



**UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Logo  
Ecole  
doctorale

**ÉCOLE DOCTORALE**  
[ unité de recherche ]

**THÈSE** présentée par :  
**BOUCHON Alix**

soutenue le : XX mois en lettres 200x

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

**TITRE de la thèse**  
[Sous titre éventuel]

**THÈSE dirigée par :**  
[Civilité NOM Prénom]

Fabrice HEITZ, université de Strasbourg

**RAPPORTEURS :**  
[Civilité NOM Prénom]  
[Civilité NOM Prénom]

Titre, établissement  
Titre, établissement

**AUTRES MEMBRES DU JURY :**

[Civilité NOM Prénom]	Titre, établissement



# Table des matières

Contexte . . . . .	1
Problématiques . . . . .	1
Contributions . . . . .	1
Organisation du manuscrit . . . . .	1
<b>I Contexte physique et médical</b>	<b>3</b>
<b>1 Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion</b>	<b>5</b>
1.1 Principe de l'IRM de diffusion . . . . .	6
1.1.1 Principe de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) . . . . .	6
1.1.2 Caractérisation de la diffusion par la RMN . . . . .	8
1.2 Tenseur de diffusion . . . . .	9
1.2.1 Modèle d'ordre 2 . . . . .	10
1.2.2 Indices scalaires . . . . .	11
1.2.3 Estimation par les moindres carrés . . . . .	12
1.2.4 Distances entre deux tenseurs d'ordre 2 . . . . .	13
<b>2 La diffusion pour la médecine</b>	<b>17</b>
2.1 Anatomie du système nerveux centrale . . . . .	17
2.2 Pathologies neurodégénératives . . . . .	19
2.3 Limites du modèle d'ordre 2 . . . . .	20
<b>II Méthodes de comparaison de deux populations de tenseurs de diffusion</b>	<b>21</b>
<b>3 Comparaison de groupes</b>	<b>25</b>
3.1 Contexte . . . . .	25
3.2 Problématiques . . . . .	26
3.3 État de l'art en imagerie du tenseur de diffusion . . . . .	29
3.4 Pré-traitements . . . . .	30
3.4.1 Corrections des artefacts d'acquisition . . . . .	30
3.4.2 Estimation pondérée des tenseurs de diffusion . . . . .	30
3.4.3 Recalage . . . . .	31
3.4.4 Filtrage . . . . .	33
<b>4 Méthode linéaire</b>	<b>35</b>
4.1 Régression multi-linéaire . . . . .	35
4.1.1 Expression du Modèle Linéaire Général : $\mathbb{M} \subset \mathbb{R}$ . . . . .	36

4.1.2	Estimation des régresseurs : la méthode des moindres carrés . . . . .	38
4.1.3	Exemple d'application aux images de scalaires . . . . .	38
4.2	Cadre statistique . . . . .	39
4.2.1	Tests d'hypothèse . . . . .	40
4.2.2	Règle de décision . . . . .	40
4.2.3	Test statistique de comparaison utilisé . . . . .	42
4.3	Extension du Modèle Linéaire Général aux tenseurs . . . . .	42
4.3.1	Hypothèse d'homoscédasticité . . . . .	43
4.3.2	Hypothèse d'hétérosclélasticité . . . . .	44
4.3.3	Prise en compte des informations multi-échelles . . . . .	45
<b>5</b>	<b>Variétés non linéaires</b>	<b>47</b>
5.1	Problématique des métriques euclidiennes . . . . .	47
5.2	Géométrie riemannienne . . . . .	47
5.2.1	Principe . . . . .	47
5.2.2	État de l'art des régressions sur cette variété . . . . .	47
5.2.3	Méthode du "Multivariate General Linear Models" . . . . .	47
5.3	Géométrie log-euclidienne . . . . .	47
5.3.1	Principe . . . . .	47
5.3.2	Application dans le cadre GLM-DT . . . . .	47
<b>6</b>	<b>Caractérisation des changements</b>	<b>49</b>
6.1	Post-traitement général . . . . .	49
6.1.1	Correction statistique des cartes de p-valeurs . . . . .	49
6.1.2	Composantes connexes . . . . .	50
6.2	Caractérisation des zones détectées . . . . .	51
6.2.1	Description de la méthode de caractérisation . . . . .	51
6.2.2	Format de présentation des résultats . . . . .	52
<b>III</b>	<b>Simulations et validations</b>	<b>55</b>
<b>7</b>	<b>Cohortes de données utilisées</b>	<b>57</b>
7.1	Données synthétiques . . . . .	57
7.1.1	Introduction de lésions au sein d'une population saine . . . . .	58
7.1.2	Cadre de validation : les courbes COR . . . . .	58
7.2	Cas cliniques . . . . .	59
7.2.1	Neuromyélite Optique (NMO) . . . . .	60
7.2.2	Démence à corps de Lewy (DLB) . . . . .	60
7.2.3	Cadre de validation . . . . .	60
<b>8</b>	<b>Évaluation de la méthode GLM-DT dans un cadre statistique Euclidien</b>	<b>61</b>
8.1	Méthodes basées sur les indices scalaires <i>vs</i> méthode GLM-DT . . . . .	61
8.1.1	Résultats sur données synthétiques . . . . .	61
8.1.2	Discussion . . . . .	62
8.2	Méthodes multi-information <i>vs</i> méthode GLM-DT . . . . .	64
8.2.1	Informations d'hétérosclélasticité . . . . .	64
8.2.2	Informations multi-échelles . . . . .	64

8.3	Validation de la méthode de caractérisation . . . . .	64
<b>9</b>	<b>Influence du cadre statistique sur des méthodes basées tenseurs</b>	<b>67</b>
9.1	Évaluation de la variété géométrique utilisée . . . . .	67
9.2	Discussion . . . . .	67
<b>10</b>	<b>Influence des pré-traitements pour une comparaison de groupes</b>	<b>69</b>
10.1	Recalage . . . . .	69
10.2	Filtrage . . . . .	69
<b>11</b>	<b>Contributions aux neurosciences</b>	<b>71</b>
11.1	Sur la base de patients atteints de NMO . . . . .	71
11.1.1	Résultats des méthodes linéaires . . . . .	71
11.1.2	Résultats des deux variétés géométriques . . . . .	71
11.1.3	Caractérisation . . . . .	71
11.2	Sur la base de patients atteints de DLB . . . . .	71
11.2.1	Comparaison de patients au stade prodromal avec des témoins . . . . .	71
11.2.2	Étude sur les hallucinations dans le maladie à corps de Lewy . . . . .	71
<b>IV</b>	<b>Conclusion</b>	<b>75</b>



# INTRODUCTION GÉNÉRALE

## Contexte

L’Imagerie par Résonnance Magnétique du Tenseur de Diffusion (IRM-DT) est une modalité d’imagerie qui permet de visualiser *in vivo* la structure des faisceaux de la substance blanche estimée à partir de la diffusion des molécules d’eau dans le cerveau. Mathématiquement, la diffusion des molécules d’eau en chaque voxel est définie par un tenseur du second ordre  $T$ , représenté par une matrice symétrique définie positive de dimensions trois,  $T \subset \text{Sym}^+(3)$ . Visuellement, elle est modélisée par une ellipsoïde dont l’axe principal correspond à la direction principale de la diffusion en ce voxel.

Cette modalité d’imagerie a largement été utilisée pour étudier l’intégrité de la substance blanche dans le cas de pathologies neurodégénératives. Par exemple, en comparant deux images consécutives dans le temps d’un même patient pour examiner l’évolution de la pathologie ou encore, en comparant deux groupes de sujets, sains et atteints, selon les données d’imagerie, des scores cognitifs ou des données cliniques. La comparaison de groupes permet de mettre en évidence statistiquement les régions du cerveau atteintes par la maladie. Cet type d’étude permet d’aider au diagnostic, au pronostique et à la compréhension des mécanismes des pathologies dégénératives du système nerveux central.

## Problématiques

Les approches usuelles pour réaliser une comparaison de groupes ne tiennent pas compte de la forme complète du tenseur de diffusion ni de sa géométrie particulière de matrice définie positive.

## Contributions

## Organisation du manuscrit

Le manuscrit s’organise autour de trois grandes parties :

- **CONTEXTE PHYSIQUE ET MÉDICAL** : la première partie s’appliquera à mettre en place le contexte aussi bien physique que médical. Elle servira à définir les bases afin que tous types de lecteurs, spécialistes du domaine ou novices, puissent comprendre les enjeux et les aboutissements de ce travail de thèse.
- **MÉTHODES DE COMPARAISON DE DEUX POPULATIONS DE TENSEURS DE DIFFUSION** :
- **SIMULATIONS ET VALIDATIONS** :

## **INTRODUCTION GÉNÉRALE**

---

**PARTIE I**

---

**CONTEXTE PHYSIQUE ET MÉDICAL**



# CHAPITRE 1

## Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion

L’Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion (IRMd) est une technique d’imagerie *non invasive* qui permet de caractériser *in vivo* la structure des fibres de la substance blanche du cerveau humain. Ce premier chapitre porte sur les notions fondamentales relatives à l’Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion (IRMd). Après une brève description des principes de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) sur laquelle se base l’IRMd, sont abordées les notions mathématiques associées à l’IRMd. Plus particulièrement, cette section introduit le modèle mathématique associé à la diffusion : « le modèle du tenseur d’ordre 2 » et le terme de « tenseur de diffusion ». Il existe d’autres modèles plus complexes comme « le modèle du tenseur d’ordre 4 » [1] ou encore « les harmoniques shépriques » [2]. Cependant, dans ce manuscrit, nous nous attacherons qu’au « modèle du tenseur d’ordre 2 » avec en perspective l’idée d’adapter, dans de futurs travaux, les méthodes présentées à des modèles d’ordre supérieur. La FIGURE. 1.1 est une photographie du scanner IRM SIEMENS de 3 Tesla du laboratoire ICube qui a accueilli cette thèse.



FIGURE 1.1 – Photographie de l’IRM 3 Tesla du laboratoire ICube à Strasbourg.

## 1.1 Principe de l'IRM de diffusion

L'IRM conventionnelle est une technique qui se base sur le principe de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). La RMN utilise les concepts de résonance et d'excitation du spin nucléaire d'une particule chargée, le noyau d'hydrogène, présent dans de nombreux tissus organiques dont ceux du cerveau humain. L'IRMd caractérise, plus particulièrement, le mouvement de ces particules dans plusieurs directions de l'espace. Le noyau d'hydrogène  $H^+$  étant une des composantes de la molécule d'eau  $H_2O$ , l'IRMd permet donc de caractériser la diffusion des molécules d'eau dans les tissus.

### 1.1.1 Principe de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Le noyau d'hydrogène a un moment cinétique, ou *spin*, qui correspond à la rotation de la particule autour d'un axe. À l'état de repos, les axes de rotation des noyaux d'hydrogène ont des orientations différentes comme le montre la représentation en FIGURE. 1.2. Dès lors qu'un champ magnétique  $B_0$  est appliqué, ils se réorientent dans l'axe du champ magnétique de manière dite « parallèle » (sens identique à celui de  $B_0$ ) ou « anti-parallèle » (sens opposé). Ce phénomène est illustré par la FIGURE. 1.3.

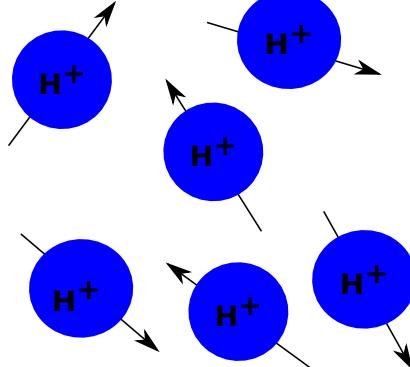


FIGURE 1.2 – Représentation de noyaux d'hydrogène à l'état de repos.

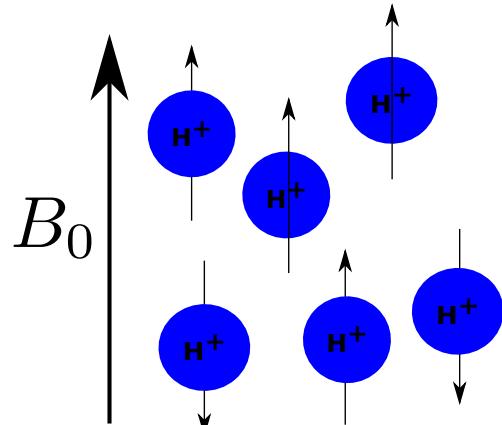


FIGURE 1.3 – Représentation de noyaux d'hydrogène dans un champ magnétique  $B_0$ .

Les spins ont alors un mouvement de précession autour de  $B_0$  à la fréquence de Larmor  $v_0$  caractéristique de la particule :

$$v_0 = \frac{\gamma B_0}{2\pi} \quad (1.1)$$

avec  $\gamma = 2,675 \cdot 10^8 \text{ rad.T}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  le rapport gyromagnétique propre au noyau d'hydrogène. Ce mouvement de précession se décompose en deux composantes : une composante longitudinale suivant l'axe du champ magnétique qui est fixe et une composante transversale qui est en rotation, respectivement en jaune et vert sur la FIGURE. 1.4.

La Résonance Magnétique Nucléaire consiste à envoyer une onde de Radio-Fréquence (RF) sur ces particules avec une fréquence  $v_{RF}$  identique à celle de la fréquence de précession  $v_0$ . De cette manière, l'onde RF transmet son énergie aux spins : c'est la phase d'excitation représentée en FIGURE. 1.5. Les spins entrent en résonance (*i.e.* ils tournent en phase) et l'axe de rotation du mouvement de précession bascule. La composante longitudinale diminue et la composante

## CHAPITRE 1. Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion

### Principe de l'IRM de diffusion

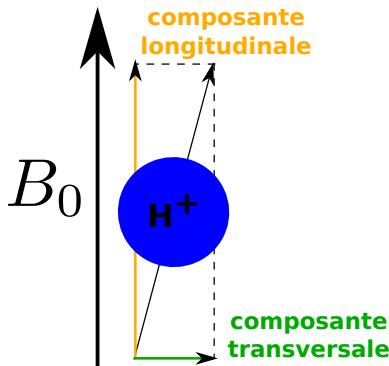


FIGURE 1.4 – Représentation des deux composantes du mouvement de précession d'un noyau d'hydrogène.

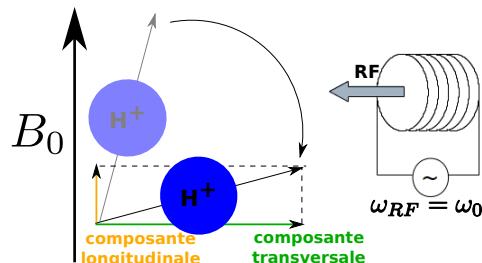


FIGURE 1.5 – Représentation de la phase d'excitation.

transversale augmente. Cette phase d'excitation est suivie par une phase de relaxation durant laquelle les spins retournent à l'état d'équilibre. Inversement, la composante longitudinale augmente et la composante transversale diminue. Lors de cette phase, il est possible de mesurer la décroissance de la composante transversale (relaxation  $T_2^*$ ) et avec des séquences particulières, il est possible de mesurer d'autres .

Pour construire un volume 3D et avoir une valeur par voxel, trois gradients de champ sont utilisés suivant les 3 directions de l'espace. Ils servent à la sélection de coupe, au codage en fréquence et au codage en phase. Les deux derniers gradients définissent la manière dont une matrice 2D, appelée « espace K », est remplie avec les valeurs de la fréquence spatiale du signal RMN. Cette matrice représente ce que nous appelons « le plan de Fourier » et contient les informations pour une seule coupe du volume 3D. Le module de la transformée de Fourier inverse appliquée à cet espace K permet d'obtenir l'image dans le domaine spatial (signal IRM) de la coupe associée (FIGURE 1.6). Le processus est répété pour chaque coupe permettant ainsi de reconstruire le volume 3D.

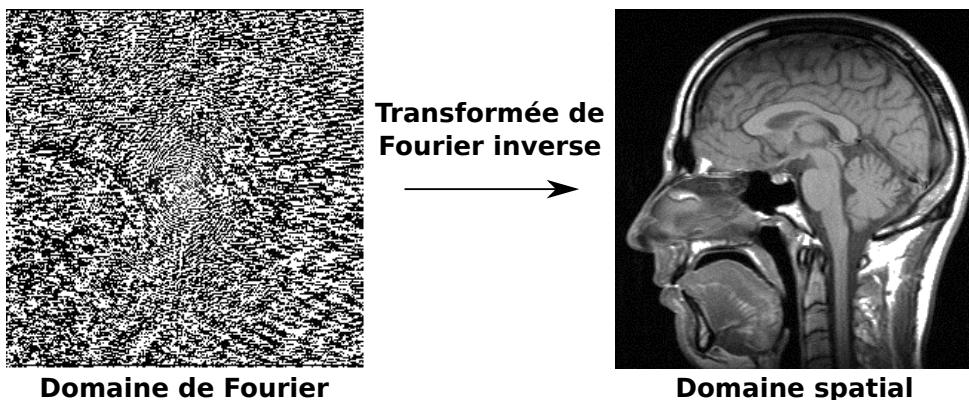


FIGURE 1.6 – Reconstruction d'une coupe 2D à partir du signal acquis dans le domaine de Fourier.

Les différentes combinaisons d'ondes RF et de gradients permettent de jouer sur le contraste des tissus, la rapidité d'acquisition et l'amélioration du rapport signal sur bruit. Cela mène à la création de nouvelles séquences d'acquisition toujours plus performantes.

## CHAPITRE 1. Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion

### Principe de l'IRM de diffusion

---

#### 1.1.2 Caractérisation de la diffusion par la RMN

Ce paragraphe présente la relation entre le principe de la RMN (expliquée précédemment) et celui de l'Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion qui permet de caractériser *in vivo* la diffusion des molécules d'eau dans les différents tissus cérébraux. Nous commencerons donc par définir le phénomène de diffusion d'une molécule d'eau pour aboutir à l'expression liant le signal RMN avec la mesure de la diffusion (1.5).

Une description rapide du phénomène de diffusion peut être la suivante. Une particule  $H^+$  est initialement à la position spatiale  $\mathbf{r}_0$ . La probabilité qu'elle se retrouve à la position  $\mathbf{r}_1$  après temps  $t$  s'écrit  $p(\mathbf{r}_0, \mathbf{r}_1, t)$ , souvent notée  $p(\mathbf{r}, t)$  avec  $\mathbf{r} = \mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_0$  le vecteur de déplacement. Cette probabilité, communément appelée *propagateur*, décrit le déplacement des molécules suivant  $I$  directions spatiales  $\mathbf{g}_{i=0\dots I}$ , appelées gradients de diffusion, durant un intervalle de temps  $\Delta t$ . Il contient toute l'information relative à la diffusion des molécules d'eau.

En 1965, Stejskal et Tanner [3] mettent en relation le signal acquis par l'IRM  $S$  et le propagateur décrivant la diffusion des molécules au cours du temps (1.2). Cette relation montre que le signal  $S$  est atténué à cause de l'application des gradients de diffusion : les gradients de diffusion déphasent les spins des particules et les rephasant après un durée  $\Delta t$  au cours de laquelle les particules se sont déplacées spatialement suivant le principe de la diffusion. À cause de ces déplacements, le rephasage peut ne pas être optimal et cela entraîne un déphasage.

$$S(\mathbf{g}_i, t) = S_0 \int_{\text{voxel}} p(\mathbf{r}, t) \exp(i\gamma\delta\mathbf{g}_i^T \mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (1.2)$$

avec  $S_0$  le signal IRM (acquis sans gradient de diffusion) pondéré en  $T_2$ ,  $\gamma$  le rapport gyromagnétique des particules  $H^+$  et  $\delta$  correspondant à la durée d'application du gradient de diffusion.

Dans l'équation (1.2), l'information de la diffusion est portée par le propagateur  $p(\mathbf{r}, t)$ . Cependant, c'est une fonction mathématique très complexe attribuant une valeur salaire (probabilité) depuis un vecteur de déplacements  $\mathbf{r}$  et un intervalle de temps  $t$  :  $p(\mathbf{r}, t) : \mathbb{R}^3 \times \mathbb{R} \mapsto \mathbb{R}$ . Cette complexité rend l'analyse de la diffusion difficile. Dans l'optique de simplifier l'équation (1.2), le propagateur peut être modélisé par des outils mathématiques plus simples tels que le tenseur de diffusion d'ordre 2 [1] ou d'ordre 4 [2] ou les harmoniques sphériques [4]. Dans la littérature, le modèle d'ordre 2 est le plus utilisé. C'est pourquoi, nous nous sommes basés exclusivement sur ce modèle pour le développement des méthodes. Nous parlons alors d'Imagerie du Tenseur de Diffusion (ITD).

Cette simplification est faite sous l'hypothèse d'une diffusion libre et non restreinte pour laquelle le propagateur modélise la diffusion comme un processus gaussien :

$$p(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi t)^3 \det(\mathbf{D})}} \exp\left(-\frac{\mathbf{r}^T \mathbf{D}^{-1} \mathbf{r}}{4t}\right) \quad (1.3)$$

avec  $\mathbf{D}$  l'outils mathématique modélisant la diffusion : un tenseur de diffusion d'ordre 2. Avec cette hypothèse de diffusion gaussienne (1.3), la relation établie en (1.2) peut s'écrire sous la forme suivante :

$$S(\mathbf{g}_i, b) = S_0 \exp\left(-b\mathbf{g}_i^T \mathbf{D} \mathbf{g}_i\right) \quad (1.4)$$

avec  $b = \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta t - \frac{\delta}{3})$  ( $s/mm^2$ ) la  $b$ -valeur proportionnelle au temps d'acquisition et  $G$  l'amplitude du gradient de sélection de coupe.

En pratique, une séquence d'IRMd acquiert une ou plusieurs images  $S_0$  pondérées en  $T_2$  ( $b = 0 s/mm^2$ ) et  $I$  images pondérées en diffusion ( $b = 1000 s/mm^2$ ). Plus la  $b$ -valeur est

## CHAPITRE 1. Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion

### Tenseur de diffusion

---

élevée et plus l'image acquise est pondérée en diffusion mais cela provoque une diminution du rapport signal à bruit. L'image pondérée en  $T_2$  sert de base pour mesurer le tenseur de diffusion car elle permet de savoir si un hypersignal mesuré correspond à une diffusion contrainte ou à une particularité anatomique. La FIGURE. 1.7 représente les différentes images pondérées en diffusion ainsi qu'une image centrale pondérée en  $T_2$ .

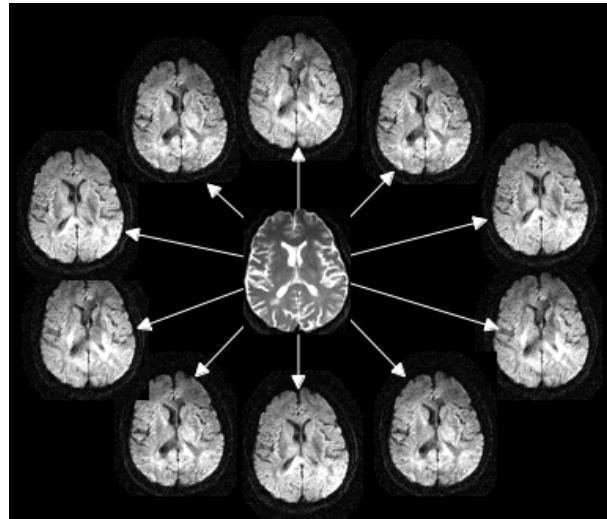


FIGURE 1.7 – Les différentes images pondérées en diffusion (images périphériques) et une image pondérée en  $T_2$  (image centrale) acquises par une séquence de diffusion.

Le terme  $\mathbf{g}_i^T \mathbf{D} \mathbf{g}_i$  est un scalaire représentant le Coefficient de Diffusion Apparent ( $CDA_i$ ), c'est-à-dire la mesure de la diffusion suivant la direction spatiale  $\mathbf{g}_i$ . L'écriture de l'équation (1.4) peut être simplifiée en notant le signal IRM avec gradient de diffusion  $S_i$  au lieu de  $S(\mathbf{g}_i, b)$ .

$$S_i = S_0 \exp(-b \mathbf{g}_i^T \mathbf{D} \mathbf{g}_i) \quad (1.5)$$

## 1.2 Tenseur de diffusion

Dans cette section, nous allons aborder les notions mathématiques fondamentales utilisées pour ce travail de thèse. Après avoir fait un rappel sur la notion de modèle du tenseur d'ordre 2, nous verrons comment extraire des indices scalaires représentant certaines informations de la diffusion. Puis nous verrons la méthode classique d'estimation des tenseurs de diffusion à partir des images pondérées en diffusion. Enfin, dans un dernier paragraphe, nous présenterons la notion de distance entre deux tenseurs de diffusion ainsi que les différentes distances applicables pour des tenseurs d'ordre 2.

