$$\text{logit}(\mathbb{P}[Y_i = 1]) = \alpha + \sum_{j=1}^p s_j(X_{i,j})$$

où  $s_j$  est un spline plaques minces de régression

# Extensions du modèle logistique

## Modèle logistique (LR)

## Régression logistique additive (ALR)

## Régression autologistique (autoLR)

Remise en cause de l'indépendance spatiale :

$$\text{logit}(\mathbb{P}[Y_i = 1]) = \alpha + \sum_{j=1}^p \beta_j X_{i,j} + \eta W_i Y$$

où  $W$  est la matrice de voisinage

$\eta$  est le paramètre d'autocorrélation spatiale

# Extensions du modèle logistique

## Modèle logistique (LR)

## Régression logistique additive (ALR)

## Régression autologistique (autoLR)

## Régression à effet mixtes (MLR)

Remise en cause de l'indépendance intra-patient :

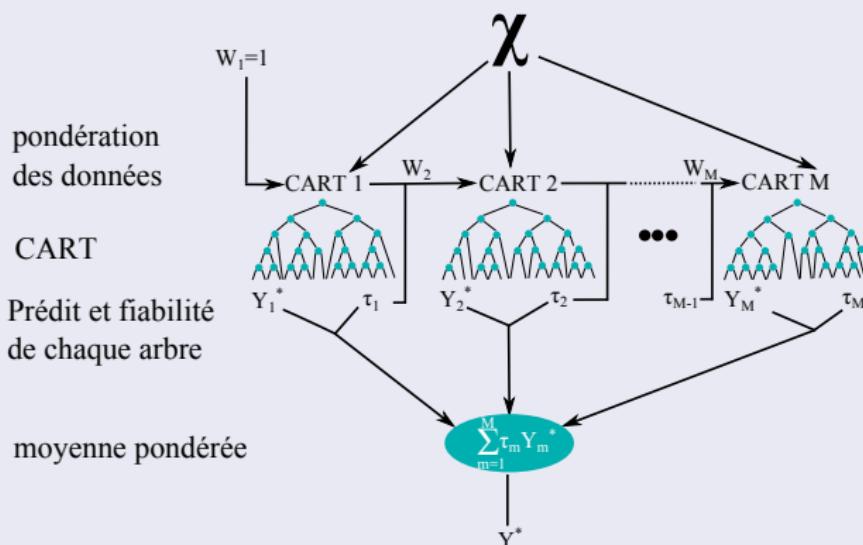
$$\text{logit}(\mathbb{P}[Y_i = 1]) = \alpha_{id} + \sum_{j=1}^p \beta_{j,id} X_{i,j}$$

où  $id$  est l'identifiant patient du voxel  $i$

# Méthodes d'apprentissage automatique

- Modélisation d'effets non-linéaires et d'interactions entre les  $X$
- Estimation complexe et coûteuse numériquement

## L'algorithme "Adaptive Boosting" (ADA)



# Évaluation des améliorations proposées (OZENNE et al. Non soumis)

- Critère de jugement principal : AUPRC
- ANOVA à trois facteurs :
  - 45 patients
  - 10 approches prédictives
  - 4 méthodes de filtrage
- Validation croisée au niveau patient
- Correction du risque  $\alpha$  comme proposé par BENJAMINI et al. 2001

# Évaluation des améliorations proposées (OZENNE et al. Non soumis)

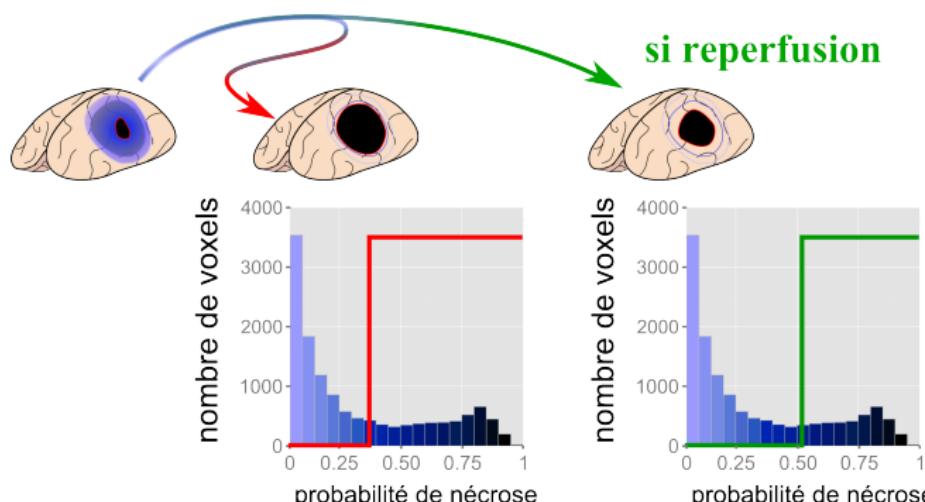
- Forte influence du choix des variables prédictives
  - multivarié : +0,089 d'AUPRC,  $p < 0,001$
  - variables spatiales : +0,197 d'AUPRC,  $p < 0,001$
- Faible influence du type de filtrage
  - filtre gaussien : +0,047 d'AUPRC,  $p < 0,001$
- Faible influence du choix du modèle
  - modèle autologistique : +0,012 d'AUPRC,  $p > 0,1$
- Grande hétérogénéité inter-individuelle
  - modèle mixte : +19,6% de variance expliquée
  - effets aléatoires non-expliqués par les variables cliniques