Introduit par l'équation (1.4), le tenseur de diffusion  $\mathbf{D}$  est un outils mathématique qui permet de représenter un objet multi-linéaire, en l'occurrence la diffusion de l'eau. Mathématiquement, un tenseur de diffusion d'ordre  $l$  est représenté par un tableau à  $p$  dimensions, défini positif et symétrique. Dans la littérature, le modèle d'ordre  $l = 2$  avec une dimension  $p = 3$  est le plus fréquemment utilisé [1]. Pour être plus précis, dans le cas de la diffusion, il correspond à la matrice de covariance du déplacement des molécules d'eau.

## CHAPITRE 1. Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion

### Tenseur de diffusion

---

#### 1.2.1 Modèle d'ordre 2

Le modèle d'ordre 2 du tenseur de diffusion modélise les Coefficients de Diffusion Apparent  $CDA_{i=1\dots I}$  sous une forme quadratique (1.6) pour chaque  $\mathbf{g}_i = [g_{x,i}, g_{y,i}, g_{z,i}]_{i=1\dots I}$  des  $I$  directions de gradients comme vecteurs unitaires. Cela revient à décomposer le tenseur  $\mathbf{D}$  sur une base de polynômes homogènes avec des termes ayant le même degré.

$$\begin{aligned} CDA_i &= \mathbf{g}_i^T \mathbf{D} \mathbf{g}_i \\ &= \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 D_{ij} g_i g_j \end{aligned} \quad (1.6)$$

Le tenseur de diffusion prend la forme d'une matrice définie positive de dimension 3 avec  $3^2$  éléments :

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ * & D_{yy} & D_{yz} \\ * & * & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (1.7)$$

avec \* représentant les éléments symétriques de la matrice.

La matrice de diffusion est définie dans le repère physique du scanner IRM  $\{\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{z}\}$ . Il semble plus intéressant de représenter cette diffusion dans un référentiel propre au patient. Pour cela, une décomposition spectrale (1.8) permet d'exprimer la matrice  $\mathbf{D}$  sur une base de vecteurs propres  $\{\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2, \mathbf{e}_3\}$ .

$$\mathbf{D}\mathbf{e}_i = \lambda_i \mathbf{e}_i \quad (1.8)$$

La transformée de la matrice  $\mathbf{D}$  sur cette base est une matrice diagonale avec les valeurs propres associées  $\{\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3\}$  comme éléments diagonaux. Vu que le tenseur de diffusion est une matrice définie positive à éléments réels et symétrique, ses valeurs propres sont positives et réelles. Ainsi exprimé, le tenseur est représenté dans le repère de la matrice diagonale  $\{\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2, \mathbf{e}_3\}$ .

Les vecteurs propres représentent les trois axes de la diffusion avec le vecteur propre  $\mathbf{e}_1$  correspondant à la direction principale de la diffusion. Les valeurs propres sont ordonnées de manière décroissante :  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$  et correspondent à la diffusivité le long de chaque axe respectif. De cette manière, il est possible de modéliser le phénomène de la diffusion par une ellipsoïde, comme le schématisé la FIGURE 1.8.

L'ellipsoïde est définie par trois axes  $\{\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2, \mathbf{e}_3\}$  et trois scalaires  $\{\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3\}$  qui nous renseigner sur le type de diffusion modélisée. Il est possible de classer les tenseurs suivant leur forme géométrique définie par les trois scalaires :

- les tenseurs à forme sphérique :  $\lambda_1 \simeq \lambda_2 \simeq \lambda_3$ . Ils dénotent d'une diffusion isotrope : les molécules d'eau se déplacent dans les trois directions de l'espace sans aucune contrainte.
- les tenseurs à forme planaire :  $\lambda_1 \simeq \lambda_2 \gg \lambda_3$ . Dans ce cas, la diffusion est anisotrope car les particules rencontrent une contrainte suivant une des directions.
- les tenseurs à forme linéaire :  $\lambda_1 \gg \lambda_2 \simeq \lambda_3$ . Ces tenseurs sont restreints dans deux des directions de l'espace : ils ont une diffusion dite anisotrope.

Pour compléter ce classement sur la diffusion, il est possible, à partir des trois valeurs propres, de calculer différents paramètres de diffusion que nous appellons « indices scalaires ». Comme nous le verrons dans le chapitre suivant (Chapitre 2), l'étude de la forme géométrique d'un tenseur peut nous renseigner sur les mécanismes d'une pathologie affectant l'organisation des microstructures cérébrales.

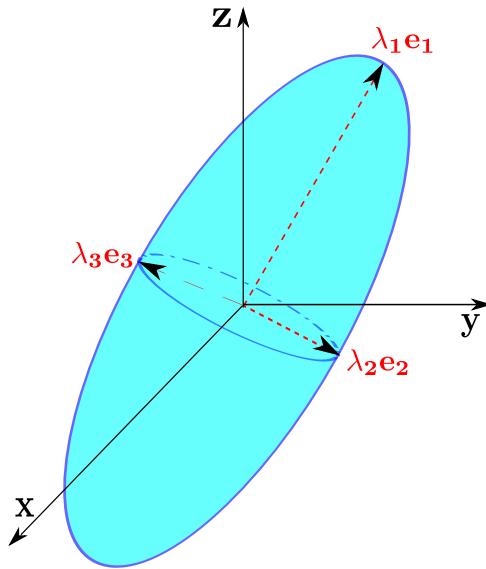


FIGURE 1.8 – Représentation d'un tenseur de diffusion sous la forme d'une ellipsoïde avec le référentiel physique du scanner IRM  $\{\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{z}\}$  et le référentiel de la matrice diagonale  $\{\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2, \mathbf{e}_3\}$ .

### 1.2.2 Indices scalaires

Les indices scalaires représentent chacun une unique information sur la diffusion. Seuls, ils caractérisent partiellement la diffusion, mais vu qu'ils apportent des informations complémentaires, ils peuvent être combinés et ainsi caractériser totalement la diffusion.

Quatre indices scalaires sont les plus souvent utilisés :

- La Fraction d'Anisotropie (FA) renseigne sur l'anisotropie de la diffusion. Une valeur de FA grande ( $FA = 1$ ) signifie que la diffusion est anisotrope (elle suit un direction privilégiée). À l'inverse, une valeur faible de FA correspond à une diffusion isotrope.

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_2)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (1.9)$$

- La Diffusion Moyenne (DM) indique si la diffusion globale, c'est-à-dire dans les trois directions, est restreinte (DM petite) ou sans contrainte (DM élevée).

$$DM = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (1.10)$$

- La Diffusion Radiale (DR) caractérise la diffusion suivant les deux axes secondaires :

$$DR = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2} \quad (1.11)$$

- La Diffusion Axiale (DA) correspond à la valeur propre associée à la direction principale :

$$DA = \lambda_1 \quad (1.12)$$

De nombreux autres indices scalaires peuvent être calculés tels que le mode ou encore l'anisotropie relative. Cependant, durant la thèse, seuls ces quatre indices scalaires sont utilisés. La FIGURE. 1.11 montre trois coupes différentes pour chacun des quatre indices scalaires pour un même sujet.

### 1.2.3 Estimation par les moindres carrés

L'image contenant en chaque voxel un tenseur de diffusion (modèle d'ordre 2) n'est pas obtenue directement lors d'une séquence d'IRM de diffusion. Nous avons vu que nous acquierrons une série d'images pondérées en diffusion suivant différentes directions. À partir de cette séquence d'images acquises, il est possible d'estimer les tenseurs de diffusion en chaque voxel du volume 3D. Nous parlons alors d'Imagerie du Tenseur de Diffusion (ITD).

La méthode, la plus communément utilisée, est l'estimation au sens des moindres carrés (LS pour *Least Squares*). Elle permet d'estimer, voxel par voxel, le tenseur d'ordre 2 correspondant. Elle consiste à résoudre un système linéaire en minimisant l'erreur quadratique entre les données et les estimées. Pour construire le système linéaire, nous repartons de l'équation (1.5) et nous linéarisons son expression en passant au logarithme. Nous rappelons qu'il y a  $\mathbf{g}_i=1\dots I$  gradients de diffusion.

$$\begin{aligned}\ln\left(\frac{S_i}{S_0}\right) &= -b\mathbf{g}_i^T \mathbf{D} \mathbf{g}_i \\ \ln(S_i) &= \ln(S_0) - b\mathbf{g}_i^T \mathbf{D} \mathbf{g}_i\end{aligned}$$

La dernière équation peut se réécrire sous la forme matricielle. Pour un soucis de place, nous avons mis la négation sur les 6 termes du tenseur de diffusion.

$$\begin{bmatrix} \ln(S_1) \\ \vdots \\ \ln(S_i) \\ \vdots \\ \ln(S_I) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & bg_{1,x}^2 & 2bg_{1,x}g_{1,y} & 2bg_{1,x}g_{1,z} & bg_{1,y}^2 & 2bg_{1,y}g_{1,z} & bg_{1,z}^2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & bg_{i,x}^2 & 2bg_{i,x}g_{i,y} & 2bg_{i,x}g_{i,z} & bg_{i,y}^2 & 2bg_{i,y}g_{i,z} & bg_{i,z}^2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & bg_{I,x}^2 & 2bg_{I,x}g_{I,y} & 2bg_{I,x}g_{I,z} & bg_{I,y}^2 & 2bg_{I,y}g_{I,z} & bg_{I,z}^2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \ln(S_0) \\ -D_{xx} \\ -D_{xy} \\ -D_{xz} \\ -D_{yy} \\ -D_{yz} \\ -D_{zz} \end{bmatrix}$$

Nous nous retrouvons face à un système d'équations à 7 inconnues sous la forme  $\mathbf{A} = \mathbf{Bx}$  avec  $\mathbf{x}$  le vecteur d'inconnues à estimer. Pour obtenir une solution à ce système, il est nécessaire d'avoir au minimum  $I = 7$  équations : il faut donc acquérir 7 images pondérées en diffusion avec 7 gradients de diffusion différents. La méthode des moindres carrés cherche un solution qui minimise l'erreur quadratique dûe à l'estimation  $\hat{\mathbf{x}} = \arg \min_{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^7} \|\mathbf{A} - \mathbf{Bx}\|^2$ . Cela se traduit par une pseudo-inversion matricielle (1.13) :

$$\hat{\mathbf{x}} = (\mathbf{B}^t \mathbf{B})^{-1} \mathbf{B}^t \mathbf{A} \quad (1.13)$$

L'Algorithme 1 de cette estimation détaille le pseudo-code implémenté.

---

**Algorithme 1 :** Estimation du tenseur de diffusion par les moindres carrés

---

**Données :**  $\log(S_i) = z_i^t \theta + \varepsilon_i$   
 avec  $z_i^t = (1, -b(g_{i,x}^2, 2g_{i,x}g_{i,y}, 2g_{i,x}g_{i,z}, g_{i,y}^2, 2g_{i,y}g_{i,z}, g_{i,z}^2))$   
 et  $\theta = (\log(S_0), D_{xx}, D_{xy}, D_{xz}, D_{yy}, D_{yz}, D_{zz})$

**Résultats :** Estimation des 7 paramètres de  $\theta$  :

$$\hat{\theta} = (\log(S_0), D_{xx}, D_{xy}, D_{xz}, D_{yy}, D_{yz}, D_{zz})$$

**Sorties :**  $\hat{\theta} = (\sum_{i=1}^I z_i z_i^t)^{-1} \sum_{i=1}^I z_i \log(S_i)$

---

Contrairement aux thèses précédentes [5, 6], nous estimons également l'image  $S_0$  pondérée en  $T_2$ . De cette manière, lorsque nous rencontrons le cas de multiples images  $S_0$ , la question de savoir s'il faut prendre, pour l'estimation du tenseur, la première de ces images ou bien faire leur moyenne ne se pose pas.

Cependant, cette estimation (au sens des moindres carrés) présente plusieurs limites. Premièrement, cette méthode est le meilleur estimateur au sens du maximum de vraisemblance pour un bruit additif gaussien. Or le bruit de l'acquisition d'un IRM est considéré ricien. Par conséquent, nous formulons de fortes hypothèses erronées de gaussianité sur les observations en utilisant la méthode des moindres carrés. Deuxièmement, cette méthode ne garantit pas la positivité des tenseurs. Différentes solutions à ce problème sont proposées. Par exemple, une solution directe et simple en post-estimation consiste à mettre les valeurs propres négatives à 0 et à reconstruire les tenseurs. Ou encore il existe des méthodes d'estimation [7] qui prennent en compte la positivité des tenseurs mais qui engendrent des calculs de résolution plus complexes.

### 1.2.4 Distances entre deux tenseurs d'ordre 2

La notion de distance est importante pour la compréhension des travaux de cette thèse. En effet, le but principal de la comparaison de groupes est de regarder si la distance entre deux populations de tenseurs de diffusion est statistiquement significative. Les explications à propos de la comparaison de groupe en Imagerie du Tenseur de Diffusion sont abordées au Chapitre 3 et un état de l'art sur l'influence du choix de la distance pour mener une comparaison de groupe en ITD est disponible au Chapitre 5. Dans ce paragraphe, seules les notions mathématiques relatives aux différentes distances applicables à des tenseurs de diffusion sont présentées.

De manière générale, la distance peut être formalisée de la manière suivante :

Soit  $\mathbb{M}$  une variété et  $d : \mathbb{M} \times \mathbb{M} \rightarrow \mathbb{R}^+$  la fonction distance associée à cette variété qui vérifie les propriétés suivantes :

- symétrie :  $\forall (a, b) \in \mathbb{M}^2, d(a, b) = d(b, a)$
- séparation :  $\forall (a, b) \in \mathbb{M}^2, d(a, b) = 0 \Leftrightarrow a = b$
- inégalité triangulaire :  $\forall (a, b, c) \in \mathbb{M}^3, d(a, c) \leq d(a, b) + d(b, c)$

Cette variété est alors un « espace métrique » auquel est rattachée une métrique définissant la distance. Suivant la variété, la fonction distance prend une expression mathématique différente. En effet, elle mesure la longueur entre deux points appartenant à cette variété en préservant la topologie de l'espace.

Le tenseur de diffusion d'ordre 2 est une matrice de dimension 3, symétrique et définie positive qui peut être associée à trois variétés ayant des topologies différentes :

- le domaine Euclidien :  $\mathbb{M} \subset \mathbb{R}$ ,
- le domaine Riemannien :  $\mathbb{M} \subset Sym^+(3)$ ,
- le domaine Log-Euclidien :  $\mathbb{M} \subset Sym(3)$ .

Le domaine Euclidien est un espace vectoriel muni d'un produit scalaire (entre deux matrices) auquel est associé la norme de Frobenius  $\|\mathbf{D}\| = \sqrt{tr(\mathbf{D}'\mathbf{D})}$ . La distance euclidienne est la norme de Frobenius appliquée à la différence entre deux points du domaine.

$$\begin{aligned} d_{Euclidien}(\mathbf{D}_1, \mathbf{D}_2) &= \|\mathbf{D}_1 - \mathbf{D}_2\| \\ &= \sqrt{tr((\mathbf{D}_1 - \mathbf{D}_2)^t(\mathbf{D}_1 - \mathbf{D}_2))} \end{aligned} \tag{1.14}$$

## CHAPITRE 1. Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion

### Tenseur de diffusion

---

Cependant, même si cette distance entre deux réels permet d'obtenir un réel, lorsqu'elle est appliquée à deux matrices symétriques définies positives, elle n'assure pas la positivité du résultat et seule la symétrie est conservée.

Ce problème est résolu lorsque la distance Riemannienne [8, 9] est utilisée. L'espace Riemannien est un espace courbé, représenté sur la FIGURE. 1.9 par une sphère. La distance entre deux points de cet espace est un chemin géodésique qui respecte la topologie de l'espace (courbure).

$$d_{Riemannien}(\mathbf{D}_1, \mathbf{D}_2) = \sqrt{\frac{1}{2} \operatorname{tr} \left( \log \left( \mathbf{D}_1^{-\frac{1}{2}} \mathbf{D}_2 \mathbf{D}_1^{-\frac{1}{2}} \right)^2 \right)} \quad (1.15)$$

Cependant, d'un point de vue implémentation, cette distance demande des opérations complexes qui peuvent se révéler consommatrices en temps de calcul. Pour éviter ce désavantage, une nouvelle distance a été définie : la distance Log-Euclidienne [10]. Elle prend la forme d'une application projetant le tenseur de l'espace  $Sym^+(3)$  sur un plan tangent Euclidien (FIGURE. 1.10). À partir de là, les métriques du domaine Euclidien peuvent être appliquées sur le tenseur projeté.

$$d_{Log-Euclidien}(\mathbf{D}_1, \mathbf{D}_2) = \|\log(\mathbf{D}_1) - \log(\mathbf{D}_2)\| \quad (1.16)$$

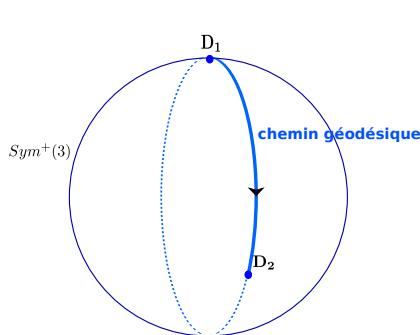


FIGURE 1.9 – Illustration de l'espace Riemannien sous forme de sphère.

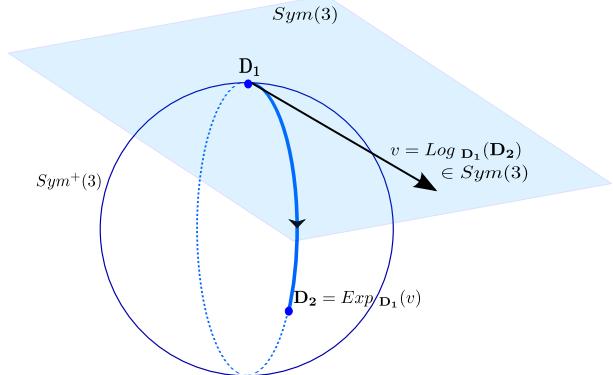


FIGURE 1.10 – Illustration de l'espace Riemannien avec un plan tangent.

## CHAPITRE 1. Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion

### Tenseur de diffusion

---

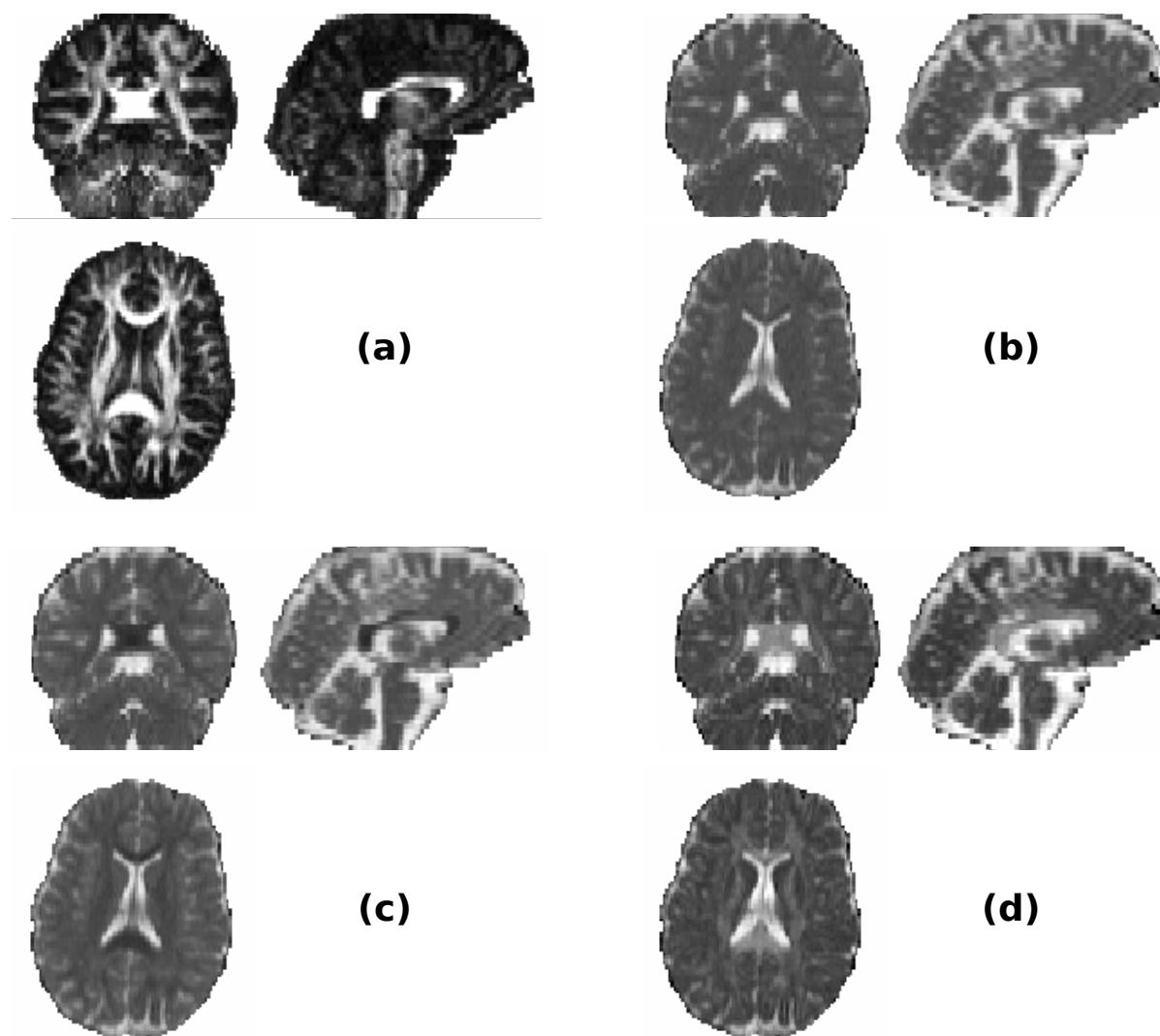


FIGURE 1.11 – Images des indices scalaires pour un sujet : (a) FA, (b) DM, (c) DR, (d) DA.

## **CHAPITRE 1. Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion**

### Tenseur de diffusion

---

# CHAPITRE 2

## La diffusion pour la médecine

Nous avons vu dans le chapitre précédent (Chapitre 1) que l’Imagerie du Tenseur de Diffusion permet de visualiser *in vivo* la diffusion des molécules d’eau dans les tissus cérébraux. De plus, nous avons introduit les différentes notions mathématiques associées au tenseur de diffusion, avec notamment la présentation de la géométrie du tenseur sous forme d’ellipsoïde.

Ce deuxième chapitre sert à faire le lien entre ces notions et celles de l’anatomie cérébrale ainsi que des pathologies dégénératives du système nerveux centrale chez l’homme.

Il s’agit de comprendre, dans un premier temps, pourquoi nous utilisons l’ITD pour étudier le processus des pathologies dégénératives. Puis, dans un deuxième temps, de voir quelles sont les limites d’une telle modalité d’imagerie pour ces cas d’étude. Enfin, il semble important d’expliquer en quoi l’étude de ces pathologies est cruciale dans la recherche clinique. Ce chapitre se concentrera sur le système nerveux central chez l’homme et sur des pathologies de type démence.



FIGURE 2.1 – Illustration du dessinateur Philippe Geluck.

### 2.1 Anatomie du système nerveux centrale

La désignation « système nerveux central chez l’homme » englobe trois structures anatomiques différentes : le cerveau, le cervelet et la moelle épinière. Seule la partie supérieure de

## CHAPITRE 2. La diffusion pour la médecine

### Anatomie du système nerveux central

cette dernière (bien qu’étant une structure à part entière) qui fait la jonction entre elle et la partie inférieure du cerveau sera exploitée.

Le cerveau est une structure anatomique qui baigne dans du liquide céphalorachidien (LCR) et qui est composée de deux types de substances : la substance blanche et la substance grise. En tout, ce sont trois tissus ayant des propriétés de diffusion de l’eau différentes : le liquide céphalorachidien (LCR) et la substance grise présentent une diffusion isotropique et la substance blanche ayant une diffusion anisotropique. La FIGURE. 2.2 représente une coupe axiale d’une image cérébrale avec des indications sur les différents tissus qui composent le cerveau.

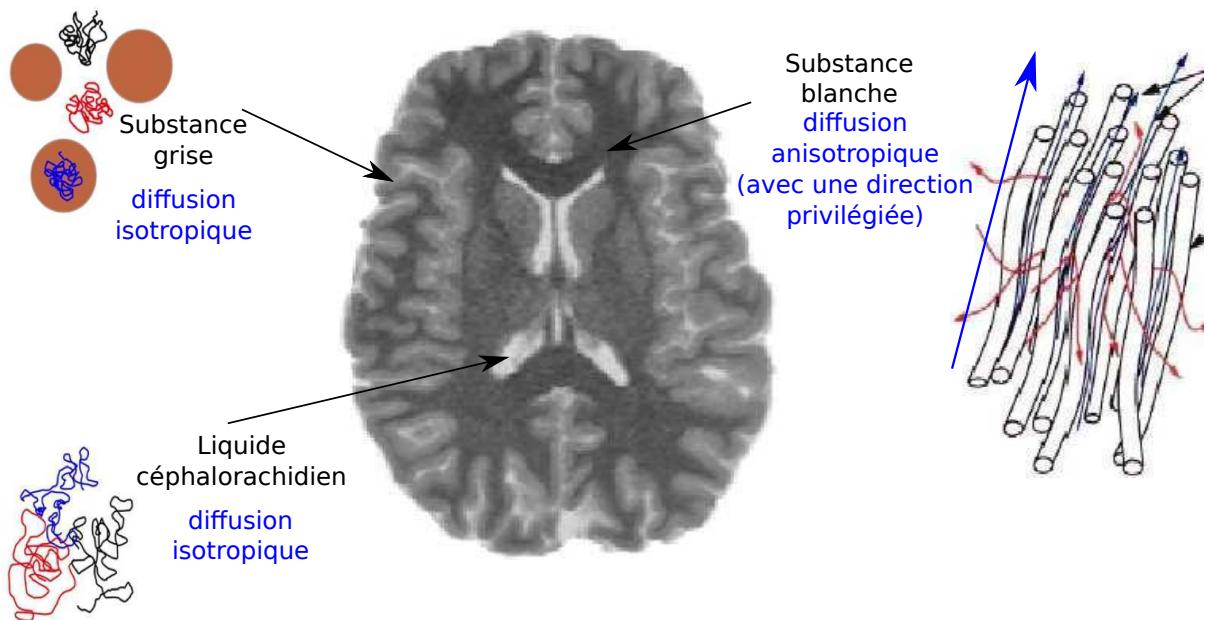


FIGURE 2.2 – Illustration (coupe axiale) des trois substances principales composant le cerveau humain avec leurs propriétés propres de diffusion de l’eau : le liquide céphalorachidien (= diffusion isotropique), la substance grise (= diffusion isotropique) et la substance blanche (= diffusion anisotropique).

Le liquide céphalorachidien est un fluide et, par conséquence, aucune contrainte n'est exercée sur les molécules d'eau qui se déplacent librement : elles ont un mouvement Brownien. Cela se traduit par une valeur de DM élevée ( $\emptyset$  structure) et une valeur de FA proche de zéro ( $\emptyset$  restriction spatiale).

La substance grise contient les corps cellulaires des neurones. Ils ne guident pas particulièrement les molécules d'eau suivant une certaine direction (FA faible). Mais la structure des tissus a pour effet de bloquer la diffusion isotropique des molécules entre les corps cellulaires. Par conséquent, les valeurs de diffusion moyenne sont faibles.

En ce qui concerne la substance blanche, elle est composée d'axones gainés de myéline qui relient les neurones entre eux. Cette gaine a un rôle déterminant car elle protège l'axone et permet de mieux transmettre l'influx nerveux entre les neurones. L'analogie entre cette gaine de myéline et une gaine d'un câble électrique est souvent utilisée pour imager ses propriétés conductrices. Dans la substance blanche, les axones (ou fibres) se regroupent entre eux pour former des faisceaux reliant diverses régions anatomiques du cerveau. Un exemple illustratif est celui du corps calleux où les fibres de la substance blanche traversent le cerveau pour connecter les hémisphères gauche et droit (FIGURE. 2.3). Dans un faisceau, les molécules d'eau sont entourées d'axones ce qui impose une restriction de leurs déplacements suivant deux directions

## CHAPITRE 2. La diffusion pour la médecine

### Pathologies neurodégénératives

et qui priviliege la direction correspondante à celle des axones. De ce fait, les valeurs de FA dans ce tissu sont élevées.

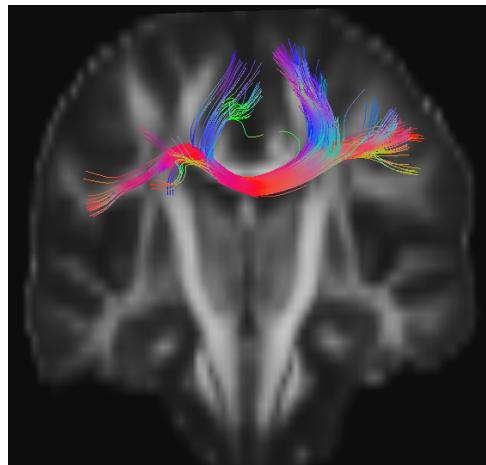


FIGURE 2.3 – Fibres du corps calleux représentées sur une coupe coronale.

Le TABLEAU. 2.1 récapitule les différentes propriétés des molécules d'eau dans les trois tissus qui composent le cerveau.

Tisus	FA	DM
Liquide céphalorachidien	faible	élévée
Substance grise	faible	faible
Substance blanche	élevée	*

TABLEAU 2.1 – Récapitulatif des propriétés de la diffusion de molécules d'eau dans le liquide céphalorachidien, la substance grise et la substance blanche.

## 2.2 Pathologies neurodégénératives

Nous retenons principalement du paragraphe précédent que, dans la substance blanche, la diffusion des molécules d'eau informe sur l'agencement des axones. De manière intuitive, il est facile d'imaginer que si nous comparons deux régions spécifiques de ce tissu, appartenant à deux individus distincts et ayant un agencement différent, il est possible de faire ressortir cette disparité.

Dans cette section, nous allons faire le lien entre l'utilisation de l'Imagerie du Tenseur de Diffusion et les pathologies dégénératives du système nerveux central chez l'homme étudiées au cours de la thèse. Une description succincte des atteintes de ces pathologies et des troubles qu'elles engendrent suivent.

Elles provoquent une mort lente et progressive des neurones, un vieillissement du cerveau, ainsi qu'un problème de transmission de l'influx nerveux. Notamment, et c'est qui nous intéressent plus particulièrement, elles s'attaquent à la gaine de myéline des axones, provoquant une « démyélinisation » (FIGURE. 2.4). En reprenant l'analogie avec les câbles électriques, nous pouvons illustrer la démyélinisation par des câbles mis à nu. Cela a pour conséquence de perturber l'influx nerveux entre les neurones.

## CHAPITRE 2. La diffusion pour la médecine

### Limites du modèle d'ordre 2

La diffusion le long d'axones sains diffère de celle le long d'axones endommagés. Par conséquent, la diffusion est un biomarqueur important pour mettre en évidence les régions du cerveau affectées par les pathologies neurodégénératives.

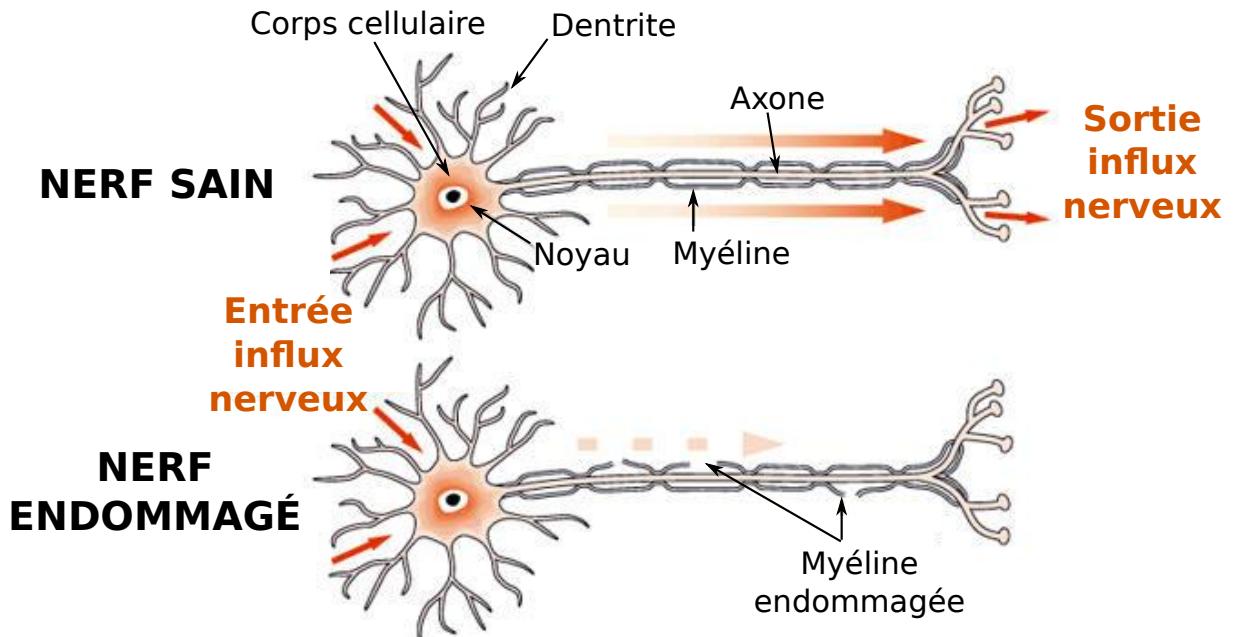


FIGURE 2.4 – Illustration d'une démyélinisation

## 2.3 Limites du modèle d'ordre 2

limites du modèle d'ordre 2 pour représenter les croisements de fibres

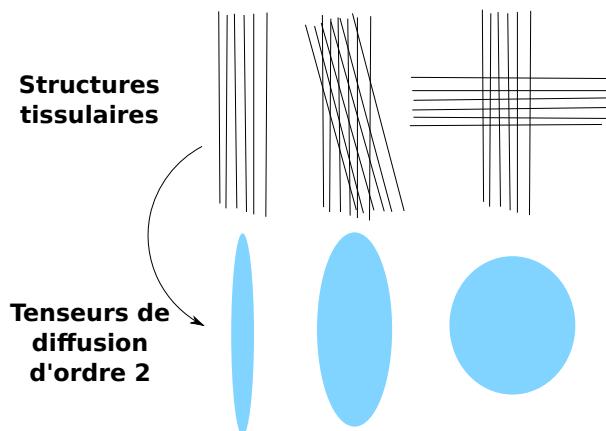


FIGURE 2.5 –

**PARTIE II**

**MÉTHODES DE COMPARAISON DE  
DEUX POPULATIONS DE TENSEURS DE  
DIFFUSION**



# Introduction

Cette partie aborde les diverses problématiques liées à la détection de changements ainsi que les solutions proposées au cours de la thèse. Vu la complexité et l'importance d'un sujet tel que la détection de changements en imagerie médicale, les notions présentées seront spécifiques à l'imagerie du tenseur de diffusion. Pour un état de l'art plus général, il est conseillé de se référer à **CITATIONS**.

Le point de départ, ou plus précisément la problématique centrale, peut se résumer de la sorte : la modèle mathématique de la diffusion prend la forme d'un tenseur de diffusion d'ordre 2. Ce tenseur est caractérisé par une matrice symétrique définie positive de dimension 3 (Chapitre 1) dont les six éléments supérieurs décrivent totalement la diffusion de l'eau en chaque voxel de l'image. Comment prendre en compte toute l'information de diffusion (contenue dans ces six éléments) pour détecter des changements en imagerie de diffusion ?

Le premier chapitre introduit la notion principale de cette thèse : la comparaison de groupes. Un contexte et les différentes problématiques sont exposés ainsi qu'une revue ciblée des différentes méthodes déjà existantes dans la littérature. Enfin, les pré-traitements, répondant à certaines premières problématiques et retenus pour la chaîne de traitements, sont décrits.

Le deuxième chapitre présente la solution développée au cours de cette thèse pour répondre à la problématique centrale. Elle se base sur le Modèle Linéaire Général (MLG) et propose de l'étendre, sous certaines hypothèses, aux tenseurs de diffusion. En effet, ce modèle est le plus répandu en comparaison de groupes en ITD. Il est notamment utilisé par le logiciel « Statistical Parametric Mapping » (SPM<sup>1</sup>).

Le Chapitre 1 de la première partie aborde également les bases sur la géométrie particulière des tenseurs de diffusion : la géométrie Riemannienne. En effet, les métriques Euclidiennes ne permettent pas de tenir compte de la positivité des matrices tensorielles. Pour pallier à cette limite, différentes approches ont été proposées comme la géométrie Log-Euclidienne [10] ou encore des métriques Riemanniennes. Ces points sont traités dans le troisième chapitre de cette partie.

Dans le quatrième chapitre, nous verrons quels post-traitements généraux sont appliqués et comment pousser encore plus loin les études de comparaison de groupes en imagerie du tenseur de diffusion.

---

1. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

## **Introduction**

---

# CHAPITRE 3

## Comparaison de groupes

La comparaison de groupes consiste à chercher les changements, statistiquement significatifs, entre deux populations d'observations. En imagerie médicale, cela revient dans la plupart des cas d'étude, à comparer une population de sujets atteints d'une pathologie avec une population de sujets sains afin de mettre en avant les zones affectées par la maladie. Cette méthode mathématique comporte deux parties centrales de traitements : la régression et l'analyse statistique. La première permet d'expliquer les observations grâce à des variables explicatives connues et associées à chaque observation, ainsi qu'à des régresseurs à estimer pour chacun des deux groupes. La deuxième partie sert à tester si ces régresseurs présentent une différence statistiquement significative. Ces parties sont généralement précédées par des pré-traitements tels que la correction des artefacts d'acquisition, le recalage et le filtrage.

### 3.1 Contexte

La comparaison de groupes s'inscrit dans un contexte de recherche pure. Il n'y a aucune application directe du praticien à son patient en clinique. Par contre, les aboutissements d'une telle méthode apportent au médecin, une meilleure compréhension du mécanisme de la pathologie et une aide au diagnostique et au pronostique. Les utilisateurs de cette approche sont aussi bien des scientifiques travaillant à résoudre les différents problèmes rencontrés (voir Section 3.2) que des médecins analysant les résultats obtenus par des logiciels tels SPM ou SnPM<sup>1</sup>.

D'un point de vue parenté, cette méthode s'apparente à la comparaison longitudinale de deux images de tenseur consécutives d'un même patient [11]. Le fait de prendre deux populations de sujets plutôt que seulement deux images longitudinales permet de réduire la variabilité inter-individus. Comme conséquence, cette approche rend le système statistique plus puissant pour détecter les zones de changements entre les deux groupes et non plus les variations structurelles d'un individu à un autre.

De plus, il est à noter que les cohortes ont des tailles de plus en plus importantes. Comme exemples de base de données aux échelles nationale et internationale, Baltazar<sup>2</sup>, ADNI<sup>3</sup> ou encore OSEP<sup>4</sup> peuvent être citées. La grande taille des échantillons dans un modèle statistique est un atout car cela rend les résultats obtenus plus fiables.

---

1. <http://warwick.ac.uk/snpm>

2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01315639?term=baltazar&rank=1>

3. <http://adni.loni.usc.edu/>

4. <http://www.ofsep.org/fr/>

## 3.2 Problématiques

Dans cette section, les différents problèmes intrinsèques à la comparaison de groupes seront abordés. Trois axes principaux ont été dégagés et sont exposés dans l'ordre suivant : les problématiques liées à la multivariabilité des données, les problématiques provenant de la pré-étape de recalage et les problématiques dues à la géométrie du tenseur de diffusion. Les travaux de cette thèse ont consisté à apporter des réponses ou encore à évaluer l'influence de ces trois points.

### Problématique liée à la dimension des données

Ce paragraphe n'est pas un état de l'art. Il sert simplement à introduire aux lecteurs les problèmes rencontrés à cause de la dimension des données. Un état de l'art détaillé est proposé dans la prochaine section (voir Section 3.3).

La multi-dimensionnalité des données est le problème majeur des images du tenseur de diffusion autant pour les pré-traitements que pour les traitements. Les tenseurs s'expriment sous forme de matrice de dimension 3, symétrique et définie positive,  $D \in Sym^+(3)$  [1] :

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{11} & D_{12} & D_{13} \\ * & D_{22} & D_{23} \\ * & * & D_{33} \end{bmatrix}$$

Toutes les informations permettant de décrire globalement la diffusion en un voxel, sont contenues dans cette matrice : diffusion radiale et axiale, orientation de la diffusion, diffusion moyenne ou encore fraction d'anisotropie. Comme expliqué en début de chapitre, la comparaison de groupes consiste en deux opérations mathématiques : la régression et l'analyse statistique. Elles peuvent être sous-divisées en opérations simples telles que l'addition, la soustraction, la division, la somme, la puissance ... Ces opérations s'appliquent très facilement sur des scalaires. Cependant appliquer une de ces opérations sur les images de tenseur de diffusion, revient à faire du calcul matriciel ce qui peut considérablement compliquer la tâche. De plus, les hypothèses statistiques nécessaires pour la régression et l'analyse statistique peuvent totalement différer entre le scalaire et la matrice.

Plusieurs techniques sont possibles pour traiter ce type de données. La première, la plus utilisée, consiste à extraire des scalaires (FA ou MD) de la matrice et à appliquer les méthodes de détection directement sur ces scalaires. Deuxièmement, des méthodes proposent de s'occuper seulement des 6 éléments supérieurs de la matrice en les concaténant dans un vecteur.

$$vect(\mathbf{D}) = [ D_{11} \ D_{12} \ D_{13} \ D_{22} \ D_{23} \ D_{33} ]^T$$

Troisièmement, certaines techniques s'appliquent directement sur la matrice entière du tenseur de diffusion.

### Problématique liée à la géométrie de l'espace des tenseurs

Comme expliqué au Chapitre 1, page 5 du manuscrit, un tenseur de diffusion  $\mathbf{D}$  est représenté mathématiquement par une matrice de dimension 3, symétrique et définie positive,  $\mathbf{D} \in Sym^+(3)$  [1]. La définition positive du tenseur se vérifie si toutes ses valeurs propres sont strictement positives. Cette géométrie particulière implique que l'espace du tenseur n'est pas un espace Euclidien mais un cône convexe défini dans cet espace vectoriel. Dans ce sous-espace, des métriques de l'espace Euclidien restent stables mais elles n'imposent aucune contrainte sur la positivité des tenseurs. Certaines opérations entraînent des valeurs propres nulles ou négatives. Prenons comme exemple simple, le résultat de la différence Euclidienne de deux tenseurs

## CHAPITRE 3. Comparaison de groupes

### Problématiques

---

$\mathbf{D}_{diff}$ . Dans tous les cas, la matrice résultat est symétrique  $\mathbf{D}_{diff} \in Sym(3)$  mais pas forcément définie positive.

Dans ce contexte, plusieurs travaux ont été consacrés au développement de métriques, précédemment définies sur l'espace Euclidien, appliquées à un espace non plus « plat » mais « courbé » pour lequel les valeurs propres nulles ou négatives se situent à l'infini. Il est question de l'espace Riemannien, souvent représenté par une sphère. La distance est alors définie, de manière intrinsèque, comme un chemin géodésique entre deux points. Dans ces précédents travaux [12, 13, 8], Pennec a appliqué les métriques appartenant à des variétés Riemanniennes aux tenseurs de diffusion permettant de préserver leur nature positive.

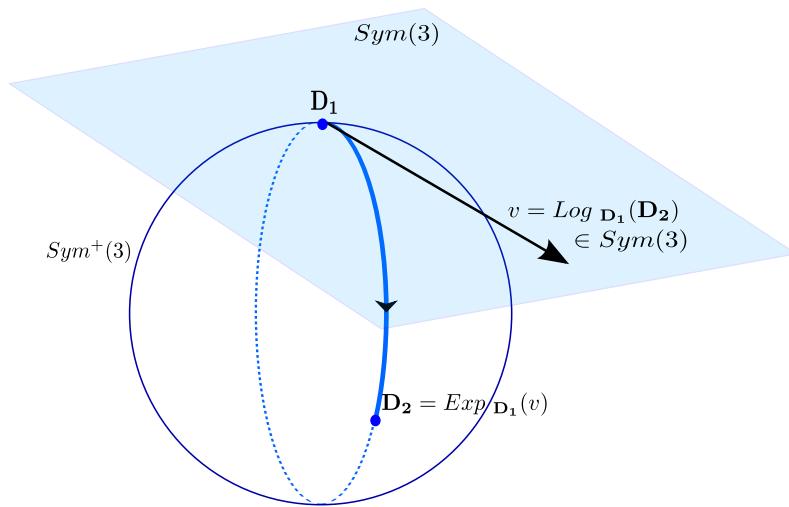


FIGURE 3.1 – Illustration des cartes Riemanniennes logarithmique et exponentielle.

Cependant, à cause de la courbure de l'espace, l'implémentation de ces méthodes devient plus complexe et le temps d'exécution des calculs est considérablement plus long. Dans l'optique d'éviter ces contraintes tout en conservant les propriétés théoriques convenables de l'espace Riemannien, de nouvelles métriques, appelées Log-Euclidiennes, sont proposées par [14, 10] dans un cadre Riemanien. Elles permettent de faire des « aller-retours » entre un tenseur  $\mathbf{D}_2$  appartenant à l'espace des matrices symétriques définies positives  $Sym^+(3)$  et son log-tenseur associé  $Log_{\mathbf{D}_1}(\mathbf{D}_2)$  de l'espace des matrices symétriques  $Sym(3)$ , via le plan tangentiel au tenseur  $\mathbf{D}_1$  (voir le graphique en FIGURE. 3.1). Par conséquent, l'enchaînement suivant est rapide d'exécution, simple à implémenter et il garantit que le résultat est bien un tenseur de diffusion. Le tenseur  $\mathbf{D}_2$  est projeté sur l'espace vectoriel associé au tenseur  $\mathbf{D}_1$ . Ensuite les métriques Euclidiennes sont appliquées sur le log-tenseur  $Log_{\mathbf{D}_1}(\mathbf{D}_2)$  et  $\mathbf{D}_1$ . Enfin, le résultat peut être projeté de nouveau dans l'espace courbé.

Des travaux ont déjà évalué l'impact de telles métriques pour divers problèmes de traitements sur les tenseurs [10, 15], mais aucun ne précise la plus appropriée à utiliser, particulièrement dans le contexte de la comparaison de groupes.

### Problématique liée à l'étape du recalage

C'est une étape fondamentale des pré-traitements en imagerie médicale. La comparaison de groupes nécessite une mise en correspondance spatiale des structures anatomiques afin de présenter les résultats en terme de régions neuro-anatomiques. Cette étape permet de placer toutes les images des deux populations dans un même espace commun.

## CHAPITRE 3. Comparaison de groupes

### Problématiques

---

Nous pouvons décrire de manière très succincte le processus d'une telle étape. Une étape de recalage consiste en une estimation du champ de déformations suivie par une application de ce champ aux images et d'une interpolation. Plusieurs éléments composent la partie estimation de cette technique : des primitives à mettre en correspondance, un critère de similarité  $f$ , une transformation  $t \in T$  ( $T$  étant le domaine des transformations), une méthode d'optimisation et bien évidemment deux images (une image source  $I_s$  et une image de référence  $I_r$ ).

$$\min_{t \in T} f(I_r, t(I_s)) \quad (3.1)$$

Pour chaque élément de cette liste, il y a des sous-catégories : transformations globales ou locales, critère de similarité mono-modal ou multi-modal, type de primitives utilisées (voxels, surface, centre de gravité ...) ou encore le type de géométrie des transformations (rigide, affine et non-linéaire). Dans la littérature, de nombreux travaux proposent des états de l'art complets sur l'étude du recalage en imagerie médicale [16, 17, 18, 19] dont certains sont plus spécifiques aux images de tenseur de diffusion [20, 21, 22]. Notre bibliographie s'est orientée autour de techniques de recalage sans structure particulière utilisant tous les voxels de nos images.