# Définition d'un critère d'éligibilité au traitement

Le traitement favorise la reperfusion de la pénombre

**Hypothèse :** la reperfusion préserve les tissus les moins abimés

→ seuil de nécrose plus élevé chez les patients reperfusés



# Méthode (OZENNE et al. Non soumis)

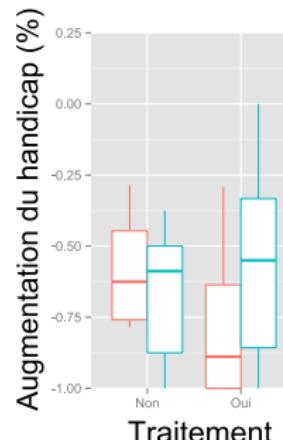
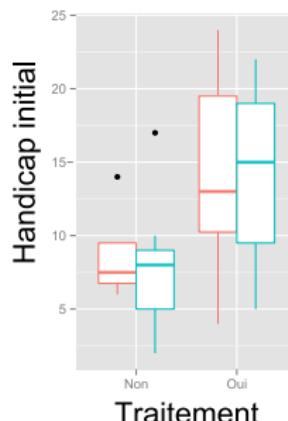
- Identification des patients reperfusés (OZENNE et al. 2015a)
- Identification du seuil de nécrose minimisant l'erreur volumique :
  - chez les patients reperfusés
  - chez les patients non-reperfusés
- Prédiction du bénéfice potentiel du traitement :
  - prédiction du risque de nécrose
  - bénéfice =  $V_{nécrose}(reperf = 1) - V_{nécrose}(reperf = 0)$
- Éligibilité : lésion initiale <50 mL
  - et bénéfice > 6 mL
  - et bénéfice > 25% du volume de lésion initial

# Résultats du critère d'éligibilité (OZENNE et al. Non soumis)

- Seuil de nécrose de 0,37 (non-reperfusé) et 0,53 (reperfusés)
- Bénéfice prédit variant entre 0,94 mL et 47,9 mL de lésion
- Patients éligibles vs. non-éligibles :
  - AVC initial similaire
  - Récupération fonctionnelle de 88,9% vs. 55,0% si traités ( $p=0,13$ )

**Eligible**

Oui  
Non

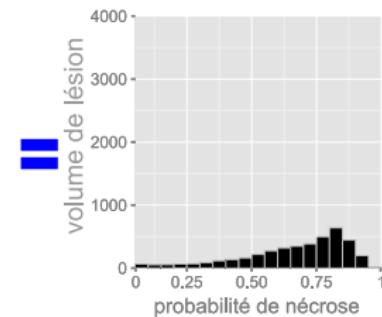
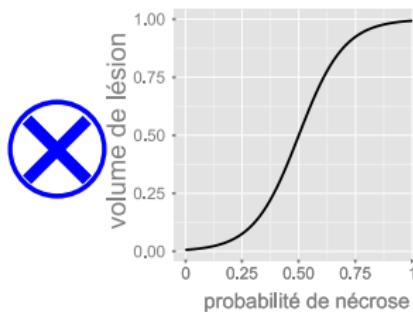
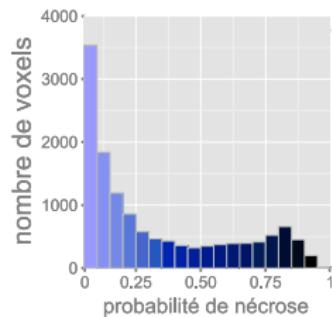


# Limites de la méthode proposée

Imprécision du modèle prédictif :

- AUPRC : 0,66 [0,11 ; 0,92]
- AUC : 0,98 [0,91 ; 0,99]
- Erreur volumique : 8,3 mL [0,5 ; 113,7]

Non prise en compte des variables cliniques  
 ➡ vers une approche fonctionnelle

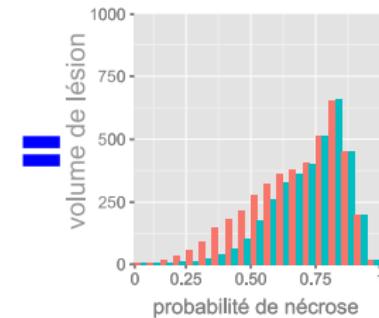
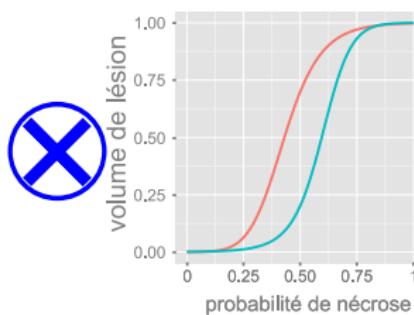
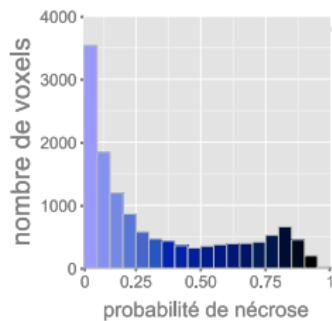