Deux problématiques liées à l'étape du recalage appliquée aux images de tenseurs de diffusion se dégagent : l'interpolation et la ré-orientation des tenseurs. En effet, dans le contexte du ITD, l'application d'un champ de transformations peut rencontrer de nombreuses difficultés, notamment dues à la nature du tenseur de diffusion.

Premièrement, l'interpolation de deux tenseurs n'est pas évidente. Une interpolation linéaire de deux tenseurs avec une métrique Euclidienne de forme identique mais d'orientation perpendiculaire, un vertical et l'autre horizontal, produit une sphère et non pas un tenseur orienté à 45 degrés. Ce problème rejette celui présenté ci-dessus avec le paragraphe sur « Problématique liée à la géométrie de l'espace des tenseurs ». La FIGURE. 3.2 illustre une interpolation linéaire des tenseurs avec trois métriques, une de chaque géométrie.

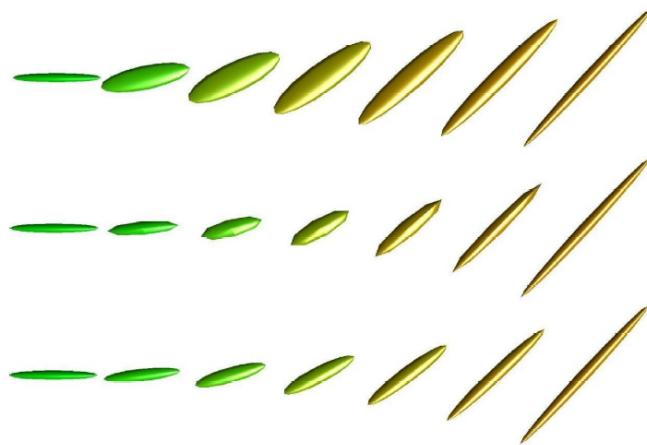


FIGURE 3.2 – Illustration [14] d'interpolation linéaire des tenseurs avec des métriques différentes. **Haut** : métriques Euclidienne, **Milieu** : métrique Riemannienne. **Bas** : métrique Log-Euclidienne

Deuxièmement, l'orientation des tenseurs après l'application de la transformation estimée peut se révéler particulièrement contraignante. Dans l'image source transformée, les voxels prennent, par transformée inverse, les tenseurs présents dans l'image source avant recalage. Ces tenseurs

ont une décomposition spectrale qui permet d'obtenir les axes de l'ellipsoïde ( $\vec{e}_1, \vec{e}_2, \vec{e}_3$ ) et les valeurs propres associées ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ). Cette décomposition n'a pas pris en compte les transformations subies par l'image. Ainsi dans l'image source transformée, les tenseurs auront les mêmes décompositions spectrales et par conséquent, les mêmes orientations. Prenons comme exemple une transformation, illustrée par la FIGURE 3.3, un simple rotation de 45 degrés. L'image (a) représente l'image source de base. L'image (b) montre l'image (a) ayant subi une rotation de 45 degrés. Il est visible que les tenseurs n'ont pas suivi la rotation et restent tels qu'ils sont dans l'image (a).

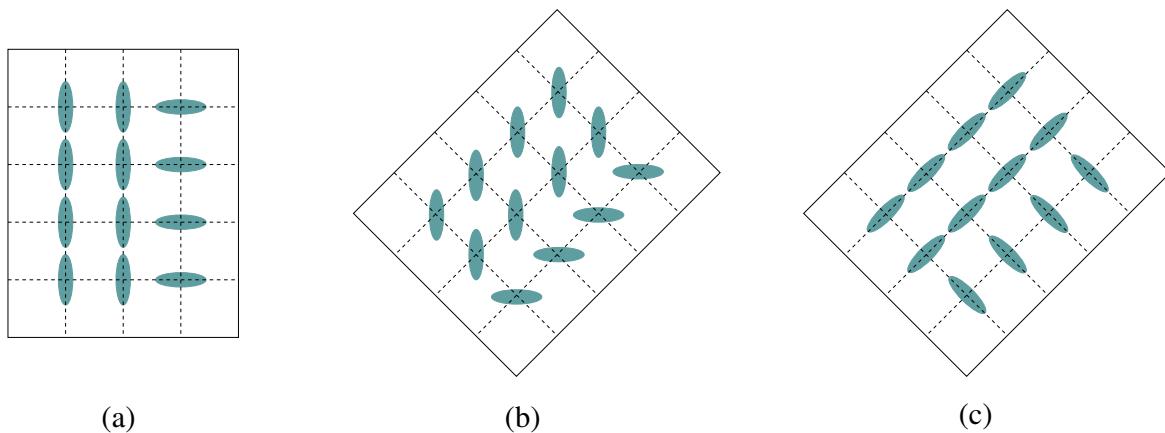


FIGURE 3.3 – Illustration simple du problème de ré-orientation des tenseurs : rotation d'une image de tenseurs de diffusion de 45 degrés. (a) image d'origine, (b) image après application du champ de transformation, (c) image après application du champ de transformation et ré-orientation

### 3.3 État de l'art en imagerie du tenseur de diffusion

En premier lieu, nous précisons que cet état de l'art ne s'intéresse qu'aux méthodes de détection de changements spécifiques à l'imagerie du tenseur de diffusion et à la comparaison de groupes. De nombreux articles et doctorats portent sur la détection de changements dans les divers autres domaines. Pour une liste plus générale des références bibliographiques sur la détection de changements en imagerie de diffusion se référer au manuscrit de thèse d'Antoine Grigis [6].

Les méthodes de détection peuvent être classées en trois grandes familles : les méthodes utilisant les indices scalaires dérivés du tenseur (FA ou MD), celles basées sur les vecteurs déduits du tenseur  $vect(\mathbf{D})$  et enfin celles prenant en compte toute la matrice du tenseur  $\mathbf{D}$ .

La famille la plus grande est celle des méthodes basées sur les indices scalaires. En effet, ces méthodes ne souffrent pas de problèmes de multi-dimensionnalité, ni de problèmes de variétés (voir Section 3.2) : les indices scalaires comme leur nom l'indique sont des scalaires définis sur le domaine Euclidien.

Des modèles utilisant la matrice entière du tenseur ont aussi été développées [23, 24, 25, 26, 27] mais elles doivent faire face à l'incapacité du cadre euclidien pour tenir compte de la

définie-positivité d'un tenseur de diffusion.

Comme expliqué dans la Section 3.2, deux variétés avec des métriques prenant en compte la définie-positivité des tenseurs ont été proposées : le Log-Euclidien [10] et le domaine Riemannien [12].

Quelques travaux ont déjà évalué l'impact des différentes métriques (Euclidiennes, Log-Euclidiennes et Riemanniennes) pour divers problèmes de traitement d'image [10, 15], mais il n'y a toujours pas de consensus sur la variété la plus appropriée pour le traitement des tenseurs de diffusion, en particulier dans le contexte de comparaison de groupes.

## 3.4 Pré-traitements

Cette section présente les trois pré-traitements implémentés dans la chaîne de traitements : la correction des artefacts liés à l'acquisition, l'estimation des tenseurs, le recalage qui permet de placer tous les sujets dans un même référentiel anatomique et enfin l'étape de filtrage permettant de lisser les observations afin de réduire le bruit et ainsi à améliorer les détections statistiques.

### 3.4.1 Corrections des artefacts d'acquisition

L'IRM de diffusion permet d'acquérir une série d'images pondérées en diffusion (DWI) à partir de laquelle est estimée l'image du tenseur de diffusion (ITD). Lors de l'acquisition, des artefacts peuvent apparaître ce qui peut entraîner des distorsions importantes et compromettre les résultats des études. Ils sont référencés dans la revue [28]. La plupart sont corrigés lors des pré-traitements afin d'obtenir des données les plus fiables possibles pour les analyses statistiques. Pour cela, nous avons utilisé la méthode « eddy\_current » de la librairie FSL<sup>5</sup>.

### 3.4.2 Estimation pondérée des tenseurs de diffusion

La méthode classique d'estimation des tenseurs est celle des « moindres carrés ». Elle, ainsi que ses limites, sont décrites plus tôt dans le manuscrit (voir Chapitre 1). Dans notre chaîne de traitements, nous avons opté pour une méthode pondérée des moindres carrés proposé par [29] car elle tient compte du fait que le bruit est un mélange de plusieurs bruits distribués différemment. Les  $n$  mesures pondérées en diffusion pour chaque voxel s'exprime sous la forme d'un triplet  $(S_i, r_i, b_i)$  pour  $i = 1 \dots n$ . L'équation du signal acquis, et par conséquent bruité, s'écrit de la manière suivante après une transformée logarithmique pour linéariser le signal exponentiel :

$$\log(S_i) = \log(S_0) - b_i \mathbf{r}_i^T \mathbf{D} \mathbf{r}_i + \eta_i$$

Avec  $S_i$  la  $i^{\text{ème}}$  image pondérées en diffusion,  $S_0$  l'image sans pondération,  $b_i$  la b-valeur correspondante,  $\mathbf{r}_i = (r_{i,1}, r_{i,2}, r_{i,3})^T$  le  $i^{\text{ème}}$  vecteur de gradient de diffusion,  $\eta_i$  le bruit lié à l'acquisition et enfin  $\mathbf{D}$  le tenseur de diffusion. La méthode impose aux gradients de diffusion d'être distribués sur la sphère unité. Cela requiert une normalisation au préalable des  $n$  directions des gradients de diffusion pour qu'ils remplissent la condition suivante :  $\mathbf{r}_i^T \mathbf{r}_i = 1$ . L'estimation est initialisée par une méthode des moindres carrés classique suivie par plusieurs itérations

---

5. <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>

## CHAPITRE 3. Comparaison de groupes

### Pré-traitements

$k_0 = 1 \dots 5$  d'une estimation par les moindres carrés pondérés. Cette méthode est efficace et rapide d'autant plus que, comme démontré dans l'article [29], une seule itération suffit lorsque le nombre de gradients de diffusion est égal ou supérieur à 30. L'algorithme est détaillé ci-dessous par Algorithme 2.

---

#### Algorithme 2 : Estimation du tenseur de diffusion par les moindres carrés pondérés

---

**Données :**  $\log(S_i) = z_i^T \theta + \exp(-z_i^T \theta) \sigma \varepsilon_i$  avec  
 $z_i^T = (1, -b_i(r_{i,1}^2, 2r_{i,1}r_{i,2}, 2r_{i,1}r_{i,3}, r_{i,2}^2, 2r_{i,2}r_{i,3}, r_{i,3}^2))$  et  
 $\theta = (\log(S_0), D_{11}, D_{12}, D_{13}, D_{22}, D_{23}, D_{33})$

**Résultats :** Estimation des 7 paramètres de  $\theta$  :

$$\theta^{(k_0)} = (\log(S_0), D_{11}, D_{12}, D_{13}, D_{22}, D_{23}, D_{33})$$

**début**

$$\text{initialisation } k = 0 : \hat{\theta}^{(k)} = (\sum_{i=1}^n z_i z_i^T)^{-1} \sum_{i=1}^n z_i \log(S_i);$$

**pour**  $k_0$  **itérations faire**

$$w_i^{(k)} = \exp(2z_i^T \hat{\theta}^{(k)});$$

$$\hat{\theta}^{(k+1)} = (\sum_{i=1}^n w_i^{(k)} z_i z_i^T)^{(-1)} \sum_{i=1}^n w_i^{(k)} z_i \log(S_i);$$

**fin**

---

Pour mesurer la différence entre les méthodes des moindres carrées classiques et des moindres carrées pondérées, nous avons simulé un jeu de données de diffusion (type DWI) de synthèse basé sur les simulations introduites par [29] dans la section 3.1 de son article. Nous avons effectué les deux estimations pour différentes valeurs du rapport signal sur bruit. Pour chaque méthode, nous avons calculé l'erreur quadratique moyenne entre l'image de tenseurs d'origine et l'image de tenseurs estimée. Nous avons mesuré une réduction d'erreur de 9% en utilisant cette méthode comparée avec un moindres carrés classique.

### ILLUSTRATIONS

#### 3.4.3 Recalage

L'état de l'art sur le sujet du recalage est disponible dans la Section 3.2 présentant les problématiques 3.2 en page 26. Dans ce paragraphe, les trois méthodes de recalage utilisées dans la thèse seront exposés, ainsi que les raisons qui nous ont poussés à ces choix en particulier. Au cours de la thèse, nous nous sommes intéressé à l'influence que le recalage peut avoir sur les résultats des méthodes de détection. Et notamment aux fausses détections que peuvent engendrer une mauvaise ré-orientation ou une mauvaise estimation des déformations. Pour répondre à la problématique présentée, nous avons sélectionné deux type des recalage différents : un recalage basé sur les cartes de scalaire avec une ré-orientation des tenseurs après l'application du champ de déformations et un recalage basé sur les cartes de tenseurs avec une ré-orientation des tenseurs directement intégrée de manière analytique dans la fonction de coût.

#### Recalage sur les images de FA

La première méthode [30] appartient au type de techniques le plus utilisée par la communauté en comparaison de groupes pour le ITD : les recalages qui estiment les champs de

déformations sur les cartes de fraction d'anisotropie (FA) dérivées des images de tenseurs.

Cette méthode fonctionne en deux étapes. Dans un premier temps, elle va estimer les transformations par la méthode des moindres carrés en se basant sur l'information mutuelle des images de FA. Puis, dans un deuxième temps, sachant qu'il reste de petites distorsions anatomiques entre les images, un second recalage plus raffiné est effectué à l'aide d'une méthode non-rigide qui va estimer un modèle de déformation paramétrique multi-échelles toujours basé sur l'information mutuelle. Ce recalage déformable peut être très puissant et compenser toutes les différences, de type anatomique ou pathologique, entre les images. Pour éviter cela, [30] propose d'imposer une contrainte de préservation de la topologie ainsi qu'un terme de régularisation.

Une fois les transformations finales estimées, elles sont appliquées sur les images de tenseurs en utilisant la méthode de Préservation de la Direction Principale [31] pour ré-orienter les tenseurs correctement.

### Recalage sur les images de tenseurs

La deuxième technique appartient à la nouvelle génération qui estime les transformations directement sur les images de tenseurs. Le défi du recalage d'images de tenseurs de diffusion est la multi-dimension des données et leur ré-orientation lors de l'application des transformations. Une analyse comparative complète sur les différences entre 6 recalages basés scalaire et 2 basés tenseurs sont présentés par [21]. Dans leur étude, la méthode *DTI-TK* [32, 20, 33] montre les meilleurs résultats d'après les trois critères d'évaluation qu'ils proposent. Les auteurs concluent en recommandant l'algorithme *DTI-TK* par rapport aux autres méthodes déformables basées sur les tenseurs. Cet outils de recalage est disponible en ligne<sup>6</sup>.

La méthode *DTI-TK* permet d'estimer les 12 paramètres d'une transformation affine  $\mathbf{p}$ . Cette estimation est faite morceau par morceau ce qui rend le champ des transformations globales non-linéaire. L'expression de la transformation affine  $F$  est décomposée en 3 matrices de base appliquées au voxel  $x$  :

$$F(x) = (QS)x + T \quad (3.2)$$

avec  $T$  une matrice de translation,  $S$  une matrice de pure déformation et  $Q$  une matrice de pure rotation. L'application de cette matrice  $Q$  permet de ré-orienter un tenseur  $\mathbf{D}$  :  $Q\mathbf{D}Q^t$  [31]. La méthode définit une fonction de coût  $O$  qui intègre de façon explicite cette ré-orientation des tenseurs dans son expression :

$$O(\mathbf{p}) = \int_{\mathcal{R}^3} \| \mathbf{D}_s((QS)x + T) - Q\mathbf{D}_rQ^t \|^2 dx \quad (3.3)$$

avec  $\mathbf{D}_r$  et  $\mathbf{D}_s$  respectivement le tenseur de référence et le tenseur source à déformer.

De plus, la méthode *DTI-TK* estime les 12 paramètres  $\mathbf{p}$  de la transformation affine morceau par morceau sur des régions de taille égale  $\Omega_i$  en imposant une contrainte de continuité inter-régions. Pour cela, l'algorithme essaie de minimiser la différence entre les transformations affines de deux régions.

$$\int_{\Omega_i \cap \Omega_j} \| F_i(x) - F_j(x) \| dx \quad (3.4)$$

L'expression analytique des équations (3.3),(3.4) permet une résolution du problème par les gradients conjugués.

---

6. <http://www.nitrc.org/projects/dtltk>

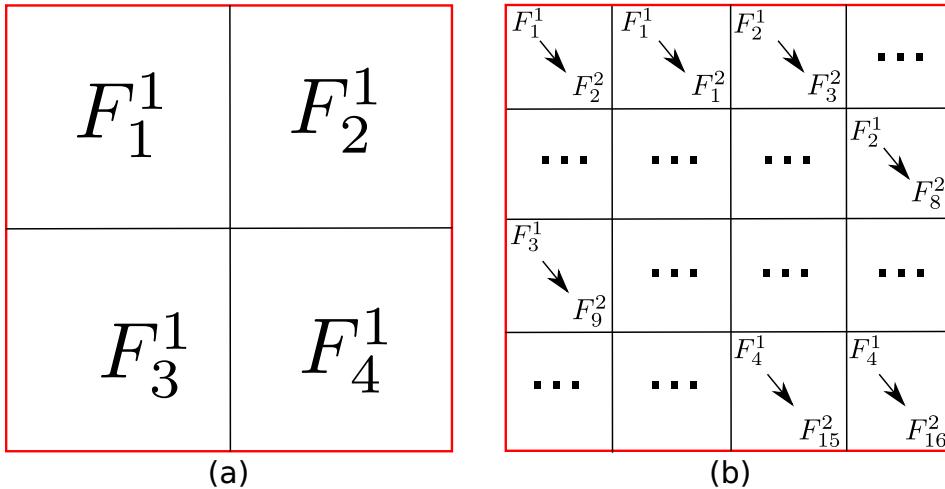


FIGURE 3.4 – Illustration de l’approche hiérarchique de l’algorithme *DTI-TK*. (a) est la représentation du partage initial ( $n = 2$ ) grossier de l’image avec les estimations des transformations sur chaque région. (b) est la représentation au niveau supérieur ( $n = 4$ ) avec l’estimation des transformations initialisée par les transformations du niveau inférieur.

Les transformations finales sont estimées par une approche hiérarchique illustrée par la FIGURE 3.4. L’algorithme estime les premières transformations  $F_i^n$  sur une image découpée grossièrement ( $n = 4$  régions sur chaque côté de l’image 3D). Par la suite, il raffine son estimation en partageant plus finement l’image ( $n = 8, 16$ ) et en initialisant les transformations avec celles du niveau inférieures.

### Recalage sur les images d’IRM de T1

Dans son article, [34] met en avant un fait important : estimer les transformations du recalage sur les mêmes cartes de données sur lesquelles l’analyse statistique sera effectuée, revient à introduire un biais dans le modèle favorisant les détections. Il appelle ce phénomène, « circularity bias » et cela se traduit par une augmentation générale des p-valeurs. Pour supprimer ce biais, [34] conseille d’éviter les recalages basés sur le même jeu de données que celui utilisé pour l’analyse statistique lors de la comparaison de groupes. À la place, un recalage en deux étapes est recommandé. Dans un premier temps, un recalage multi-modal et intra-individu est effectué entre les cartes de FA vers les cartes d’IRM de T1. Il est suivi, dans un deuxième temps, par un recalage sur les cartes T1 inter-individus combinant une méthode affine et une méthode non-linéaire [30].

#### 3.4.4 Filtrage

Après l’étape de recalage, il est recommandé d’utiliser un filtre sur les images de tenseurs dans le but de lisser les observations, de réduire le bruit présent et ainsi contribuer à améliorer les détections statistiques.

## **CHAPITRE 3. Comparaison de groupes**

### Pré-traitements

---

# CHAPITRE 4

## Méthode linéaire

Ce chapitre présente les méthodes de détection développées au cours de la thèse. De manière classique, la comparaison de groupes en ITD s'effectue sur les cartes scalaires dérivées des images de tenseurs, comme les cartes de Fraction d'Anisotropie (FA) ou de Diffusion Moyenne (DM) via le logiciel SPM<sup>1</sup>. Cependant, chaque indice scalaire caractérise une seule et unique information sur la diffusion. Ainsi, les autres informations sur la diffusion ne sont pas prises en compte dans le modèle scalaire. Par contre, les six éléments du tenseur englobent toute l'information de la diffusion. C'est dans l'optique d'éviter cette perte d'information que nous avons proposés de nouvelles méthodes qui sont des extensions de la méthode classique aux images du tenseurs de diffusion. Elles sont basées sur le Modèle Linéaire Général (MLG) et consistent en une régression multi-linéaire suivi d'un test statistique. Le MGL consiste à représenter les données comme des combinaisons linéaires de variables explicatives et de valeurs d'intérêt, nommés régresseurs à estimer. À partir de ces régresseurs, un test statistique nous permet de savoir si ils sont statistiquement différents. Dans ce chapitre, les notations mathématiques seront les suivantes :  $a$  est une variable,  $\{a_i\}_{i=1..N}$  est un ensemble de  $N$  variables,  $\mathbf{a}$  est une matrice ou un vecteur,  $\hat{a}$  est l'estimée de la variable. De plus, les régressions multi-linéaires présentées utilisent les métriques du domaine Euclidien. Le chapitre suivant étudie l'impact des différentes métriques (Euclidiennes, Log-Euclidiennes et Riemanniennes) sur la comparaison de groupes.

### 4.1 Régression multi-linéaire

Cette première section est une introduction au formalisme mathématique de la régression multi-linéaire. L'expression de Modèle Linéaire Général est présentée ainsi que l'étape d'estimation des régresseurs par la méthode des moindres carrés. Mathématiquement, le concept de régression multi-linéaire peut être décrit de la manière suivante :

Soit  $\mathbb{M}$  une variété et  $\{y_i\}_{i \in [1..N]} \in \mathbb{M}$  les observations de  $N$  individus pouvant être caractérisés par  $K$  variables explicatives (ou covariables)  $\{x_{i,j}\}_{j \in [1..K]} \in \mathbb{R}$  telles que l'âge, le genre ou l'affiliation aux différents groupes. La régression consiste à estimer une fonction  $f : \mathbb{R}^K \mapsto \mathbb{M}$  qui fait correspondre au mieux les différents couples  $(\{x_{i,1} \dots x_{i,K}\}, y_i)$  en minimisant les résidus  $\epsilon_i = y_i - f(\{x_{i,1} \dots x_{i,K}\})$ . Pour cela, le modèle utilise des métriques définies sur la variété  $\mathbb{M}$ .

---

1. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

Notons que la variété  $\mathbb{M}$  peut être : le domaine Euclidien ( $\mathbb{M} \subset \mathbb{R}$ ), le domaine Log-Euclidien ( $\mathbb{M} \subset \text{Sym}(3)$ ) ou encore le domaine Riemannien ( $\mathbb{M} \subset \text{Sym}^+(3)$ ). Dans cette section, les observations appartiennent à la variété Euclidienne  $\mathbb{M} \subset \mathbb{R}$ . Une étude sur l'impact du choix de la variété des métriques sur les résultats de la comparaison de groupes est présentée au Chapitre 5.

### 4.1.1 Expression du Modèle Linéaire Général : $\mathbb{M} \subset \mathbb{R}$

Le Modèle Linéaire Général est un outil fondamental dans les analyses statistiques d'observations. Il permet d'expliquer les observations avec des variables explicatives en les mettant sous forme de système linéaire à résoudre  $\mathbf{y} = \mathbf{Ax}$ . Deux cas de figures différents sont possibles : le premier cas où les observations sont des scalaires, alors la régression est dite univariée, et le second cas qui correspond à une régression multivariée, c'est-à-dire que les observations sont des vecteurs. Les deux cas d'observations sont présentés dans les paragraphes suivants. Malgré cette différence dans les modèles, ils font tous les deux l'hypothèse forte que les résidus  $\varepsilon_i$  sont identiquement distribués et indépendants  $\varepsilon_i \stackrel{iid}{\sim} \mathcal{N}(0, \sigma^2)$  avec  $\sigma^2$  la variance du bruit additif du modèle. De plus, la méthode d'estimation des variables d'intérêt est la même et sera présentée dans la sous-section suivante.

#### Cas d'observations univariées

Dans le cas d'observations univariées, le Modèle Linéaire Général (MLG) permet de représenter une observation  $y_{i=1..N} \in \mathbb{R}$ , comme une combinaison linéaire des variables explicatives  $\{x_{i,j}\}_{j \in [1..K]} \in \mathbb{R}$  et des variables d'intérêt, les régresseurs  $\{\beta_j\}_{j \in [1..K]}$  :

$$f: \mathbb{R}^K \mapsto \mathbb{R}$$

$$\begin{bmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_K \end{bmatrix} \mapsto y_i = \beta_1 x_{i,1} + \beta_2 x_{i,2} + \cdots + \beta_K x_{i,K} + \varepsilon \quad (4.1)$$

Les différents paramètres à estimer de l'équation (4.1) sont les coefficients des régresseurs  $\{\hat{\beta}_j\}$ . Chaque régresseur est associé avec une variable explicative et représente l'effet de cette covariable sur l'observation. Un exemple classique de covariable pour les maladies dégénératives du système nerveux central chez l'homme est celui de l'âge. Lorsque un groupe de sujets sains est comparé avec un groupe de sujets atteints d'une pathologie neurodégénérative, l'atrophie cérébrale due à l'âge des individus peut apparaître comme régions pathologiques, or elles ne sont pas nécessairement représentatives de la maladie étudiée. Pour éviter cela, la variable de l'âge est incluse dans le système et permet au modèle d'expliquer une partie de l'observation par cette covariable.

L'estimation du résidu du modèle, représenté par la variable  $\varepsilon$ , découle de celle des régresseurs  $\hat{\varepsilon} = y - \hat{\beta}_1 x_{i,1} - \cdots - \hat{\beta}_K x_{i,K}$ . Si les variables explicatives ont une distribution centrée alors il faut imposer  $x_1 = 1$  (dans la suite du manuscrit, nous considérerons que nous sommes dans cette configuration). Un exemple simple de régression multi-linéaire sur un cas univarié est illustré par la FIGURE 4.1 dans le cas 2D ( $K = 2$ ). Sur la figure, les points bleus correspondent aux couples  $(\{1, x_{i,2}\}, y_i)$  et la droite affine rouge représente la fonction  $f(\{1, x_{i,2}\})$ .

Dans le cas multi-linéaire d'un modèle avec  $N$  observations, l'équation (4.1) peut facilement s'écrire sous la forme matricielle. Les observations sont stockées dans le vecteur  $\mathbf{Y} =$

## CHAPITRE 4. Méthode linéaire

### Régression multi-linéaire

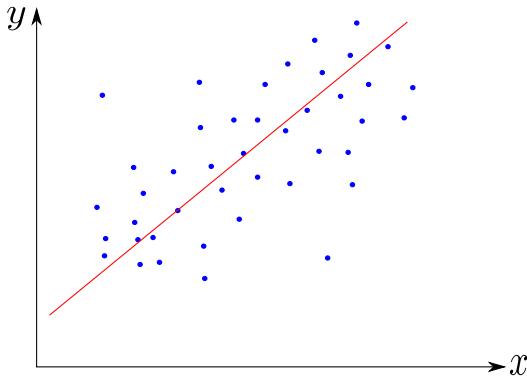


FIGURE 4.1 – Illustration d'une régression multi-linéaire 2D ( $K = 2$ ). Les points bleus correspondent aux couples  $(\{1, x_{i,2}\}, y_i)$  et la droite affine rouge à la fonction  $f(\{1, x_{i,2}\})$ .

$[y_1 \dots y_i \dots y_N]^t$ , les variables explicatives associées aux observations dans la matrice  $\mathbf{X}[i, j] = x_{i,j}$  avec  $\mathbf{X}[i, 0] = 1$ , les régresseurs sont dans le vecteur  $\mathbf{B} = [\hat{\beta}_1 \dots \hat{\beta}_j \dots \hat{\beta}_K]^t$ . et les résidus dans le vecteur  $\mathbf{e} = [\varepsilon_1 \dots \varepsilon_i \dots \varepsilon_N]^t$ . Avec ce modèle, les résidus suivent tous la même distribution  $\mathbf{e} \stackrel{iid}{\sim} \mathcal{N}(0, \sigma^2)$ .

$$\underbrace{\mathbf{Y}}_{N \times 1} = \underbrace{\mathbf{X}}_{N \times K} \underbrace{\mathbf{B}}_{K \times 1} + \underbrace{\mathbf{e}}_{N \times 1} \quad (4.2)$$

### Cas d'observations multivariées

Dans le cas dit « multivariées », pour chaque individu, les observations sont des vecteurs  $\{y_{i,m}\}_{m=1..M} \in \mathbb{R}$  et les variables explicatives  $\{x_{i,j}\}$  sont les mêmes pour chaque élément du vecteur. Ainsi l'équation (4.1) peut être réécrite de la manière suivante :

$$f: \mathbb{R}^K \mapsto \mathbb{R}^N \times \mathbb{R}^M$$

$$\begin{bmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_K \end{bmatrix} \mapsto \begin{bmatrix} \mathbf{y}_1 = [y_{1,1} \dots y_{1,m} \dots y_{1,M}] \\ \vdots \\ \mathbf{y}_N = [y_{N,1} \dots y_{N,m} \dots y_{N,M}] \end{bmatrix} \quad (4.3)$$

Pour chaque élément des vecteurs, le Modèle Linéaire Général décompose les données comme une combinaison linéaire des variables explicatives associées à l'individu et des régresseurs associés à l'élément du vecteur :

$$y_{1,m} = \beta_{1,m} x_{1,1} + \beta_{2,m} x_{1,2} + \dots + \beta_{K,m} x_{1,K} + \varepsilon_{1,m}$$

$$y_{i,m} = \beta_{1,m} x_{i,1} + \beta_{2,m} x_{i,2} + \dots + \beta_{K,m} x_{i,K} + \varepsilon_{i,m} \quad (4.4)$$

Ce système se traduit en écriture matricielle pour le  $m^{\text{ème}}$  élément du vecteur d'observation par l'équation (4.5). Ce modèle est équivalent à  $M$  modèles univariés indépendants, un pour chaque composante  $m$  des vecteurs d'observation avec la même matrice de dessin  $\mathbf{X}$  que pour le cas univarié.

$$\underbrace{\mathbf{Y}_m}_{N \times 1} = \underbrace{\mathbf{X}}_{N \times K} \underbrace{\mathbf{B}_m}_{K \times 1} + \underbrace{\mathbf{e}_m}_{N \times 1} \quad (4.5)$$

## CHAPITRE 4. Méthode linéaire

### Régression multi-linéaire

---

Le modèle représentant les performances académiques d'étudiants est un exemple simple pour illustrer le cas d'observations multivariées. Prenons une étudiante  $i$  avec ses moyennes pour les deux sessions de partiels semestriels  $y_{i,1}$  et  $y_{i,2}$ . Sachant le nombre d'heure qu'elle a passé à étudier par semaine  $x_{i,2}$ , son QI  $x_{i,3}$  et son rang de l'année précédente  $x_{i,4}$ , le mlg permet d'écrire un système pour  $K = 4$  variables explicatives (avec  $x_{i,1} = 1$ ) :

$$\mathbf{y}_i = \begin{bmatrix} y_{i,1} \\ y_{i,2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \beta_{1,1} + \beta_{2,1}x_{i,2} + \beta_{3,1}x_{i,3} + \beta_{3,1}x_{i,3} + \varepsilon_{i,1} \\ \beta_{1,2} + \beta_{2,2}x_{i,2} + \beta_{3,2}x_{i,3} + \beta_{3,2}x_{i,3} + \varepsilon_{i,2} \end{bmatrix}$$

Pour une promotion entière composée de  $N$  étudiants, le Modèle Linéaire Général permet de représenter deux systèmes ( $M = 2$ ) de régression multi-linéaire (4.6). Avec ce modèle, les deux vecteurs de résidus suivent deux lois normales différentes  $\mathbf{e}_m \stackrel{iid}{\sim} \mathcal{N}(0, \sigma_m^2)$ .

$$\begin{aligned} \mathbf{Y}_1 &= \mathbf{XB}_1 + \mathbf{e}_1 \\ \mathbf{Y}_2 &= \mathbf{XB}_2 + \mathbf{e}_2 \end{aligned} \tag{4.6}$$

#### 4.1.2 Estimation des régresseurs : la méthode des moindres carrés

Le Modèle Linéaire Général met en place un système linéaire à résoudre  $\mathbf{Y} = \mathbf{XB} + \mathbf{e}$ . Il représente les observations comme une combinaison linéaire de variables explicatives et de variables d'intérêt avec un bruit additif gaussien  $\varepsilon_i \stackrel{iid}{\sim} \mathcal{N}(0, \sigma^2)$ . Pour résoudre ce système, il faut estimer les  $K$  variables d'intérêt  $\{\beta_j\}_{j=1..K}$ . Le meilleur estimateur au sens du maximum de vraisemblance pour des observations avec un bruit additif gaussien est l'estimateur par la méthode les moindres carrés. La méthode propose de minimiser l'erreur quadratique entre les observations et la combinaison linéaire pour estimer les régresseurs  $\{\hat{\beta}_j\}_{j=1..K}$ .

$$\begin{aligned} \hat{\mathbf{B}} &= \arg \min_{B \in \mathbb{R}^k} \|\mathbf{Y} - \mathbf{XB}\|^2 \\ &= (\mathbf{X}' \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}' \mathbf{Y} \end{aligned} \tag{4.7}$$

Les propriétés asymptotiques de l'estimateur par les moindres carrés sont connues et le fait que les résidus du modèle suivent une distribution normale implique que les régresseurs suivent une loi de gaussienne de moyenne  $E(\mathbf{B}) = \hat{\mathbf{B}}$  et de variance  $Cov(\mathbf{B}) = \hat{\Sigma}$

$$\mathbf{B} \sim \mathcal{N}(\hat{\mathbf{B}}, \hat{\Sigma}) \tag{4.8}$$

L'expression analytique de l'estimée de  $\hat{\mathbf{B}}$  est donnée par l'équation (4.7) et  $\hat{\Sigma}$  peut en être directement déduite :

$$\hat{\Sigma} = \hat{\sigma}^2 (\mathbf{X}' \mathbf{X})^{-1} \tag{4.9}$$

$$\text{avec } \hat{\sigma}^2 = \frac{1}{N-K} \|\mathbf{Y} - \mathbf{X}\hat{\mathbf{B}}\|^2 \tag{4.10}$$

Dans le cas d'observations multivariées, il faut faire une estimation par les moindres carrés pour chaque équation du système (4.6).

#### 4.1.3 Exemple d'application aux images de scalaires

Ce paragraphe est un exemple d'application du Modèle Linéaire Général avec des observations univariées. Il correspond à la méthode classique employée par SPM pour faire une

## CHAPITRE 4. Méthode linéaire

### Cadre statistique

---

comparaison de groupes en ITD sur des images de scalaires dérivées des images de tenseurs de diffusion.

Soit  $N$  le nombre d'individus total divisé en deux groupes avec respectivement  $N_1$  sujets sains et  $N_2$  sujets atteints d'une pathologie. L'observation  $y_i$  représente la valeur d'un voxel  $p$  de l'image de scalaire (par exemple l'image de Fraction d'Anisotropie FA) pour le  $i$ ème individu. L'ensemble des observations  $\{y_i\}_{i=1..N}$  correspond aux valeurs du voxel  $p$  de tous les  $N$  individus.

$$\underbrace{\mathbf{Y}}_{N \times 1} = \begin{bmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_N \end{bmatrix} \xrightarrow{\text{correspond à}} \underbrace{\mathbf{Y}^p}_{N \times 1} = \begin{bmatrix} FA_1^p \\ \vdots \\ FA_N^p \end{bmatrix} \quad (4.11)$$

Soit  $K = 3$  variables explicatives associées au modèle :  $x_{1,.} = 1$  est la constante de « centrage »,  $x_{2,.} = \{0, 1\}$  la covariable d'affiliation au groupe (0 si l'individu appartient au groupe sain et 1 s'il appartient au groupe atteint) et  $x_{3,.}$  la variable de l'âge. La matrice de dessin s'écrit donc de la manière suivante.

$$\underbrace{\mathbf{X}}_{N \times K} = \begin{bmatrix} \text{centre} & gp & \text{âge} \\ 1 & 0 & 36 \\ 1 & 0 & 28 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & 1 & 25 \\ 1 & 1 & 37 \end{bmatrix}$$

Grâce à la 2<sup>ème</sup> covariable (celle du groupe), le Modèle Linéaire Général permet de quantifier l'effet du groupe sur les observations. Ainsi, pour un voxel  $p$  donné, il est possible d'évaluer si il appartient statistiquement plus au groupe sain ou au groupe atteint. Par exemple, si un axone (passant par le voxel  $p$ ) est démylinisé par la pathologie alors la valeur de la FA en ce voxel sera moins élevée que celle du voxel sain sans démyélinisation. Ce voxel aura alors une forte probabilité d'être représentatif de la maladie. La covariable de l'âge permet de corriger les effets dus au vieillissement naturel du cerveau dans le modèle. Il est également possible de voir cet effet de l'âge sur le cerveau en analysant le régresseur associé.

Il est intéressant de voir qu'il est inutile de résoudre un seul système (4.2) par voxel. Une concaténation de toutes les valeurs des  $V$  voxels dans la matrice  $\mathbf{Y}$  est possible. Cela permet d'estimer les  $K$  régresseurs de chaque voxel en une seule et unique opération de pseudo-inverse.

$$\underbrace{\mathbf{Y}}_{N \times V} = \underbrace{\mathbf{X}}_{N \times K} \underbrace{\mathbf{B}}_{K \times V} + \underbrace{\mathbf{e}}_{N \times V} \quad (4.12)$$

## 4.2 Cadre statistique

Le test statistique est la deuxième étape de la comparaison de groupes. Il permet de quantifier les effets des régresseurs de manière statistique pour chaque voxel de l'image. Un effet est dit significatif si il traduit un réel écart entre les deux groupes, et permet ainsi de conclure à l'existence d'une différence. Pour cela, un test d'hypothèse est défini, permettant de formuler une règle de décision pour statuer si la différence est significative ou si elle ne l'est pas. Cette prise de décision est basée sur la notion d'erreur associée à une probabilité donnée par le résultat du test statistique.

### 4.2.1 Tests d'hypothèse

Un test d'hypothèse est un test statistique qui permet d'associer une valeur à une prise de décision dans le but de quantifier la confiance en une hypothèse. Deux hypothèses peuvent être formulées dans un cadre statistique :

- l'hypothèse nulle  $\mathcal{H}_0$  qui exprime une absence d'effet. Cela se traduit par le fait que pour un régresseur donné, il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes. Les écarts observés sont dûs au bruit et à la variabilité inter-individus. Suivant les résultats du test statistique, l'hypothèse nulle  $\mathcal{H}_0$  est acceptée ou rejetée.
- l'hypothèse de rejet  $\mathcal{H}_1$  qui représente l'hypothèse alternative si  $\mathcal{H}_0$  est rejetée.

Dans le contexte de comparaison de groupes en imagerie médicale pour un voxel, l'hypothèse nulle définit  $\mathcal{H}_0 : \text{aucun changement significatif}$  et l'hypothèse alternative  $\mathcal{H}_1 : \text{changement détecté significatif}$ .

### 4.2.2 Règle de décision

Dans ce cadre statistique, il y a deux vérités et deux décisions possibles, ce qui conduit à quatre configurations différentes (voir TABLEAU 4.1). Elles entraînent deux types d'erreur qui sont les erreurs de première  $\alpha$  et de deuxième  $\beta$  espèce (voir FIGURE 4.2).

- la vérité correspond à l'hypothèse nulle  $\mathcal{H}_0$  et le test accepte cette hypothèse. Cela mène à une bonne détection avec une probabilité de  $1 - \alpha$ , ou encore la probabilité d'avoir un Vrai Négatif ( $VNeg$ ).
- la vérité est l'hypothèse nulle  $\mathcal{H}_0$  et le test rejette cette hypothèse. Cela correspond à déteccer un Faux Positif ( $FPos$ ) avec une probabilité de  $\alpha$ .
- la vérité est l'hypothèse  $\mathcal{H}_1$  et le test accepte cette hypothèse. Cette configuration mène à une bonne décision par la détection d'un Vrai Positif ( $VPos$ ) avec une probabilité de  $1 - \beta$ .
- la vérité est l'hypothèse  $\mathcal{H}_1$  et le test rejette cette hypothèse. Ce cas correspond à la probabilité  $\beta$  d'avoir un Faux Négatif ( $FNeg$ ).

Vérité Décision	$\mathcal{H}_0$	$\mathcal{H}_1$
$\mathcal{H}_0$	$1 - \alpha$ ( $VNeg$ )	$\beta$ ( $FNeg$ )
$\mathcal{H}_1$	$\alpha$ ( $FPos$ )	$1 - \beta$ ( $VPos$ )

TABLEAU 4.1 – Choix possibles lors de la décision : probabilité d'accepter ou de rejeter l'hypothèse  $\mathcal{H}_0$  exprimée par l'erreur de première espèce  $\alpha$  et de deuxième espèce  $\beta$ . Les probabilités sont associées aux types de détections  $VNeg$ ,  $VPos$ ,  $FPos$ ,  $FNeg$  correspondant respectivement aux nombres de Vrais Négatifs, Vrais Positifs, Faux Postitifs et Faux Négatifs.

Il existe deux types de tests d'hypothèse : les tests paramétriques pour lesquels la loi de probabilité sous l'hypothèse  $\mathcal{H}_0$  est connue ( $f_0$ ) et les tests non-paramétriques pour lesquels

## CHAPITRE 4. Méthode linéaire

### Cadre statistique

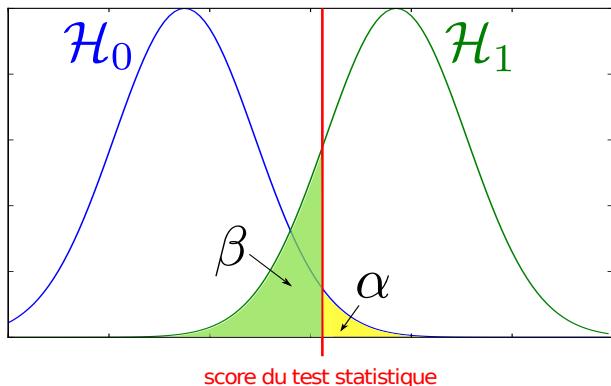


FIGURE 4.2 – Illustration des erreurs de première  $\alpha$  et de deuxième  $\beta$  espèce.

elle n'est pas connue. En règle générale, la distribution sous l'hypothèse  $\mathcal{H}_1$  n'est pas connue et ne peut pas être modélisée. Un état de l'art sur les différents tests paramétriques et non-paramétriques en détection de changements en imagerie de diffusion est présenté dans le manuscrit de thèse [6].

Dans le cas des tests paramétriques, il est possible de calculer une probabilité, nommée *p-valeur* (voir FIGURE 4.3), associée à une valeur statistique ( $s$ ) du test.

$$p\text{-valeur} = \int_{seuil}^{\infty} f_0(s)ds \quad (4.13)$$

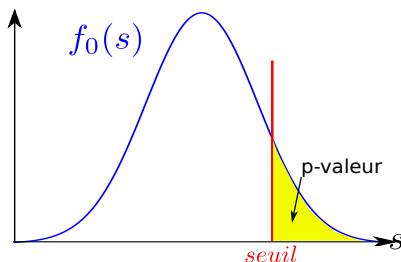


FIGURE 4.3 – Calcul de la p-valeur : aire sous la courbe  $f_0(s)$  représentant la distribution sous l'hypothèse  $\mathcal{H}_0$  pour une valeur statistique du test (*seuil*).

À partir de l'erreur de première espèce  $\alpha$  ou de la *p-valeur*, deux façons de procéder sont possibles. La première consiste à imposer la valeur de l'erreur  $\alpha$  et à calculer la valeur statistique (*seuil*) associée en fonction de la loi  $f_0$ . Ensuite, l'hypothèse est acceptée ou rejetée si le résultats du test est, respectivement, inférieur ou supérieur à ce *seuil*. La deuxième stratégie commence d'abord à calculer la *p-valeur* associée à la valeur statistique (*seuil*) en fonction de la loi  $f_0$  pour après la comparer avec la valeur souhaitée de l'erreur  $\alpha$ .

Dans le cas des tests non-paramétriques, la loi de probabilité sous l'hypothèse  $\mathcal{H}_0$  est inconnue, rendant impossible la modélisation de la distribution et le calcul de *p-valeur*. Il est néanmoins possible d'estimer la fonction  $f_0$  en utilisant une méthode de permutation introduite par [35]. De manière générale, une permutation correspond à une interversion de deux valeurs de la matrice dessin  $x_{i_1,j}$  et  $x_{i_2,j}$ ,  $j$  étant à la variable d'intérêt (par exemple le groupe).

$$\underbrace{\begin{bmatrix} \text{centre} & gp & \hat{\text{age}} \\ 1 & 0 & 36 \\ 1 & 0 & 28 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & 1 & 25 \\ 1 & 1 & 37 \end{bmatrix}}_{T \text{ permutations}} \cdots \underbrace{\begin{bmatrix} \text{centre} & gp & \hat{\text{age}} \\ 1 & 1 & 36 \\ 1 & 0 & 28 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & 1 & 25 \\ 1 & 1 & 37 \end{bmatrix}}_{\cdots} \cdots \underbrace{\begin{bmatrix} \text{centre} & gp & \hat{\text{age}} \\ 1 & 0 & 36 \\ 1 & 0 & 28 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & 0 & 25 \\ 1 & 1 & 37 \end{bmatrix}}$$

La méthode de permutation consiste à calculer les scores du test non-paramétrique proposé pour  $T$  permutations différentes. L'histogramme de tous les scores obtenus permet d'estimer la loi de distribution sous  $\mathcal{H}_0$ . À partir de cet histogramme et d'un niveau de signification  $\alpha$  choisi, le calcul du score *seuil* du test statistique (première stratégie présentée dans le paragraphe précédent) devient possible. L'importance du nombre  $T$  de permutations est évidente : pour  $T = 1000$  permutations, la plus petite *p-valeur* est 0.001. Pour avoir une plus grande précision, il faut donc augmenter le nombre de permutations. Un inconvénient majeur à cette méthode est le temps de calcul qu'elle génère. En comparaison, un test paramétrique effectue une opération alors que un test non-paramétrique va effectuer cette opération  $T$  fois.

#### 4.2.3 Test statistique de comparaison utilisé

Dans nos études, un test statistique de Fisher est utilisé pour évaluer si une des variables explicatives contribue de manière significative dans le modèle de régression. Pour cela, le test compare, au sens des moindres carrés, les résidus de deux modèles imbriqués : un modèle dit « complet » qui prend en compte toutes les variables explicatives ( $RSS_2$ ) et un modèle dit « restreint » où la covariable d'intérêt est rejeté ( $RSS_1$ ) :

$$F = \frac{\frac{RSS_1 - RSS_2}{p_2 - p_1}}{\frac{RSS_2}{N - p_2}} \quad (4.14)$$

avec  $p_2$  et  $p_1$ , représentant respectivement le nombre de variables explicatives des deux modèles et  $N$  le nombre d'observations. En supposant que les résidus suivent une distribution normale ( $\varepsilon \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$ ),  $F$  suit une distribution de Fisher avec  $p_2 - p_1$  et  $N - p_2$  degrés de liberté, sous l'hypothèse nulle  $\mathcal{H}_0$  que le modèle 2 ne fournit pas un meilleur ajustement des variables explicatives aux données que le modèle 1.

L'hypothèse gaussianité des résidus est une hypothèse raisonnable dans un cadre Euclidien et Log-Euclidien mais elle n'est plus valable pour un cadre Riemannien. Dans ce dernier cas, pour obtenir des cartes de *p-valeur*, une méthode de permutation peut être utilisée mais cela demande des temps de calcul prohibitifs.