# Limites de la méthode proposée

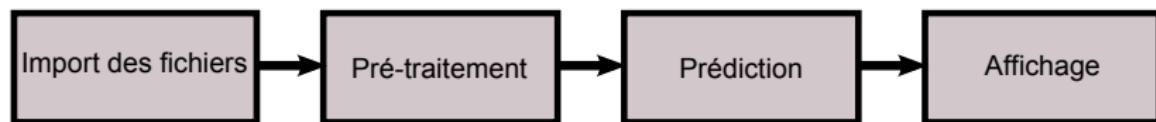
Imprécision du modèle prédictif :

- AUPRC : 0,66 [0,11 ; 0,92]
- AUC : 0,98 [0,91 ; 0,99]
- Erreur volumique : 8,3 mL [0,5 ; 113,7]

Non prise en compte des variables cliniques  
 ➡ vers une approche fonctionnelle



# Mise à disposition des outils - Logiciel R



Gestion des données :

- volume important
- formats différents

Préparation des données :

- identification des structures morphologiques, filtrage
- segmentation de lésion
- normalisation

# Librairie MRIaggr ( OZENNE et al. En révision )

Faciliter la gestion de données d'imagerie sous 

Un objet unique par patient

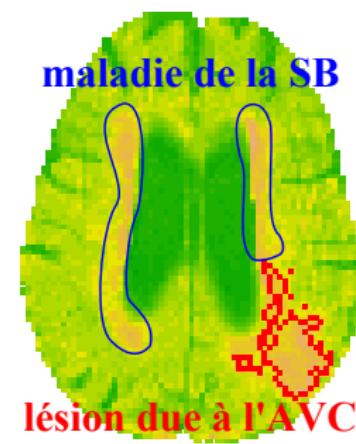
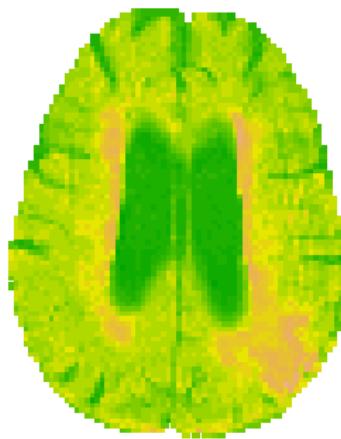
- format d'imagerie multivarié
- métadonnées :
  - données cliniques
  - résultats du pré-traitement

Outils de prétraitement :

- interfaçage avec d'autres librairies (exemple : *mritc*)
- proposition de nouveaux outils
  - ➡ méthode de segmentation de lésion

# Méthodes de segmentation - Motivations

- ➡ Peu d'outils disponibles sous  :
- ➡ Des approches intéressantes dans la littérature :  
KABIR et al. 2007
- ➡ Limite : robustesse face à la maladie de substance blanche



# Modèle de mélange spatial

**Champs de Markov :**  $n$  sites où l'on observe une intensité

$$\mathbf{Y} = (Y_1, \dots, Y_n)$$

**Hypothèse de mélange :** les intensités observées sont issues de  $G$  groupes d'observations

$$\mathbb{P}[\mathbf{Y}|\Phi] = \sum_{\xi} \underbrace{\mathbb{P}[\mathbf{Y}|\xi, \theta]}_{\text{modèle d'intensité}} \underbrace{\mathbb{P}[\xi|\rho]}_{\text{modèle spatial}}$$

où

- $\xi$  : appartenance des observations aux groupes
- $\Phi = (\theta, \rho)$
- $\theta$  : paramètres d'intensité
- $\rho$  : paramètres de champ spatial

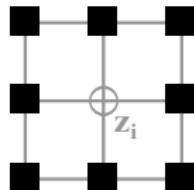
# Le modèle spatial

Modèle de Potts usuel :

$$\mathbb{P}[\xi | \rho] = \frac{1}{Z} \exp \left( \rho \sum_{i=1}^n U_1(\xi_i, \xi_{V_1(i)}) \right)$$

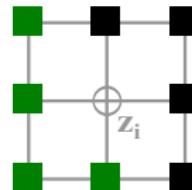
- $U_1(\xi_i, \xi_{V_1(i)})$  : pourcentage de paires homogènes entre  $i$  et ses voisins d'ordre 1
- $Z$  : constante de normalisation

$$U_1(\xi_i, \xi_{V1(i)}) = 1$$



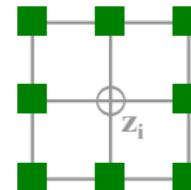
$$U_1(\xi_i, \xi_{V1(i)}) = 0$$

$$U_1(\xi_i, \xi_{V1(i)}) = 0,5$$



$$U_1(\xi_i, \xi_{V1(i)}) = 0,5$$

$$U_1(\xi_i, \xi_{V1(i)}) = 0$$



$$U_1(\xi_i, \xi_{V1(i)}) = 1$$

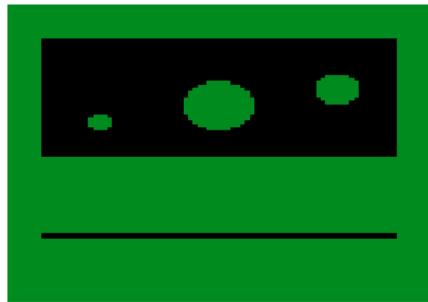
# Le modèle spatial

Modèle de Potts usuel :