### 4.3 Extension du Modèle Linéaire Général aux tenseurs

Dans la section précédente, nous avons montré un exemple d'application du Modèle Linéaire Général aux images de Fraction d'Anisotropie. Cette méthode fournit des résultats seulement sur des changements spécifiques à la FA. Il manque, dans ce modèle, des informations sur la diffusion pour détecter tous les types de changements existants, par exemple changements de

diffusion moyenne ou encore modification d'orientation. Ces informations multiples qui permettent de caractériser de manière générale la diffusion sont toutes contenues dans le tenseur de diffusion. C'est dans cet optique de ne perdre aucune information que nous avons développé une méthode basée sur le Modèle Linéaire Général pouvant être appliquée sur des images de tenseur de diffusion.

Dans notre extension du Modèle Linéaire Général aux tenseurs de diffusion, nous avons considéré trois stratégies : les deux premières sont basées sur des hypothèses d'homoscédasticité et d'hétéroscédisticité des données alors que la dernière utilise l'information présente dans le voisinage du voxel analysé. La première stratégie est un cas de Modèle Linéaire Général avec des observations univariées alors que les deux autres utilisent des données multivariées. Pour rappel, le tenseur  $\mathbf{D}$  est une matrice symétrique définie positive de dimension 3. Dans cette section, elle est exprimée comme un vecteur des six éléments supérieurs de la matrice :

$$vect(\mathbf{D}) = [D_{xx} \ D_{xy} \ D_{xz} \ D_{yy} \ D_{yz} \ D_{zz}]^t$$

### 4.3.1 Hypothèse d'homoscédasticité

L'hypothèse d'homoscedasticité consiste à supposer que la variance du bruit de chaque élément du tenseur  $D_{..}^i$  est identique :  $\varepsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$ . Ce modèle se présente sous la même forme que le Modèle Linéaire Général pour un cas d'observations univariées. Pour prendre en compte toutes les informations liées à la diffusion, les six éléments du tenseur  $\mathbf{D}^i$  du  $i^{\text{ème}}$  sujet sont concaténés en un seul vecteur vertical  $vec(\mathbf{D}^i) = [D_{xx}^i \ D_{xy}^i \ D_{xz}^i \ D_{yy}^i \ D_{yz}^i \ D_{zz}^i]^t$  et chaque élément du tenseur est considéré une observation. Le modèle précédent passe donc de  $N$  observations à un modèle composé de  $N \times 6$  observations.

$$\underbrace{\mathbf{Y}}_{N \times 1} = \begin{bmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_N \end{bmatrix} \xrightarrow{\text{devient}} \underbrace{\mathbf{Y}}_{(N \times 6) \times 1} = \begin{bmatrix} D_{xx}^1 \\ D_{xy}^1 \\ D_{xz}^1 \\ D_{yy}^1 \\ D_{yz}^1 \\ D_{zz}^1 \\ \vdots \\ D_{xx}^N \\ D_{xy}^N \\ D_{xz}^N \\ D_{yy}^N \\ D_{yz}^N \\ D_{zz}^N \end{bmatrix} \quad (4.15)$$

Les observations sont une combinaison linéaire des  $K$  variables explicatives (âge, sexe, affiliations, score clinique ...). Pour chaque variable explicative, six régresseurs sont estimés, un associé à une composante du tenseur. Cela est fait en construisant une nouvelle matrice de dessin  $X[i, j] = x_{i,j}$  pour  $i = 1 \dots N \times 6$  et  $j = 1 \dots K \times 6$  où chaque variable explicative est répliquée en six colonnes. Pour faire cela, la première colonne est composée des valeurs de la variable explicative pour les entrées correspondant à la première composante du tenseur  $D_{xx}^i$  et de zéros

pour les autres entrées, et ainsi de suite pour les cinq autres colonnes).

$$\underbrace{\mathbf{X}}_{N \times K} = \begin{bmatrix} centre & gp & \hat{age} \\ 1 & 0 & 36 \\ 1 & 0 & 28 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & 1 & 25 \\ 1 & 1 & 37 \end{bmatrix} \xrightarrow{\text{devient}} \underbrace{\mathbf{X}}_{(N \times 6) \times (K \times 6)} = \begin{bmatrix} centre & gp & \hat{age} \\ I_6 & 0_6 & 36 \times I_6 \\ I_6 & 0_6 & 28 \times I_6 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ I_6 & I_6 & 25 \times I_6 \\ I_6 & I_6 & 37 \times I_6 \end{bmatrix} \quad (4.16)$$

Avec cette formulation, l'estimation de  $\mathbf{B}$  par la méthode des moindres carrés conduit à  $K$  régresseurs composés de six éléments, chacun associé à un élément du tenseur. Sans aucune modification sur l'équation (4.10), elle permet de calculer directement les résidus du modèle au sens des moindres carrés  $RSS = \|\mathbf{Y} - \mathbf{X}\hat{\mathbf{B}}\|^2$ . Dans la suite du manuscrit, cette méthode se nommera Modèle Linéaire Général Univarié pour les Tenseurs de Diffusion (*MLG-U-TD*).

### 4.3.2 Hypothèse d'hétéroscédasticité

Cette deuxième hypothèse permet de supposer que le bruit qui affecte chaque composante du tenseur  $D^i..$  a une variance différente  $\varepsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_i^2)$ . Cette hypothèse semble plus pertinente que l'hypothèse d'homoscedasticité sur les éléments d'un tenseur de diffusion si nous regardons (voir FIGURE 4.4) l'histogramme des valeurs de l'estimateur non biaisé de la variance présenté par (4.10) pour chaque élément des tenseurs d'une image en ITD de dimension  $148 * 148 * 41$ . La différence des histogrammes est flagrante. Les variances des éléments diagonaux ont une répartition assez proche, de même que pour les éléments anti-diagonaux. Cette histogramme tend à confirmer l'hypothèse d'hétéroscédasticité.

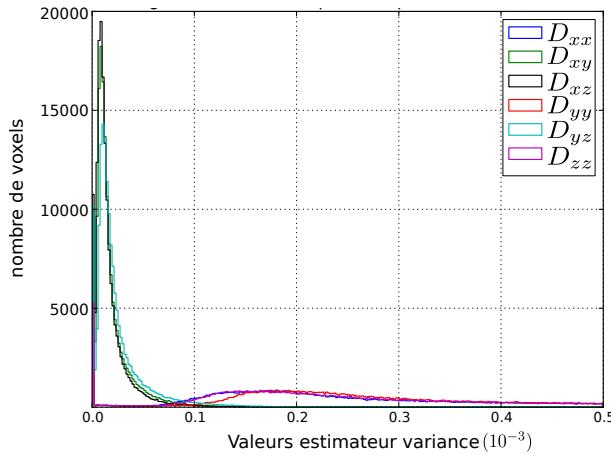


FIGURE 4.4 – Histogrammes des valeurs (en nombres de voxels) de l'estimateur de la variance  $\sigma^2$  (en  $10^{-3}$ ) pour chaque élément du tenseur.

Le modèle sous l'hypothèse d'hétéroscédasticité devient un cas d'observations multivariées où les tenseurs représentent les vecteurs d'observations. La matrice des observations s'écrit alors simplement de la manière suivante :

$$\underbrace{\mathbf{Y}}_{N \times 1} = \begin{bmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_N \end{bmatrix} \xrightarrow{\text{devient}} \underbrace{\mathbf{Y}}_{(N \times 6)} = \begin{bmatrix} D_{xx}^1 & D_{xy}^1 & D_{xz}^1 & D_{yy}^1 & D_{yz}^1 & D_{zz}^1 \\ \vdots & & & & & \\ D_{xx}^N & D_{xy}^N & D_{xz}^N & D_{yy}^N & D_{yz}^N & D_{zz}^N \end{bmatrix} \quad (4.17)$$

## CHAPITRE 4. Méthode linéaire

### Extension du Modèle Linéaire Général aux tenseurs

---

Cette méthode est équivalente à indépendamment estimer six régressions univariées, une pour chaque élément du tenseur, avec la même matrice de dessin que pour l'application sur les image de Fraction d'Anisotropie ( $X[i, j] = x_{i,j}$ , pour  $i = 1 \dots N$  et  $j = 1 \dots K$ ). Chacune de ses six régressions permet d'estimer les  $K$  régresseurs associés à chaque composant du tenseur. Cela conduit à l'estimation de six résidus au sens des moindres carrés  $RSS_{t=1..6}$ . La question qui se pose à cette étape est : Comment fusionner les informations des six résidus  $RSS_{t=1..6}$  ? En effet, si nous appliquons le test de Fisher aux six résidus  $RSS_{t=1..6}$ , nous obtenons six scores différents. Comment prendre en compte et quantifier ces six scores correctement ? La solution triviale de sélectionner un score (le plus grand ou le plus petit par exemple) parmi les six valeurs revient à perdre l'apport d'information fourni par la prise en compte de tous les éléments du tenseur. La méthode de combinaison des probabilités proposée par [36] permet de s'affranchir de ce problème en présentant un nouveau test fusionnant les *p-valeurs* des six tests de Fisher précédent.

$$z = \frac{\sum_{t=1}^6 \Phi^{-1}(1 - p_t)}{\sqrt{6}} \quad (4.18)$$

avec  $\Phi$  la fonction de répartition et  $p_t$  la  $t^{\text{ième}}$  *p-valeur*. L'équation (4.18) permet de calculer à nouveau un score qui suit une loi normal  $z \stackrel{iid}{\sim} \mathcal{N}(0, 1)$ . Ce test étant paramétrique, il est facile de calculer une nouvelle et unique *p-valeur* représentant les six autres. Dans la suite du manuscrit, cette méthode se nommera Modèle Linéaire Général Multivarié pour les Tenseurs de Diffusion (*MLG-M-TD*).

### 4.3.3 Prise en compte des informations multi-échelles

Dans les deux méthodes présentées dans les paragraphes précédents, seule l'information contenue dans un voxel est utilisée. L'idée d'exploiter l'information présente dans les voxels voisins est pertinente et souvent utilisée en traitement d'images médicales [11]. De même que l'idée de prendre en compte l'information du voxel à différentes résolutions : fine, normale et grossière. Cette dernière façon de faire est utilisée de manière récurrente dans des méthodes de recalage [37] ou d'extraction de caractéristiques.

Pour ce modèle, la méthode consiste à faire  $G = 3$  régressions univariées avec une hypothèse d'homoscedasticité sur le vecteur du tenseur. Ces régressions prennent comme observations les éléments du tenseur avec trois niveaux de filtrages différents : la première utilise les observations brutes sans filtre, la deuxième utilise un filtre d'une largeur normale (cela correspond au filtre classique effectué sur les observations avant les deux méthodes précédentes) et la troisième régression utilise un filtre plus large. Toutes ces observations sont ensuite concaténées

## CHAPITRE 4. Méthode linéaire

### Extension du Modèle Linéaire Général aux tenseurs

---

dans une seule matrice  $\mathbf{Y}$  (voir équation (4.19)).

$$\underbrace{\mathbf{Y}}_{N \times 1} = \begin{bmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_N \end{bmatrix} \xrightarrow{\text{devient}} \underbrace{\mathbf{Y}}_{(N \times 6) \times G} = \begin{bmatrix} D_{xx}^1 & D_{xx}^{1,g} & D_{xx}^{1,G} \\ D_{xy}^1 & D_{xy}^{1,g} & D_{xy}^{1,G} \\ D_{xz}^1 & D_{xz}^{1,g} & D_{xz}^{1,G} \\ D_{yy}^1 & D_{yy}^{1,g} & D_{yy}^{1,G} \\ D_{yz}^1 & D_{yz}^{1,g} & D_{yz}^{1,G} \\ D_{zz}^1 & D_{zz}^{1,g} & D_{zz}^{1,G} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ D_{xx}^N & D_{xx}^{N,g} & D_{xx}^{N,G} \\ D_{xy}^N & D_{xy}^{N,g} & D_{xy}^{N,G} \\ D_{xz}^N & D_{xz}^{N,g} & D_{xz}^{N,G} \\ D_{yy}^N & D_{yy}^{N,g} & D_{yy}^{N,G} \\ D_{yz}^N & D_{yz}^{N,g} & D_{yz}^{N,G} \\ D_{zz}^N & D_{zz}^{N,g} & D_{zz}^{N,G} \end{bmatrix} \quad (4.19)$$

Par la suite, cette méthode est identique à celle avec l'hypothèse d'hétéroscédasticité. De la même manière, les  $G p$ -valeurs sont combinées par la méthode [36]. Elle sera nommée Modèle Linéaire Général avec Voisinage pour les Tenseurs de Diffusion (*MLG-V-TD*) dans la suite du document.

# **CHAPITRE 5**

## **Variétés non linéaires**

### **5.1 Problématique des métriques euclidiennes**

### **5.2 Géométrie riemannienne**

#### **5.2.1 Principe**

#### **5.2.2 État de l'art des régressions sur cette variété**

#### **5.2.3 Méthode du "Multivariate General Linear Models"**

Description de la méthode

Test statistique

### **5.3 Géométrie log-euclidienne**

#### **5.3.1 Principe**

#### **5.3.2 Application dans le cadre GLM-DT**

## **CHAPITRE 5. Variétés non linéaires**

Géométrie log-euclidienne

---

# CHAPITRE 6

## Caractérisation des changements

Le Chapitre 4 présente des méthodes de détection de changements entre deux populations de tenseurs. Ces méthodes de comparaison de groupes permettent de détecter les régions pour lesquelles la forme des tenseurs de diffusion diffère significativement d'une population à l'autre, sans toutefois donner d'information sur la nature des changements observés. Ainsi, une méthode complémentaire est proposée, permettant de caractériser *a posteriori* les changements détectés en termes de modification de la Fraction d'Anisotropie (FA), Diffusion Moyenne (DM), Diffusion Radiale (DR) ou Diffusion Axiale (DA), afin de rendre l'interprétation des résultats plus aisée pour le Neurologue.

### 6.1 Post-traitement général

Les cartes de *p-valeurs* obtenues en sortie des méthodes de détection des changements sont dites « brutes », c'est-à-dire sans avoir subies de transformations quelconques pour améliorer les détections. Nous les appellerons par la suite « cartes primaires ». Il est possible d'appliquer, de manière systématique, des corrections statistiques et morphologiques à ces cartes. Le post-traitement général présenté dans cette section est effectué en deux étapes : une correction statistique des cartes de *p-valeurs* suivie d'une correction sur la topologie des détections. Après ces corrections, la carte de résultats est appelée « carte corrigée ».

#### 6.1.1 Correction statistique des cartes de p-valeurs

Positionnons-nous dans le cas de la comparaison de groupes en imagerie médicale. Nous avons  $N$  images-sujets comportant  $V$  voxels chacune. Le Modèle Linéaire Général va réduire pour chaque voxel les  $N$  informations en  $K$  régresseurs et le test statistique va mesurer l'effet d'un de ces régresseurs pour chaque voxel. En sortie, nous obtenons une carte de  $V$  *p-valeurs* (carte primaire de détection). Durant ce processus, le test d'hypothèse (4.14) est effectué  $V$  fois. Ces  $V$  tests sont indépendants et pour chacun le niveau de signification est nommé  $\alpha_{test}$ . Il correspond à la probabilité de rejeter l'hypothèse nulle  $\mathcal{H}_0$  alors qu'elle est vraie, ou encore à la probabilité de détecter un Faux Positif. Sur ces  $V$  tests, nous connaissons le nombre  $A$  de décisions acceptant l'hypothèse  $\mathcal{H}_0$  et le nombre  $R$  la rejettant ( $V = A + R$ ). Trois cas sont possibles :

- Sans aucune correction, un pourcentage  $\alpha_{test}$  des  $V$  voxels sont des Faux Positifs.

## CHAPITRE 6. Caractérisation des changements

### Post-traitement général

- Le premier type de correction sert à contrôler le nombre de Faux Positifs parmi les  $V$  voxels. C'est la méthode de Bonferroni [38] (ou encore en anglais *Family Wise Error Rate FWER*). Les  $V$  tests sont indépendants donc la probabilité d'accepter l'hypothèse nulle  $\mathcal{H}_0$  pour cette famille de test est :  $(1 - \alpha_{test})^V$ . Il en découle directement la probabilité de rejeter  $\mathcal{H}_0$  pour la famille de test :  $\alpha_{famille} = 1 - (1 - \alpha_{test})^V$ . Par exemple, si  $V = 100$  et  $\alpha_{test} = 0.05$  alors  $\alpha_{famille} = 0,00592$ . Pour une image classique du tenseur de diffusion avec une taille de 128, nous avons  $V = 671744$  voxels. Alors la probabilité  $\alpha_{famille}$  devient très petite, rendant la correction trop stricte.
- La deuxième méthode de correction va contrôler le nombre de Faux Positifs  $FPos$  parmi les  $R$  détections [39, 40] (en anglais *False Discovery Rate FDR*). Il définit un taux de Faux Positif  $taux_{FPos}$  et exprime le FDR comme l'espérance de ce taux devant être inférieur au niveau de signification  $\alpha_{test}$  :

$$taux_{FPos} = \begin{cases} \frac{FPos}{R} & : R > 0 \\ 0 & : sinon \end{cases} \quad (6.1)$$

$$FDR = E [taux_{FPos}] < \alpha_{test} \quad (6.2)$$

La procédure consiste à classer les  $R$  *p-valeurs* :  $p_1 \leq p_2 \leq \dots p_R$  par ordre croissant. Et à rejeter les  $k$  *p-valeurs* (parmi les  $R$ ) qui vérifient :

$$p_i \leq \frac{i}{V} \alpha_{test} \quad (6.3)$$

Avec cette correction, seuls  $\alpha_{test}$  voxels sur les  $R$  sont des fausses alarmes (Faux Positifs). Pour notre chaîne de traitements, nous avons choisi cette correction.

### 6.1.2 Composantes connexes

La correction statistique permet de contrôler le taux de Faux Positifs sur l'image entière mais ne fait aucune intervention par rapport à la morphologie des zones détectées. Physiquement, il est facile de comprendre que les detections de voxels isolés ou encore des agrégats de voxels de toutes petites tailles, ne sont pas représentatifs d'une lésion car elles sont, de manière générale, plus étendues sur la substance blanche. Par exemple, pour une image de résolution  $1.8.8.5mm^3$ , une détection isolée (1 seule voxel) correspondrait à une lésion d'environ  $12mm^3$ . Ces detections sont souvent attribuées à de Faux Positifs. Par la suite, il est préférable de ne conserver que les agrégats dont la taille est supérieure à celle fixée par l'utilisateur (voir FIGURE 6.1). Pour cela, nous utilisons la méthode des composantes connexes. Ce sont des opérateurs de morphologie mathématique qui servent, généralement, d'outils de filtrage et de segmentation.

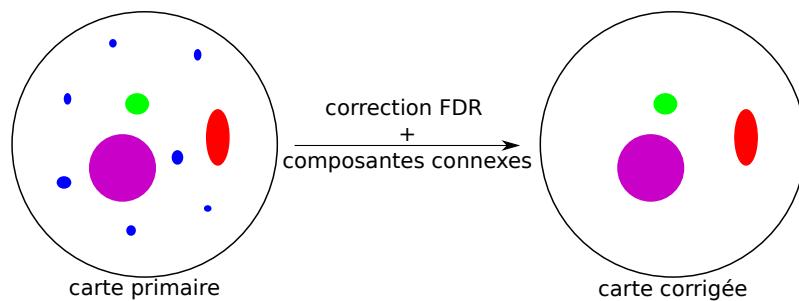


FIGURE 6.1 – Illustration du post-traitement général.

## 6.2 Caractérisation des zones détectées

Les méthodes de comparaison de groupes basées sur les tenseurs sont des extensions du Modèle Linéaire Général. Avec le test de Fisher introduit au Chapitre 4, une carte de *p-valeurs* est obtenue. Elle est ensuite corrigée par la méthode du False Discovery Rate (FDR), puis seuillée à un seuil de 5%. Cette approche permet d'identifier les régions atteintes par la pathologie, sans apporter d'information sur la nature et le sens des changements détectés. Cette section présente une méthode de post-traitement pour pallier à la problématique des méthodes de détection. Elle consiste à caractériser les détections obtenues avec les méthodes du Chapitre 4.

### 6.2.1 Description de la méthode de caractérisation

Les méthodes de comparaison de groupes permettent de prendre en compte toute l'information contenue dans les tenseurs sous différentes hypothèses (homoscédasticité et hétéroscédisticité). Pour chaque méthode, des régresseurs associés à chaque élément du tenseur, sont estimés au sens des moindres carrés. Ensuite, un test statistique de Fisher est utilisé pour tester la significativité des effets de ces régresseurs dans les modèles.

La première étape (voir FIGURE. 6.1) de la caractérisation des changements consiste à corriger les cartes de détection par la méthode du FDR, puis à étiqueter les composantes connexes de la carte des détections seuillée et à ne conserver que celles dont la taille est supérieure à un seuil fixé par l'utilisateur. Cette étape correspond aux opérations du post-traitement général.

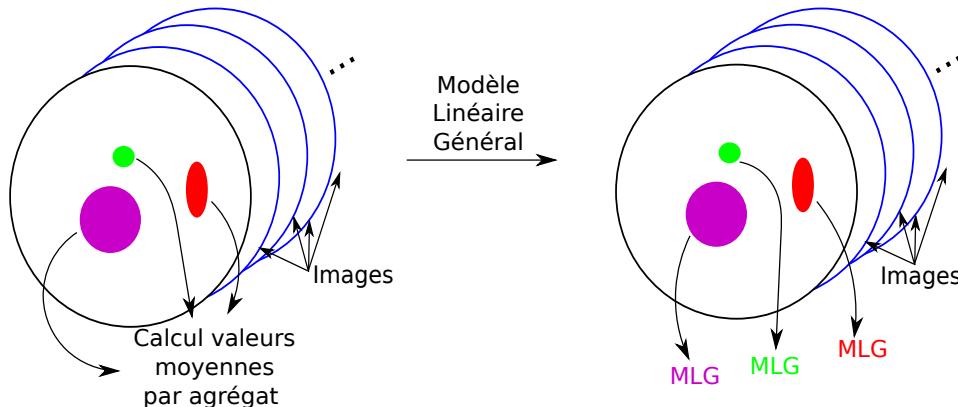


FIGURE 6.2 – Illustration de la deuxième étape de la caractérisation.

La deuxième étape (voir FIGURE. 6.2) consiste, sur chaque région et pour chaque sujet, à calculer les valeurs moyennes des différents indices scalaires (Fraction d'Anisotropie (FA), Diffusion Moyenne (DM), Diffusion Radiale (DR) et Diffusion Axiale (DA)) et à comparer indépendamment chacune de ces quantités grâce à un Modèle Linéaire Général, en utilisant les mêmes covariables que précédemment.

Un test de Student, ou encore T-test, est réalisé pour chaque agrégat, afin d'identifier le sens du changement détecté (voir FIGURE. 6.3). L'hypothèse nulle  $\mathcal{H}_0$  vérifie  $c^t \hat{B} = 0$  avec  $c \in \mathbb{R}^k$  le vecteur de contraste permettant de faire une combinaison linéaire des régresseurs  $\hat{B}$ .

$$t = \frac{c^t \hat{B}}{\sqrt{c^t \hat{\Sigma} c}} \sim T_{d=N-K} \quad (6.4)$$

Contrairement au test statistique utilisé (4.14) pour les méthodes de détection, il est alors possible de tester l'égalité entre deux régresseurs en mettant à 1 et -1 les contrastes associés aux

## CHAPITRE 6. Caractérisation des changements

### Caractérisation des zones détectées

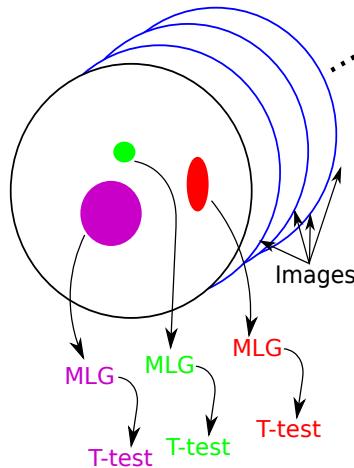


FIGURE 6.3 – Illustration de la troisième étape de la caractérisation.

deux régresseurs à l'étude et tous les autres contrastes à 0. Ou encore, nous pouvons tester si un régresseur n'a pas d'effet sur le modèle en mettant le constraste associé à 1 et les autres à 0 pour, par exemple, étudier la corrélation supposée entre un score clinique et les observations.