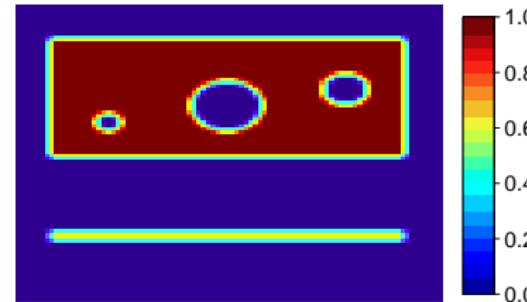
$$\mathbb{P}[\xi|\rho] = \frac{1}{Z} \exp \left( \rho \sum_{i=1}^n U_1(\xi_i, \xi_{\mathcal{V}_1(i)}) \right)$$

- $U_1(\xi_i, \xi_{\mathcal{V}_1(i)})$  : pourcentage de paires homogènes entre  $i$  et ses voisins d'ordre 1
- $Z$  : constante de normalisation

Forme

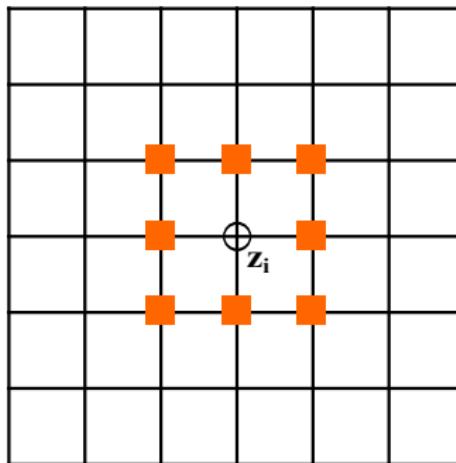


Potentiel local



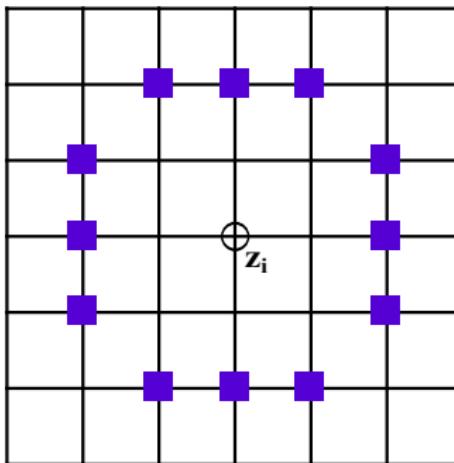
# Modèle de Potts : nouvelle géométrie

$$U_{\text{regional}}(\xi_i, \xi_{V_1, \dots, M(i)}) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M U_m(\xi_i, \xi_{V_m(i)})$$



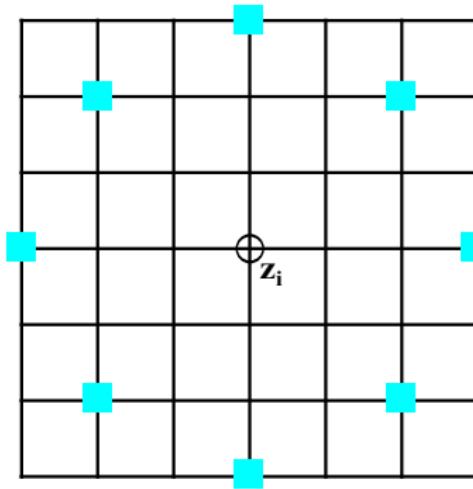
# Modèle de Potts : nouvelle géométrie

$$U_{\text{regional}}(\xi_i, \xi_{V_1, \dots, M(i)}) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M U_m(\xi_i, \xi_{V_m(i)})$$



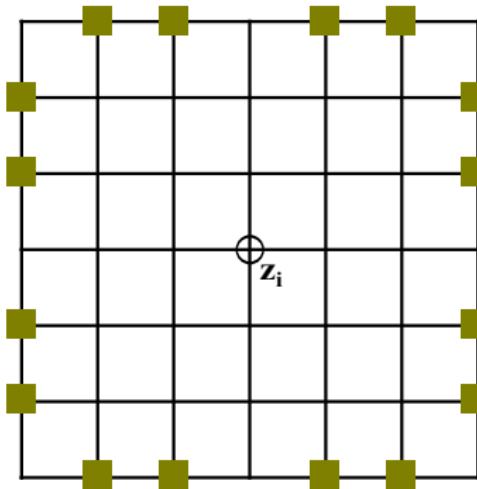
# Modèle de Potts : nouvelle géométrie

$$U_{\text{regional}}(\xi_i, \xi_{V_1, \dots, M(i)}) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M U_m(\xi_i, \xi_{V_m(i)})$$



# Modèle de Potts : nouvelle géométrie

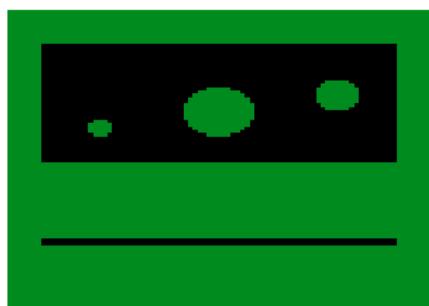
$$U_{\text{regional}}(\xi_i, \xi_{V_1, \dots, M(i)}) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M U_m(\xi_i, \xi_{V_m(i)})$$