Il faut noter une différence par rapport au cadre statistique précédent. Dans le cas de ce test, pour la comparaison de groupes, il faut deux variables explicatives pour les deux groupes  $\{x_1, x_2\}$  afin d'estimer un régresseur représentant le premier groupe et un deuxième pour l'autre groupe.

#### 6.2.2 Format de présentation des résultats

La liste de ces régions est présentée au médecin en respectant l'ordre suivant dans les indices scalaire : DA :Diffusion Axiale , DR :Diffusion Radiale , DM :Diffusion Moyenne , FA :Fraction d'Anisotropie . Seules les régions ayant conduit à au moins un test significatif au seuil de 5% sont conservées. Cette liste précise le sens de modification du test à l'aide de deux symboles : (+) pour une augmentation et (-) pour une diminution, ainsi que le niveau de signification : (n.s.) pour un résultats non significatif. Un exemple fictif, correspondant au schéma de la FIGURE 6.3, est donné par le TABLEAU 6.1. Les trois agrégats violet, vert et rouge correspondent respectivement aux numéros 1, 2 et 3.

Agrégats	DA	DR	DM	FA
1	—	n.s.	—	—
2	n.s.	+	+	—
3	—	—	—	n.s.

TABLEAU 6.1 – Exemple de liste présentant les résultats de la caractérisation.

Dans la littérature [41], deux types de modification ont été reliés à des phénomènes biologiques provoqués par des pathologies dégénératives du système nerveux central chez l'homme :

- une diminution de la Diffusion Axiale peut représenter une modification axonale comme une réduction du diamètre de l'axone. Cela engendrera aussi une diminution de la Diffusion Moyenne et de la Fraction d'Anisotropie. Dans ce cas de figure, les changements détectés en Diffusion Radiale ne sont pas représentatifs de la modification et nous admettons qu'ils peuvent être  $-/+ /n.s.$ . La combinaison des symboles est :  $\{-, (-/+ /n.s.),$

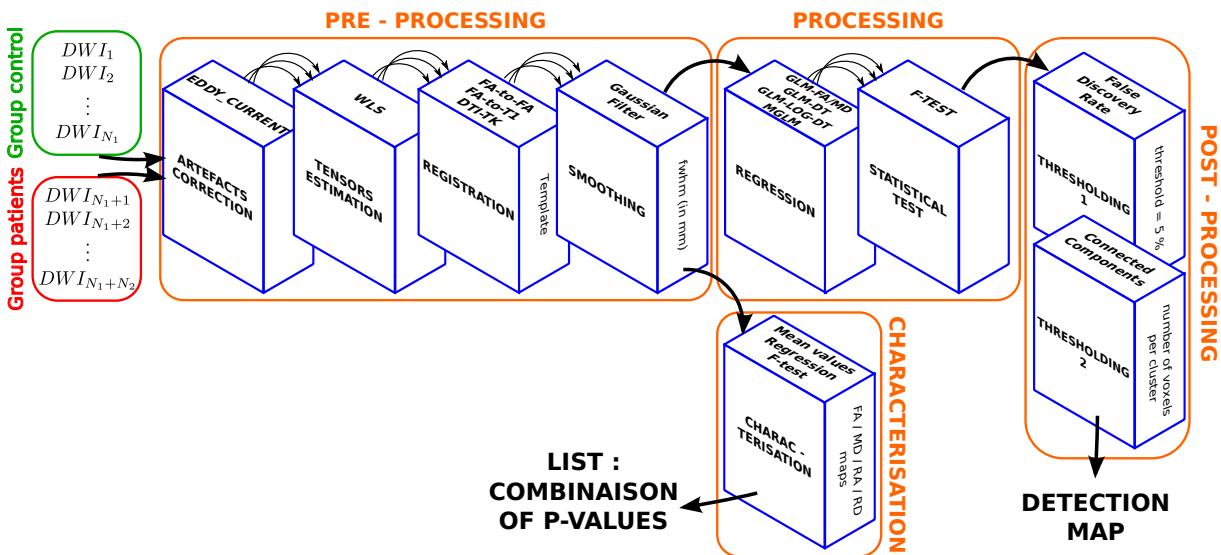
## CHAPITRE 6. Caractérisation des changements

### Caractérisation des zones détectées

$-,-\}$

- une augmentation de la Diffusion Radiale peut représenter une dégradation de la couche de myéline. Nous parlons alors de démyélinisation. Cela entraîne une augmentation de la Diffusion Moyenne et une diminution de la Fraction d'Anisotropie. Dans ce cas là, les modifications détectées pour l'indice scalaire Diffusion Axiale ne correspondent pas à des cas réels et les trois symboles  $-/+ /n.s.$  peuvent leur être attribués. La combinaison des symboles est :  $\{(-/+ /n.s.), +, +, -\}$

Certaines combinaisons de symboles, par exemple  $\{-,-,-, n.s.\}$  ou encore  $\{-,-,-,+ \}$ , représentent des modifications qui ne peuvent être associées avec des cas réels. Deux explications permettent de comprendre ces résultats. Tout d'abord, les changements détectés correspondent à une modification de l'orientation de la diffusion ce qui est impossible à détecter avec les valeurs scalaires. Ensuite, il est possible que plusieurs modifications différentes soient présentes dans l'agrégat et en faisant la moyenne des valeurs scalaires, les différents changements se compensent les uns aux autres.



## **CHAPITRE 6. Caractérisation des changements**

### Caractérisation des zones détectées

---

**PARTIE III**

---

**SIMULATIONS ET VALIDATIONS**



# CHAPITRE 7

## Cohortes de données utilisées

Dans ce chapitre, nous présentons les différentes cohortes d'images utilisées au cours de la thèse. Nous parlons d'une cohorte, ou encore de population, lorsque les sujets inclus ont reçu un diagnostic identique. Les images au sein d'une même population sont acquises sur le même IRM pour éviter d'accroître l'inter-variabilité des sujets. Au cours de la thèse, plusieurs cohortes sont étudiées. Dans un premier temps, nous utilisons des acquisitions IRM-DT de sujets sains pour lesquels différents types de lésions synthétiques sont introduites. Ces simulations sont effectuées dans le corps calleux, faisceau important de la substance blanche qui relie de manière unidirectionnelle les deux hémisphères du cerveau et par conséquent qui respecte l'hypothèse d'un modèle d'ordre 2 pour le tenseur de diffusion (voir Chapitre 1). Cette cohorte de données synthétiques est un cadre de simulation servant à la validation des méthodes de détection développées. La connaissance exacte des zones à détecter permet de quantifier et d'évaluer les résultats obtenus. Dans un deuxième temps, l'étude de cas cliniques réels permettent de tester la sensibilité de nos méthodes et de contribuer à la recherche en neurosciences.

### 7.1 Données synthétiques

Comme expliqué en introduction de ce chapitre, des données synthétiques sont générées à partir d'image IRM-DT de sujets sains. Cette base de sujets a été acquise au CHU de Haute-pierre en Alsace sur un scanner IRM Siemens (MAGNETOM Avanto) de 1.5 Tesla. La base comprend 22 sujets ayant entre autres une image pondérée en T1 et une série d'images pondérées en diffusion avec 30 direction de gradient associés à une b-valeur de  $1000 \text{ s/mm}^2$  et 2 images de base associées à une b-valeur de  $0 \text{ s/mm}^2$ . Pour les images de diffusion, la résolution spatiale est de  $1.8 \times 1.8 \times 3.5 \text{ mm}^3$  et les dimensions sont de  $128 \times 128 \times 41$ .

L'utilisation de données synthétiques peut s'expliquer en deux points. Premièrement, dans notre cadre d'étude, nous n'avons pas accès aux vérités terrain pour de la comparaison de groupe. Par conséquent, il est impossible d'évaluer quantitativement les différentes méthodes et de les comparer les unes aux autres. Les données synthétiques permettent cela car les lésions sont simulées dans une zone définie par un masque binaire choisi par l'utilisateur. C'est ce masque qui sert de véritable terrain. Deuxièmement, les lésions simulées sont cohérentes avec des cas réels [41] : par exemple, il a été montré que la diminution de la diffusion longitudinale peut correspondre à des modifications axonales telles que la diminution du calibre des axones et que l'augmentation de la diffusion radiale peut représenter une perte de myéline sur les gaines des axones (pour les détails struturelles des axones, il faut se référer au Chapitre 2).

### 7.1.1 Introduction de lésions au sein d'une population saine

Dans ce paragraphe, nous allons voir comment les lésions sont introduites dans des images tensorielles de sujets sains et comment une nouvelle population composée de « faux patients » est créée.

Le groupe de 22 sujets sains est séparé en deux : la première moitié (11 individus) est considérée comme le groupe contrôle de sujets sains alors que l'autre moitié (11 individus) représente le groupe de sujets atteints. Les 11 images « faux patients » du groupe atteint sont générées en modifiant la forme géométrique des tenseurs de diffusion à l'intérieur d'un masque définissant une zone particulière de la substance blanche choisie au-préalable par l'utilisateur. Dans notre cas, nous avons choisi une segmentation du corps calleux et nous avons restreint la région en ne conservant que les voxels ayant une valeur de fraction d'anisotropie supérieur à 0.3 ( $FA \geq 0.3$ ). Les valeurs propres de ces tenseurs de diffusion sont extraites et modifiées suivant le type de lésion souhaité. Un nouveau tenseur de diffusion est alors créé à partir des nouvelles valeurs propres.

Quatre types de lésions sont simulés en accord avec les recherches sur les modifications axonales causées par des pathologies neurodégénératives [41] : une augmentation de la diffusion moyenne, une augmentation de la diffusion radiale, une diminution de la diffusion longitudinale et enfin une modification de l'orientation de la diffusion (voir TABLEAU 7.1). Le dernier type de lésions est plus un exemple que la mise en place d'un cas réel. Une réelle modification de la diffusion principale impliquerait une déviation globale du faisceau de la substance blanche.

Type de modifications	Modifications sur le tenseur
Augmentation de la diffusion moyenne	$\lambda'_i = (1 + \alpha)\lambda_i$ , avec $i = 1, 2, 3$
Augmentation de la diffusion radiale	$\lambda'_i = \lambda_i + \alpha \frac{\lambda_1 - \lambda_i}{2}$ , avec $i = 2, 3$
Diminution de la diffusion longitudinale	$\lambda'_1 = \lambda_1 - \alpha(\lambda_1 - \lambda_2)$
Modification de l'orientation de la diffusion	$D' = RDR^t$ , avec $R$ la matrice de rotation

TABLEAU 7.1 – Equations pour simuler les 4 types de lésions ([42] pour les détails).  $\lambda_i$  correspond à la  $i^{\text{ème}}$  valeur propre du tenseur de diffusion triée par ordre décroissant ( $\lambda_1$  représente la valeur propre associée à la direction principale)

Un paramètre  $\alpha$  permet de contrôler l'amplitude des lésions simulées, comme le montre le TABLEAU 7.1 et la FIGURE 7.1. Nous faisons varier ce paramètre de 0 à 0.9 par pas de 0.05 et nous générerons un groupe de « faux patients » pour chaque valeur  $\alpha$ . Ce système nous permet d'avoir un large éventail de lésion et ainsi de valider nos méthodes sur des lésions de petite amplitude à des lésions beaucoup plus importantes. À la fin, notre base de données simulées est composée de  $4 \times 19 = 76$  groupes de 11 images.

### 7.1.2 Cadre de validation : les courbes COR

Pour évaluer les résultats des différentes méthodes, nous avons utilisé les informations fournies par l'analyse des courbes COR [43] ou en anglais, *Receiver Operating Characteristics (ROC) curves*. Cette méthode de classification permet de comparer des cartes statistiques avec

## CHAPITRE 7. Cohortes de données utilisées

### Cas cliniques

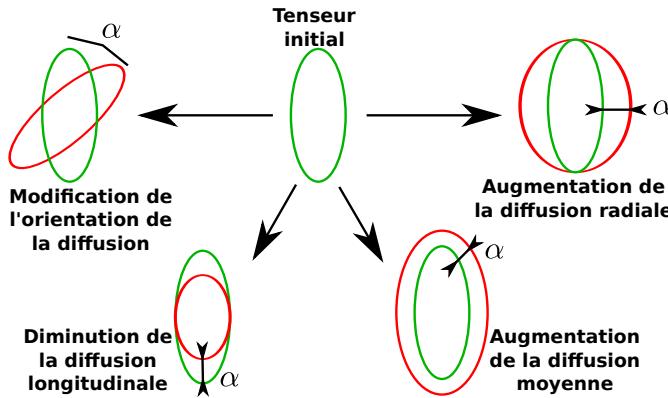


FIGURE 7.1 – Représentation des quatre types de lésions simulées. Les tenseurs vert et rouge représentent respectivement le tenseur initial et le tenseur modifié.

la vérité terrain correspondante pour une large gamme de seuils statistiques. Elle consiste à tracer, dans l'espace COR et pour un seuil statistique donné, le taux de vrais positifs (ou sensibilité) en fonction du taux de faux positifs (ou  $1 -$  spécificité) pour. Les définitions des différentes quantités  $VPos$ ,  $FPos$ ,  $VNeg$  et  $FNeg$  sont introduites au Chapitre 4.

$$\text{taux vrais positifs} = \frac{VPos}{VPos + FPos} \quad (7.1)$$

$$\text{taux faux positifs} = \frac{VNeg}{Vneg + FNeg} \quad (7.2)$$

À cause de la bi-dimensionnalité des courbes COR, l'évaluation globale d'une méthode peut s'avérer assez complexe. Afin de la simplifier, une information unique, sous forme d'un scalaire, est extraite de ces courbes. Elle est obtenue en calculant l'aire sous la courbe COR, en anglais *area under the curve (AUC)*. Une valeur d'AUC de 50% corresponds à une détection aléatoire alors qu'une AUC de 100% représente une détection parfaite.

Pour l'évaluation des performances de nos méthodes sur données synthétiques, nous avons tracé les valeurs d'AUC en fonction de l'amplitude de la lésion simulée  $\alpha$ , et cela pour chaque type de lésions. De cette façon, nous pouvons regarder les performances de chaque méthode autant pour des changements de diffusion importants que pour des modifications mineures.

Il est aussi important de remarquer que ce cadre de validation reste valable quelque soit la distribution statistique des cartes de scores obtenues en sortie du test statistique présenté en (4.14). En effet, les courbes ROC ont la propriété d'être insensible au changement de distribution des tests statistiques. Ainsi, lorsque nous comparons les méthodes de détection utilisant des métriques différentes (voir Chapitre 3-Problématiques), cette propriété se révèle très intéressante et permet de conserver le même cadre de validation.

Ce cadre de validation est rendu possible pour les données synthétiques car nous disposons de la vérité terrain. Pour les études de cas cliniques, l'utilisation des courbes COR s'avère impossible et nous demandons alors l'expertise d'un neurologue pour analyser les résultats obtenus.

## 7.2 Cas cliniques

Au cours de la thèse, deux cas cliniques ont été étudiés. Il s'agit de pathologies neuro-dégénératives du système nerveux central chez l'homme :

## CHAPITRE 7. Cohortes de données utilisées

### Cas cliniques

---

- la Neuromyélite Optique (NMO),
- la Démence à corps de Lewy, ou en agnlais *Dementia in Lewy Bodies (DLB)*.

#### 7.2.1 Neuromyélite Optique (NMO)

##### Pathologie

La Neuromyélite Optique (NMO) est une maladie inflammatoire qui affecte principalement le faisceau cortico-spinal et les nerfs optiques. Plusieurs études ont démontré des altérations dans la substance blanche de régions telles que le corps calleux, le lobe occipital et le faisceau cortico-spinal [44]. Ces lésions peuvent être associées à des troubles cliniques cognitifs, visuels et moteurs.

##### Données d'imagerie

La cohorte de NMO est composé de 34 patients ayant un âge moyen de 45 ans ( $\pm 11$  ans). Elle a été acquise sur le même IMR que la base de sujets sains, à Hauteville, avec un scanner IRM SIEMENS de 1.5 Tesla. Les dimensions des images sont  $128 \times 128 \times 41$  et la résolution spatiale est de  $1.8 \times 1.8 \times 3.5 \text{ mm}^3$ . La série d'images pondérées en diffusion se présente avec 30 direction de gradient associés à une b-valeur de  $1000 \text{ s/mm}^2$  et 2 images de base associées à une b-valeur de  $0 \text{ s/mm}^2$ . Pour les études effectuées sur cette cohorte, la base de sujets sains est utilisées comme groupe contrôle. Cela est possible car les images ont été acquises sur le même scanner IRM.

#### 7.2.2 Démence à corps de Lewy (DLB)

##### Pathologie

Cette pathologie est étudiée [45]

définir le terme prodromal

##### Données d'imagerie

Les données d'imagerie du protocole « Alpha Lewy MA » ont été acquises sur un scanner IRM SIEMENS de 3 Tesla avec une séquence de diffusion composée de 30 gradients de diffusion d'une b-valeur de  $1000 \text{ s/mm}^2$  et de une image de base avec une b-valeur de  $0 \text{ s/mm}^2$ . Les dimensions des images sont de  $96 \times 96 \times 65$  et la résolution spatiale est de  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ .

Les sujets de cette base ont été classés en **5 groupes** d'après les critères suivants :

- aucun trouble cognitif : **Groupe Témoins**
- critères de McKeith *et al.* [46] : **Groupe DLB prodromal et Groupe DLB dément**
- critères de Dubois *et al.* [47] : **Groupe MA prodromal et Groupe MA dément**

Le comité d'éthique de Protections des Personne Est IV de Strasbourg a approuvé cette étude et les sujets inclus ont donné leur consentement par écrit.

#### 7.2.3 Cadre de validation

##### Expertise médicale

##### Coefficient DICE

# CHAPITRE 8

## Évaluation de la méthode GLM-DT dans un cadre statistique Euclidien

Dans ce chapitre, nous allons exposer tous les résultats obtenus, dans le cadre statistique Euclidien, afin d'évaluer la méthode de détection basée sur les tenseurs développée au cours de la thèse *GLM-DT*. L'évaluation est composée de trois points principaux. Tous d'abord, nous allons regarder si l'utilisation du tenseur complet peut être une plus-value par rapport aux méthodes classiques basées sur les indices scalaires *GLM-FA* et *GLM-MD* pour les différents types de lésions simulés. Ces résultats seront discutés en fonction des études déjà menées dans la littérature. Ensuite, nous nous intéresserons à savoir si l'utilisation d'informations supplémentaires peut améliorer les performances de la méthode *GLM-DT*.

### 8.1 Méthodes basées sur les indices scalaires vs méthode GLM-DT

#### 8.1.1 Résultats sur données synthétiques

La FIGURE. 8.1 présente que seule la méthode basée tenseur *GLM-DT* est capable de détecter les 4 types de lésions. En effet, les méthodes basées sur les indices scalaires *GLM-FA* et *GLM-MD* échouent toutes les deux à détecter une modification de l'orientation de la diffusion. Nous remarquons que les méthodes *GLM-MD* et *GLM-DT* montrent des performances très similaires pour les trois premiers types de lésions et que *GLM-FA* est supérieure aux deux autres méthodes pour détecter une augmentation de la diffusion radiale. En ce qui concerne la modification d'orientation de la diffusion, les méthodes *GLM-FA* et *GLM-MD* présentent des résultats supérieurs à 50% ce qui peut paraître incohérent puisque un changement d'orientation de diffusion n'influe pas sur la géométrie des tenseurs. Ce comportement peut être expliquer par les pré-traitements appliqués aux images et notamment l'étape de filtrage : un filtre gaussien va moyennner les tenseurs modifiés avec un voisinage composé de tenseurs non-modifiés ce qui produit des tenseurs de formes différentes, et par conséquent, provoque des changements des valeurs de FA et de MD bien qu'ils n'est pas été simulés.

Pour conclure, nous pouvons dire que la méthode *GLM-DT* semble être le meilleur compromis pour détecter tous les types de changements, bien qu'elle ne surpassé pas clairement les deux autres méthodes pour chaque type de lésion.

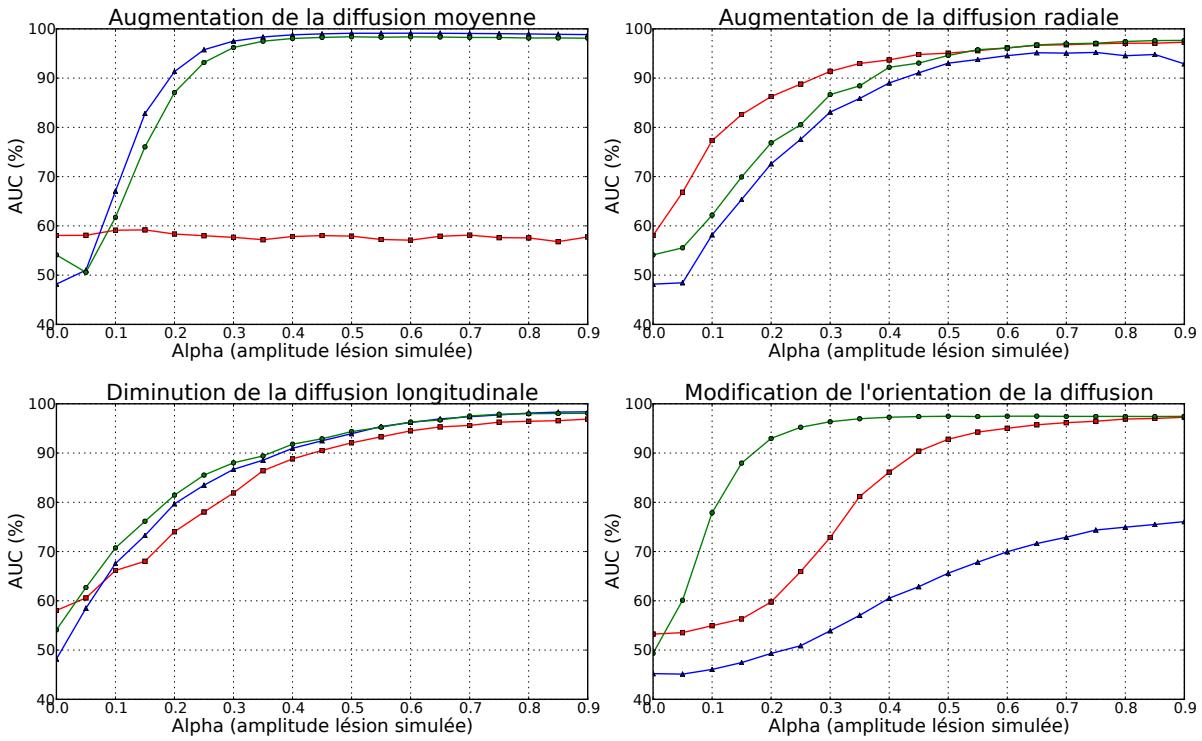


FIGURE 8.1 – Comparaison entre les méthodes basées sur les indices scalaires (■ = GLM-FA, ▲ = GLM-MD) et la méthode basée sur les tenseurs avec une métrique Euclidienne (● = GLM-DT).

### 8.1.2 Discussion

Une étude [48] précédente a comparé des méthodes de compraison de groupes en ITD basées sur les indices scalaires avec certaines basées sur les tenseurs. Dans cette étude, les auteurs ont considéré des métriques Euclidiennes et des métriques Log-Euclidiennes. La différence principale de cette étude avec la notre est que les auteurs [48] n'ont pas inclus de covariables telles que l'âge ou le genre dans leur analyse statistique. De plus, ils n'ont pas pu inclure une comparaison avec des métriques Riemanienne telle que celle de [27] car aucune n'était disponible en libre accès. Ce qui est intéressant est que .

The comparison between FA-based and tensor-based methods was also conducted on both simulated and real data. The evaluation on simulated data highlights unsurprisingly that tensor-based methods are the only ones that are able to detect modification of diffusion orientation. The conclusion concerning the detection of FA alterations is more mitigated, since the FA-based approach slightly outperforms the tensor-based method relying on the Hoteling's  $T^2$  test, but exhibits a lower statistical power than the tensor-based method relying on multivariate permutation test. Our results are consistent with this paper since we also conclude that the tensor-based method is the only one that can efficiently detect every kinds of changes, although it can perform slightly worse than scalar-based methods for some particular changes (e.g. FA-based method is the best performer to detect an augmentation of radial diffusion and MD-based method is the best performer to detect an augmentation of mean diffusion). Their conclusions on a cohort of patients with a history of migraine is also mitigated since both FA-based and tensor-based methods can detect a cluster into the bank of the postcentral gyrus, but with a slightly greater spatial extent for the tensor-based method. This may be probably explained by a gain in statistical power allowed by the permutation test.