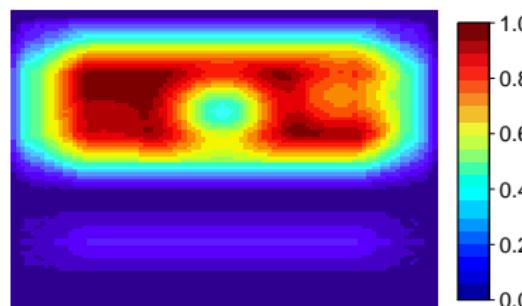
# Modèle de Potts : nouvelle géométrie

$$U_{\text{regional}}(\xi_i, \xi_{\mathcal{V}_{1,\dots,M}(i)}) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M U_m(\xi_i, \xi_{\mathcal{V}_m(i)})$$

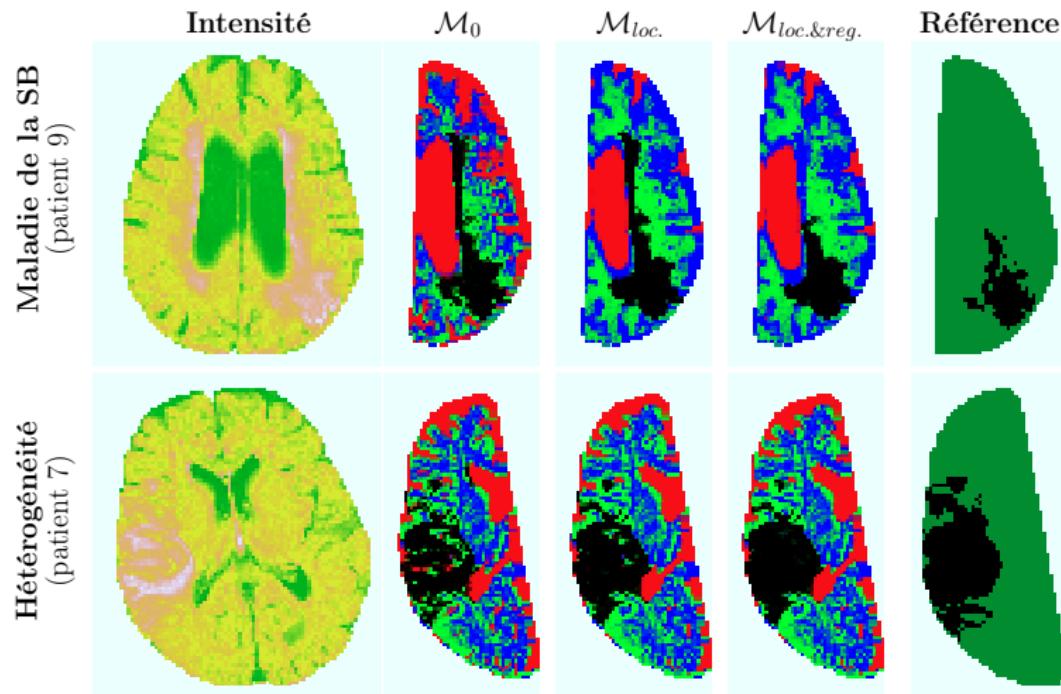
Forme



Potentiel régional



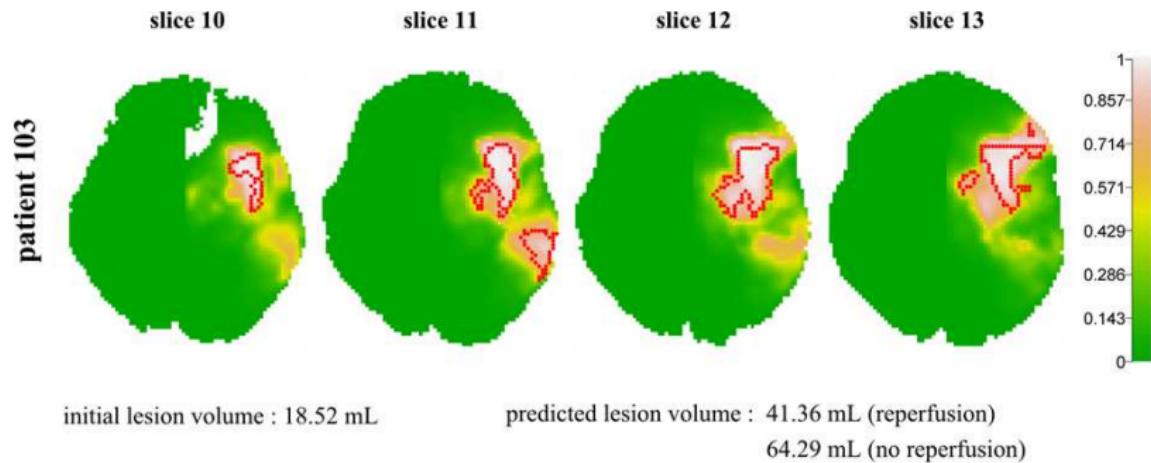
# Résultats sur données réelles (OZENNE et al. 2015b)



# Limites

- Validation limitée ( $n = 12$  patients, T2 FLAIR)
- Estimation de la méthode difficile :
  - ▷ utilisation d'un algorithme EM : sensible à l'initialisation
  - ▷ approximation du champs moyen
  - ▷ estimation automatique de  $\rho$  biaisée en présence d'artéfacts
- Intégration à terminer dans la librairie MRIaggr

# Affichage



# Conclusion

L'imagerie médicale a connu un essor considérable depuis 20 ans :

➡ exploitation de cette information pour l'AVC

Contributions méthodologiques :

- ▷ outils de gestion et de traitement d'images
- ▷ procédure d'évaluation de modèles prédictifs
- ▷ intégration des variables cliniques dans le modèle prédictif

Applications cliniques :

- ▷ critère d'éligibilité au traitement thrombolytique
- ▷ évaluation précoce des traitements lors d'études observationnelles

# Bibliographie I



BENJAMINI, Y. et al. (2001). « The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency ». In : *The Annals of Statistics* 29.4, p. 1165–1188.  
URL : [http://www.math.tau.ac.il/~yekutieli/papers/dep\\_annals.pdf](http://www.math.tau.ac.il/~yekutieli/papers/dep_annals.pdf).



BOUTS, M. J. R. J. et al. (2013). « Early identification of potentially salvageable tissue with MRI-based predictive algorithms after experimental ischemic stroke ». In : *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 33.1. URL : <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2013.51>.



HERMITTE, L. et al. (2013). « Very low cerebral blood volume predicts parenchymal hematoma in acute ischemic stroke ». In : *Stroke* 44.8, p. 2318–20. URL : <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001751>.



KABIR, Y. et al. (2007). « Multimodal MRI segmentation of ischemic stroke lesions ». In : *29th Annual International Conference of the IEEE* 1, p. 1595–1598. URL : <http://dx.doi.org/10.1109/IEMBS.2007.4352610>.

# Bibliographie II



ØSTERGAARD, L. C. et al. (2006). « I-know Integration Information from Molecule to Man ». In : *European Commision's Sixth Freamework Programme*. URL : [http://vph-portal.eu/documents/10180/35174/I\\_Know\\_factsheet.pdf](http://vph-portal.eu/documents/10180/35174/I_Know_factsheet.pdf).



OZENNE, B. et al. (2015a). « Evaluation of Early Reperfusion Criteria in Acute Ischemic Stroke ». In : *Journal of Neuroimaging*. URL : <http://dx.doi.org/10.1111/jon.12255>.



OZENNE, B. et al. (2015b). « Spatially regularized mixture model for lesion segmentation with application to stroke patients ». In : *Biostatistics (In Press)* 16 (3), p. 580–595. URL : <http://dx.doi.org/10.1093/biostatistics/kxv004>.



OZENNE, B. et al. (2015c). « The precision recall curve overcame the optimism of the receiver operating characteristic curve in rare diseases ». In : *Journal of Clinical Epidemiology* 68 (8), p. 855–859. URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.02.010>.



OZENNE, B. et al. (En révision). « MRIaggr : An R package for multiparametric medical images ». In : *Journal of statistical software*.

# Bibliographie III

-  OZENNE, B. et al. (Non soumis). « Individualized Quantification of the Benefit from Reperfusion Therapies using Stroke Predictive Models ». In : *Stroke*.
-  Rosso, C. et al. (2009). « Prediction of Infarct Growth Based on Apparent Diffusion Coefficients : Penumbra Assessment without Intravenous Contrast Material ». In : *Radiology* 250.1, p. 184–192. URL : <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2493080107>.
-  SHEN, Q. et al. (2004). « Dynamic Tracking of Acute Ischemic Tissue Fates Using Improved Unsupervised ISODATA Analysis of High-Resolution Quantitative Perfusion and Diffusion Data ». In : *Journal of cerebral blood flow and metabolism* 8.24, p. 887–897. URL : <http://dx.doi.org/10.1097/01.WCB.0000124321.60992.87>.
-  WU, O. et al. (2006). « Characterizing physiological heterogeneity of infarction risk in acute human ischaemic stroke using MRI ». In : *Brain* 129.9, p. 2384–2393. URL : <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awl183>.

# Perspectives : Du seuillage à l'approche fonctionnelle

## ■ Seuillage :

$$V_{id} = \sum_{i=1}^{n_{id}} p_{i,id} > \text{seuil} \iff V_{id} = \sum_{i=1}^{n_{id}} g(p_{i,id})$$

avec  $g$  fonction de Heavyside

Hypothèses peu réalistes :

- ✗ Impact homogène de la reperfusion sur les tissus à faible risque
  - ➡ cas des reperfusions partielles
  
- ✗ Existence d'un seuil de risque distinguant nécrosé / sain
  - ➡ volume = cumul des risques

# Perspectives : Du seuillage à l'approche fonctionnelle

- Seuillage :

$$V_{id} = \sum_{i=1}^{n_{id}} p_{i,id} > \text{seuil} \iff V_{id} = \sum_{i=1}^{n_{id}} g(p_{i,id})$$

avec  $g$  fonction de Heavyside

- Approche fonctionnelle : estimation de la fonction  $g$  liant le volume de nécrose aux probabilités prédictes

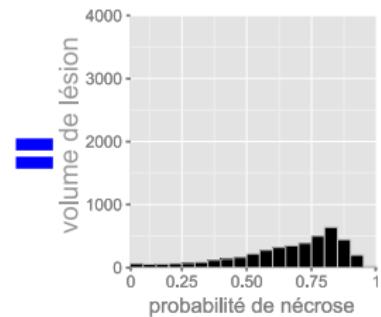
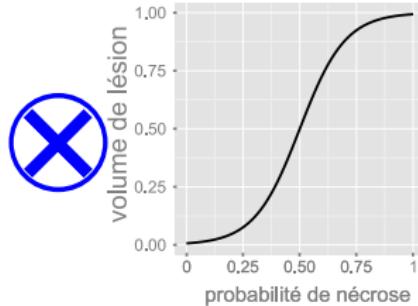
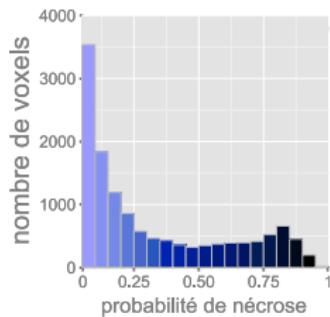
$$V_{id} = \sum_{i=1}^{n_{id}} g(p_{i,id}) + \varepsilon_{id}$$

X impossible d'estimer une fonction

➡ Hypothèse : régularité de la fonction  $g$   
nombre fini de classes de risques

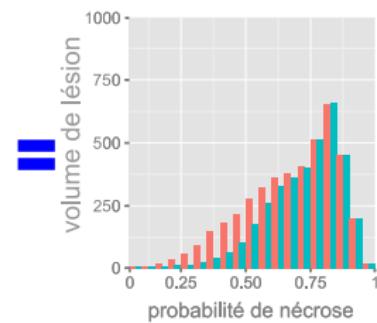
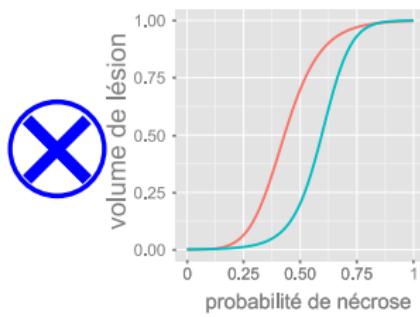
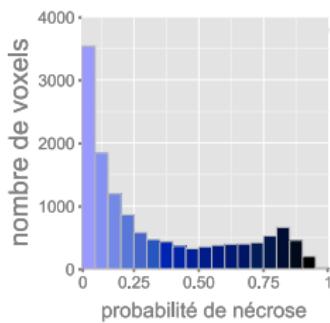
# Perspectives : Approche fonctionnelle

$$V_{id}(p) = \sum_{k=1}^{50} n_{voxels,id}^k g(p^k) + \varepsilon_{id}$$



# Perspectives : Approche fonctionnelle

$$V_{id}(p, \mathcal{X}) = \beta \underbrace{\mathcal{X}_{id}}_{\text{variables cliniques}} + \sum_{k=1}^K n_{voxels,id}^k g(p^k, \mathcal{X}_{id}) + \varepsilon_{id}$$



# Perspectives : Mise en place et application

- Analogue à un modèle GAM pour des fonctions splines
  - ➡ erreur volumique de 7,89 mL ( $p=0,31$  vs. seuillage)
  - ➡ détection d'un faible effet traitement :  $\beta = -0,20$  ( $p=0,43$ )
- À implémenter pour des fonctions avec rupture type Heavyside

# Ressource logiciel

- L'analyse de données IRM nécessite plusieurs étapes de pré-traitement
- Des logiciels spécialisés, très performants mais peu flexibles existent (ex : FreeSurfer)
- Sous , de nombreuses librairies s'intéressent à l'analyse d'image :
  - ▷ lecture, écriture : *oro.dicom*, *oro.nifti*
  - ▷ traitement d'image : *EBImage*
  - ▷ analyse d'une séquence : DWI (*dti*), fMRI (*fMRI*)

# Librairie MRIaggr - Motivation

- La mise en place des pré-traitements est difficile :
  - ▷ outils dispersé dans différentes librairies, avec différents formats
  - ▷ outils manquants
- Les formats existants sont peu adapté à la gestion d'images multiparamétriques :
  - ▷ stockage univarié
  - ▷ pas de centralisation possible des résultats d'un même patient

# Librairie MRIaggr - solution proposée

- objet unique agrégeant l'ensemble de l'information patient :
  - ▷ information clinique
  - ▷ information imagerie
  - ▷ résultats du pré-traitement ou de l'analyse
  
- outils de prétraitements intéragissant avec l'objet

```
1 > calcBrainMask(MRIaggr.Pat1,param="T2_GRE_H0",update.object=T)
allocContrast[MRIaggr] : Cartographies "mask" has
                                been successfully allocated
```

- outils de visualisation interagissant avec l'objet

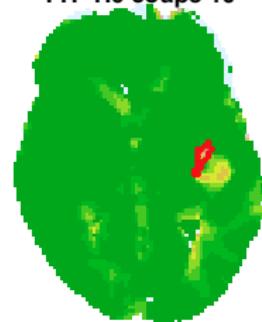
```
1 > multiplot(MRIaggr.Pat1,param="T2_GRE_H0",index1="mask")
```

- interface facilitée avec les fonctions de d'autres librairies

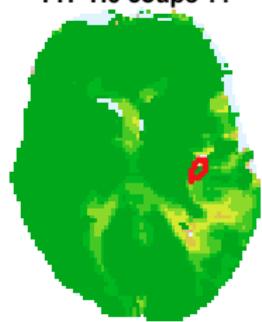
```
1 calcTissueType(MRIaggr.Pat1_red,param="T1_t0",update.object=T)
```

# Reperfusion complète (77 ans, thrombolysé, symptômes-IRM 3h)

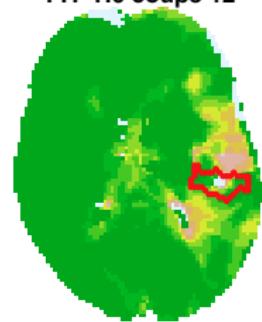
TTP H0 coupe 10



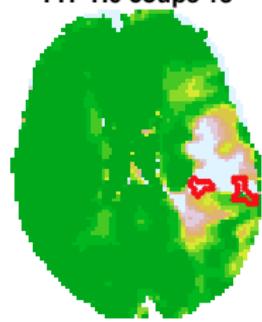
TTP H0 coupe 11



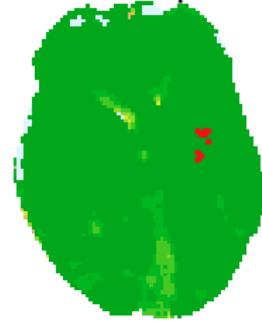
TTP H0 coupe 12



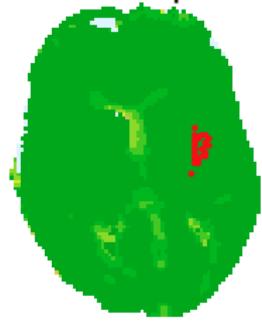
TTP H0 coupe 13



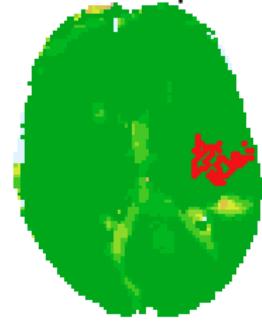
TTP H3 coupe10



TTP H3 coupe11



TTP H3 coupe12

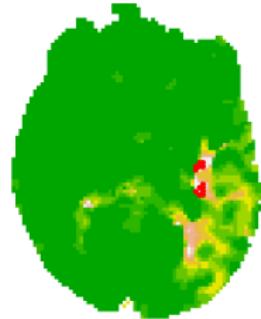


TTP H3 coupe13

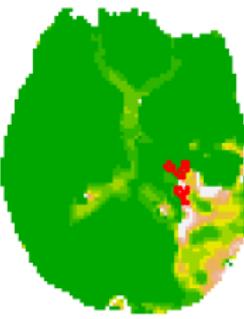


# Reperfusion partielle (56 ans, non thrombolysé, symptômes-IRM 4h)

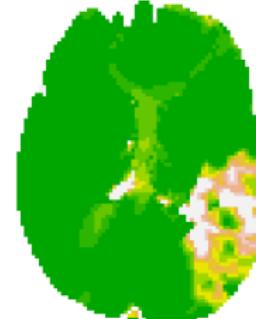
TTP H0 slice 10



TTP H0 slice 11



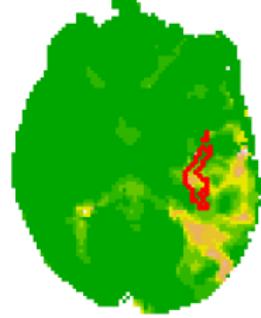
TTP H0 slice 12



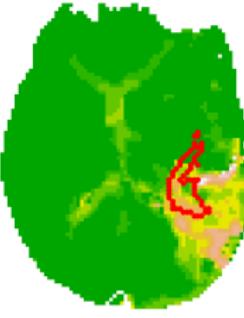
TTP H0 slice 13



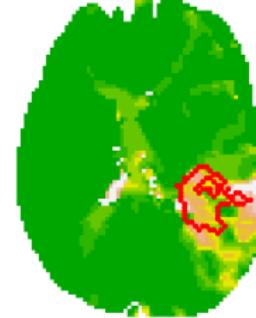
TTP H3 slice 10



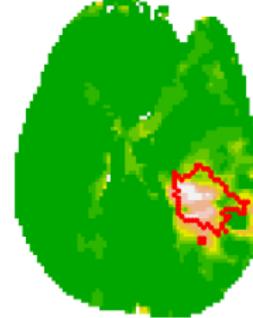
TTP H3 slice 11



TTP H3 slice 12



TTP H3 slice 13



# Variables descriptives de la cohorte

	médiane	min	max
âge	69 ans	30 ans	86 ans
lésion initiale	11 mL	0 mL	175 mL
NIHSS initial	10	1	24
H0	0h49	2h08	6h43
H0-H2	2h50	1h33	4h52
M1	30j	7j	109j
croissance de la lésion*	+13%	-100%	+20%
croissance du handicap*	-75%	-100%	+175%

\*entre H0 et M1.