## CHAPITRE 8. Évaluation de la méthode GLM-DT dans un cadre statistique Euclidien

### Méthodes multi-informations vs méthode GLM-DT

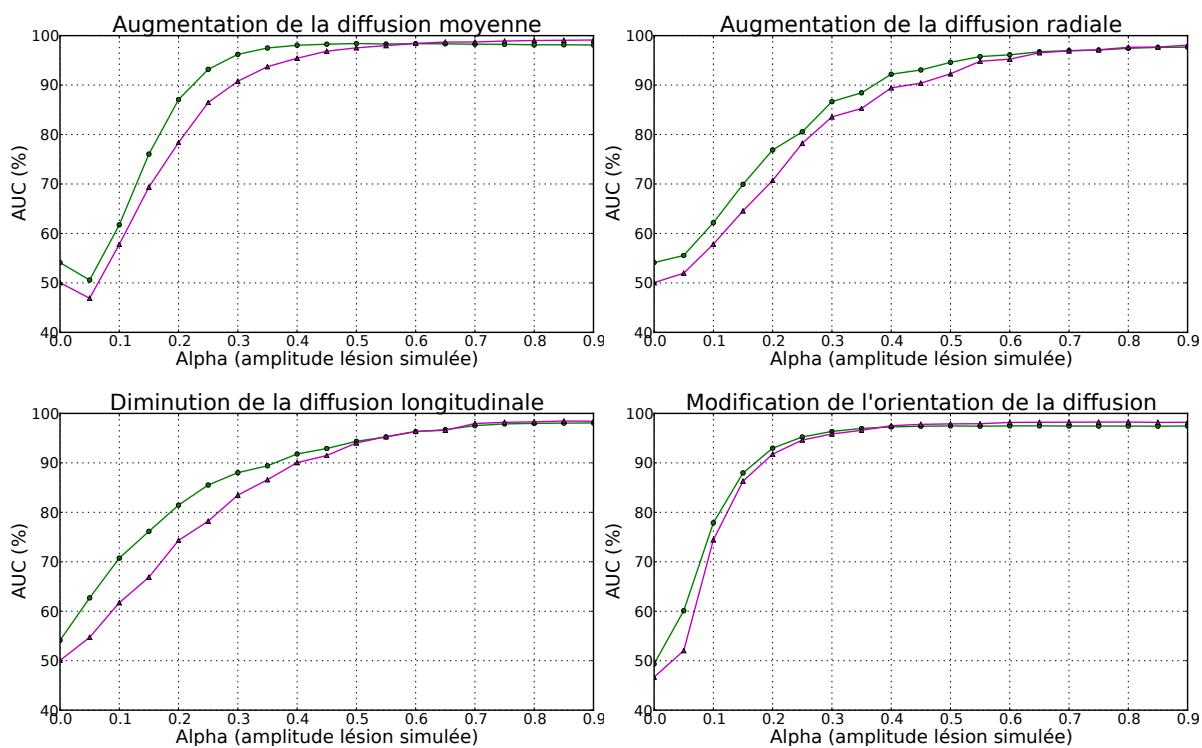


FIGURE 8.2 – Comparaison des méthodes basées sur les tenseurs dans un cadre Euclidien avec une hypothèse d’homoscédasticité sur les résidus (● = GLM-DT) et une hypothèse d’hétéroscé-  
dasticité (■ = GLM-DT-H).

At the sight of our conclusions and the ones obtained by Whitcher *et al.* [48], we can give the following recommendation to help the reader to choose between conducting a group study using either a scalar-based or a tensor-based method. If one has a strong *a priori* about the kind of changes to detect (*e.g.* a modification of the mean diffusivity), it is preferable to resort to the scalar-based approach on the appropriate scalar images (*e.g.* MD). This would be easier to implement and may lead to better performance. If one has no prior on the expected changes, it would be preferable to use the tensor-based approach rather than performing several scalar-based analysis on different indices. By this way, it avoids the problem of multiple comparison (as compared to perform several tests on different indices) and lead to a unique detection map. Nonetheless, using a tensor-based method would necessarily require a characterization step (section Chapitre 6) in order to help the physician or the neuroscientist in their interpretation. Finally, one of the main added value of the tensor-based method is its ability to detect the modifications of diffusion orientation. However, this may be of limited interest in the context of voxelwise group comparison since most pathologies do not cause modifications of diffusion orientation in a consistent area across a population. Modifications of orientation are generally observed in the vicinity of multiple sclerosis lesions or glioma and are generally related to the effect of oedema. Consequently, this property may be more interesting for the follow-up of a given patient [11] than for group studies.

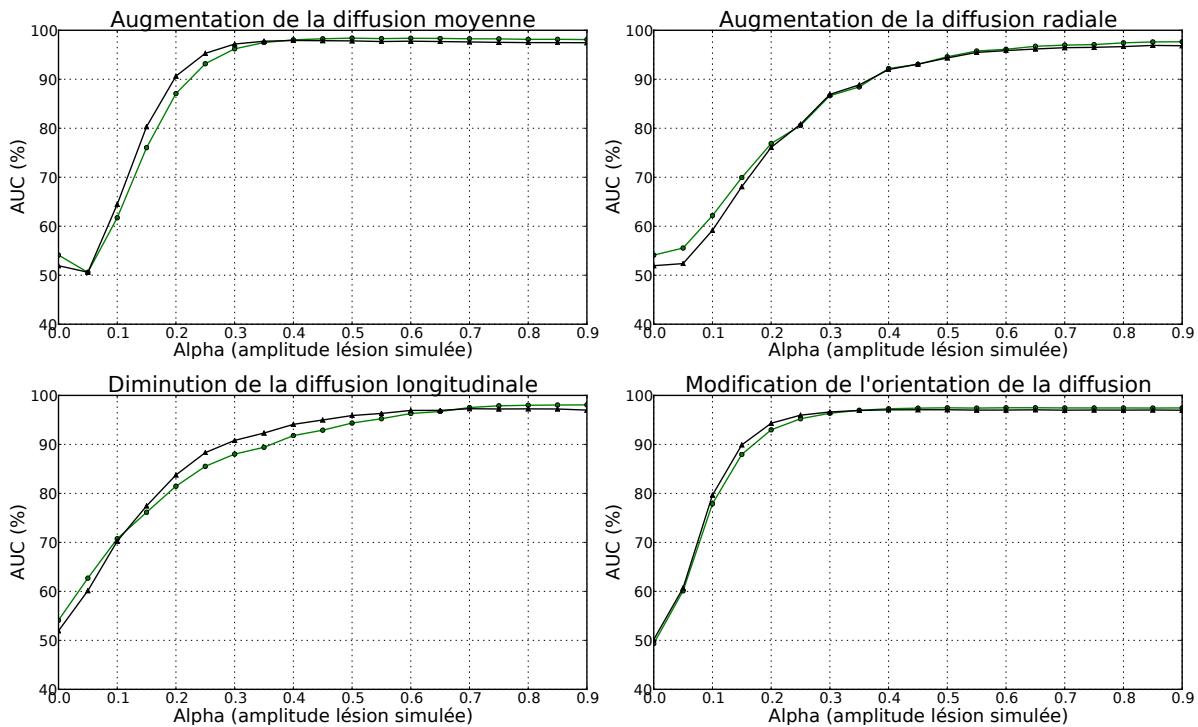


FIGURE 8.3 – Comparaison dans un cadre Euclidien entre la méthode basée sur les tenseurs (● = GLM-DT) et une méthode basée sur les tenseurs utilisant des informations multi-échelle (■ = GLM-DT-fusion).

## 8.2 Méthodes multi-informations vs méthode GLM-DT

### 8.2.1 Informations d'hétéroscédasticité

### 8.2.2 Informations multi-échelles

## 8.3 Validation de la méthode de caractérisation

Le TABLEAU 8.1 présente les résultats de la méthode caractérisation appliquée à trois groupes de données simulées :  $\alpha = 0.2$ ,  $\alpha = 0.5$ ,  $\alpha = 0.9$ . Pour chaque type de lésion et chaque amplitude, la liste des informations statistiques est affichée pour tous les agrégats détectés. Par exemple, il y a 2 agrégats détectés par la méthode *GLM-DT* pour une simulation d'augmentation de diffusion moyenne avec une amplitude de  $\alpha = 0.2$ . Seuls les agrégats qui recouvrent d'au moins 1 voxel la vérité terrain (Vrais Positifs), sont présentés dans le TABLEAU 8.1.

Les résultats montrent que chaque lésions simulées est correctement caractérisée par la méthode (d'après le tableau d'interprétation géométrique donné en). Il y a une exception pour l'augmentation de la diffusion moyenne avec une amplitude de  $\alpha = 0.2$  où le second agrégat est classé comme une augmentation de la diffusion radiale.

## CHAPITRE 8. Évaluation de la méthode GLM-DT dans un cadre statistique Euclidien

### Validation de la méthode de caractérisation

---

<b>Lésion simulée</b>	$\alpha$		0.2		0.5		0.9	
	MD	FA	MD	FA	MD	FA	MD	FA
augmentation de la diffusion moyenne	+	n.s.	+	n.s.	+	n.s.	+	n.s.
	+	-						
augmentation de la diffusion radiale	+	-	+	-	+	-	+	-
	+	-	+	-	+	-	+	-
diminution de la diffusion longitudinale	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-						
modification de l'orientation de la diffusion	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	n.s.	n.s.						

TABLEAU 8.1 – Résultats de la méthode de caractérisation pour la méthode *GLM-DT* (seuil statistique  $p_{FDR} = 0.05$  et seuil  $N_c = 10$ ). (Légende : + = augmentation significative, - = diminution significative, n.s. = non significatif)

## **CHAPITRE 8. Évaluation de la méthode GLM-DT dans un cadre statistique Euclidien**

Validation de la méthode de caractérisation

---

# CHAPITRE 9

## Influence du cadre statistique sur des méthodes basées tenseurs

### 9.1 Évaluation de la variété géométrique utilisée

La FIGURE. 9.1 présente les différents résultats obtenus pour la comparaison entre les métriques des variétés Euclidienne, Log-Euclidienne et Riemannienne. D'une part, ils mettent en évidence que les performances de ces méthodes varient suivant le type de lésion simulée. La méthode *GLM-DT* surpassé les deux autres pour détecter une diminution de la diffusion longitudinale. D'autre part, les méthodes *GLM-LOG-DT* et *MGLM-DT* montrent des résultats légèrement supérieurs pour détecter des lésions produits par une augmentation de la diffusion radiale. Il faut aussi noter que ces trois méthodes présentent des performances similaires pour la détection des deux autres types de lésions (une modification de l'orientation de la diffusion et une augmentation de la diffusion moyenne). Enfin, nous remarquons que les méthodes utilisant des métriques Log-Euclidienne et Riemannienne mènent à des résultats particulièrement similaires.

### 9.2 Discussion

In the literature, a few works have already evaluated the impact of the Euclidean, Log-Euclidean and affine invariant-Riemannian metrics for various images processing problems [10, 15] but there is still no consensus on the most appropriate manifold for handling diffusion tensors, especially in the context of group comparison. Some papers prone the use of Log-Euclidean or Riemannian metrics for conducting DT-MRI group comparison [23, 24, 25, 27]. Some other papers claim that these metrics are not superior [48] or even inferior [15] to the Euclidean one. In their comparison between Euclidean and Log-Euclidean metrics, Whitcher *et al* [48] conclude that there is no reason to prefer the log-Euclidean distance and that applying matrix logarithms to diffusion tensors tends to reduce the group difference observed in Euclidean space. Moreover, both theoretic analysis and experimental results reported in [15] support that the Euclidean metric is more appropriate than an affine-invariant metric for the analysis of diffusion coefficients and tensors.

Our experimental results on simulated lesions highlight that all metrics can efficiently detect every kind of lesions, with performance varying for each framework according to the kind of simulated change. The results on the real database confirm the good ability of the three metrics to detect the regions involved in the NMO, without exhibiting any significant difference between the detection maps. Regarding the computational burden (TABLEAU. 9.1), the typical

## CHAPITRE 9. Influence du cadre statistique sur des méthodes basées tenseurs

### Discussion

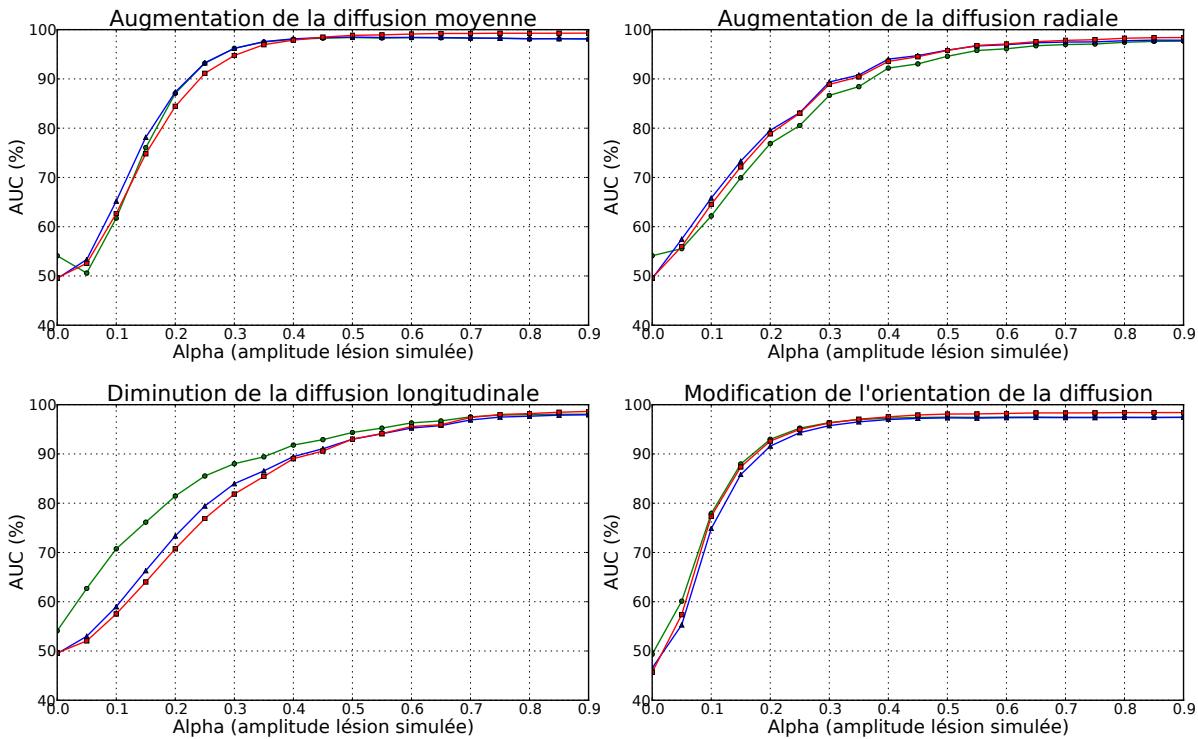


FIGURE 9.1 – Influence de la variété géométrique ( $\bullet$  = GLM-DT,  $\blacktriangle$  = GLM-LOG-DT,  $\blacksquare$  = MGLM-DT).

computation time for conducting the statistical analysis of the NMO database on a standard workstation is about 2 min for the Euclidean and Log-Euclidean approaches as compared to about 80 hours for the Riemannian framework. This time gap may probably be reduced by optimizing the implementation of the Riemannian framework<sup>1</sup>, for instance by rewriting the MATLAB code in C++ language. But in any case, the Riemannian framework would still be much more computationally intensive than the Euclidean and Log-Euclidean approaches.

Méthodes	Temps d'exécution (s)
GLM-FA	135
GLM-MD	135
GLM-DT	135
GLM-LOG-DT	148
MGLM-DT	253392

TABLEAU 9.1 – Temps d'exécution en s pour les analyses statistiques de la base NMO.

In conclusion, this study suggests that, despite the mathematical elegance offered by the Riemannian framework, its superiority on both simulated and real clinical data could not be demonstrated compared to the Euclidean and Log-Euclidean frameworks. For a similar performance, these two latter methods present the advantage to be easily implementable and computationally effective. This conclusion is of course limited to the scope of the present application.

1. [https://www.nitrc.org/projects/riem\\_mglm](https://www.nitrc.org/projects/riem_mglm)

# **CHAPITRE 10**

## **Influence des pré-traitements pour une comparaison de groupes**

**10.1 Recalage**

**10.2 Filtrage**

## **CHAPITRE 10. Influence des pré-traitements pour une comparaison de groupes**

### Filtrage

---

# CHAPITRE 11

## Contributions aux neurosciences

### 11.1 Sur la base de patients atteints de NMO

#### 11.1.1 Résultats des méthodes linéaires

#### 11.1.2 Résultats des deux variétés géométriques

#### 11.1.3 Caractérisation

La méthode de caractérisation est appliquée sur les cartes de détection obtenues avec la méthode *GLM-DT*. Au préalable, ces cartes dites « primaires » sont corrigées par un FDR avec une seuil de  $p_{FDR} = 0.05$  et une technique de composantes connexes termine d'éliminer les détections résiduelles en ne conservant que les agrégats de taille supérieure à  $N_c = 10$ . Cette caractérisation appliquée à la carte primaire de la comparaison de sujets NMO vs sujets sains, conduit à détecter 19 agrégats localisés sur 8 régions anatomiques différentes.

Le TABLEAU. 11.1 présente la liste de tous ces agrégats avec comme information :

- la région anatomique où se situe l'agrégat avec en information supplémentaire le côté,
- le (ou les) faisceau de la substance blanche touché,
- le signe du changement détecté :
  - un « + » lorsqu'il s'agit d'un augmentation chez les sujets atteints par rapport aux sujets sains,
  - un « - » dans le cas d'une diminution chez les sujets atteints par rapport aux sujets sains,
  - une abbréviation « n.s. » lorsque l'agrégat n'est pas significatif pour l'indice scalaire étudié.

### 11.2 Sur la base de patients atteints de DLB

#### 11.2.1 Comparaison de patients au stade prodromal avec des témoins

#### 11.2.2 Étude sur les hallucinations dans le maladie à corps de Lewy

## CHAPITRE 11. Contributions aux neurosciences

Sur la base de patients atteints de DLB

---

Localisation		Faisceau impacté	MD	FA
Lobe occipital	d.	optic radiation faisceau long. inf. corps calleux (splenium)	+	n.s.
	g.	optic radiation corps calleux (splenium)	+	n.s.
	g.	optic radiation inf. long. fasciculus corps calleux (splenium)	+	n.s.
	d.	inf. fronto-occipital fasciculus	+	n.s.
	d.		n.s.	n.s.
Hippocampe	g.		+	n.s.
Corps calleux	d.	corps calleux (body)	+	n.s.
Lobe pariétal	d.	faisceau long. sup.	+	-
Lobe frontal	g.	corps calleux (genu) inf. fronto-occipital	-	-
	d.	inf. fronto-occipital	n.s.	n.s.
	g.	corps calleux (genu)	-	+
Capsule interne	d.	inf. fronto-occipital dentate-rubro-thalamo cortical	n.s.	n.s.
	d.	faisceau cortico-spinal	-	n.s.
Lobe temporal	d.	faisceau arcqué	n.s.	n.s.
	d.	faisceau long. inf.	-	n.s.
Cervelet	d.		-	n.s.
	g.		n.s.	n.s.
	g.		n.s.	n.s.
	d.		n.s.	n.s.

TABLEAU 11.1 – Résultats ( $p_{\text{corrégées}} < 0.05$ ) de la caractérisation pour la méthode *GLM-DT* (seuil statistique  $p_{\text{FDR}} = 0.05$  et seuil  $N_c = 10$ ). (Légende : + = augmentation significative, - = diminution significative, n.s. = non significatif, d. = droite, l. = gauche, inf. = inférieur, sup. = supérieur, long. = longitudinale)

## CHAPITRE 11. Contributions aux neurosciences

Sur la base de patients atteints de DLB

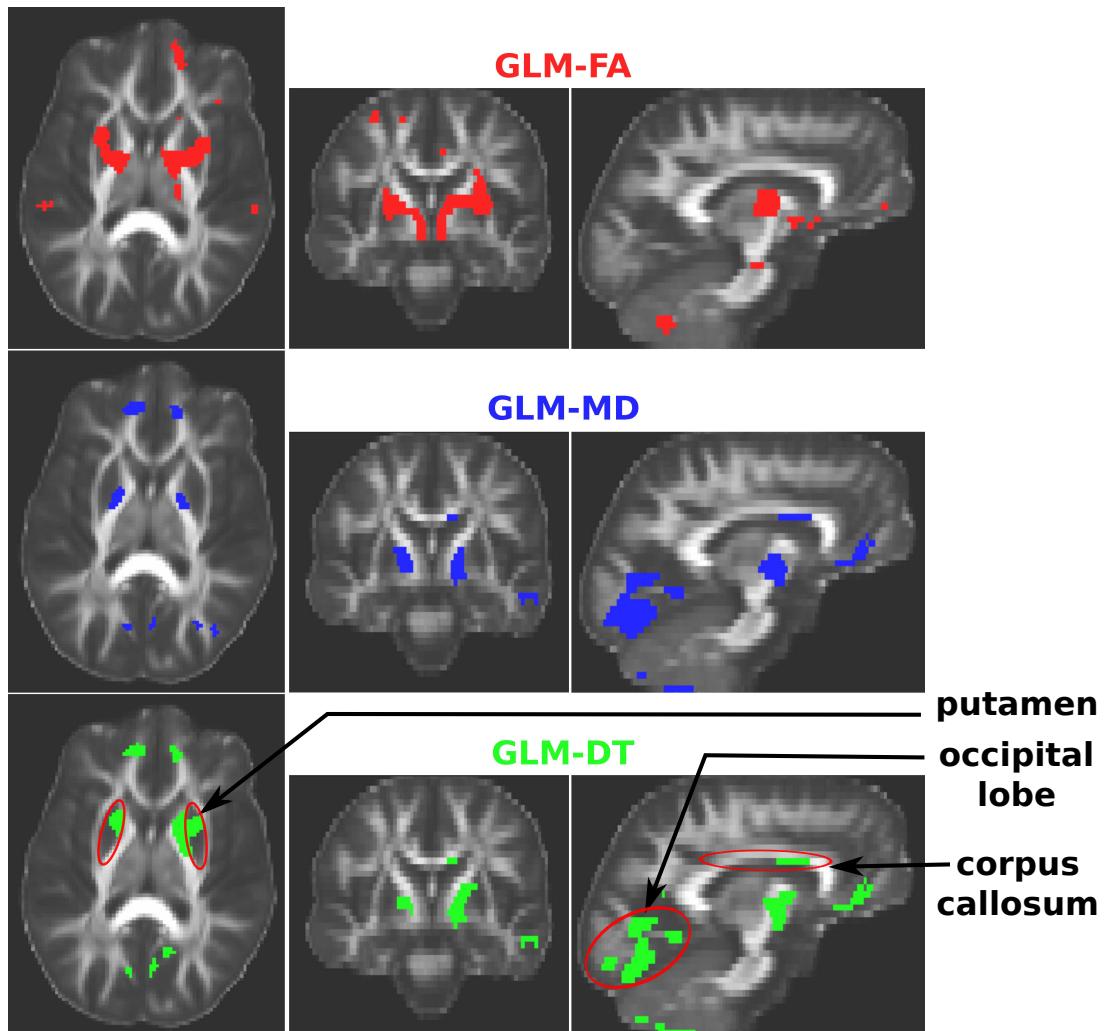


FIGURE 11.1 – Comparaison entre les méthodes basées sur les indices scalaires (*GLM-FA* and *GLM-MD*) et la méthode basée sur les tenseurs avec une métrique Euclidienne (*GLM-DT*). Les cartes statistiques sont seuillées de telle façon que seuls 5% des voxels les plus significatifs dans le masque de la substance blanche sont retenus. La méthode des composantes connexes élimine les agrégats de taille inférieure à  $N_c = 10$  voxels.

## CHAPITRE 11. Contributions aux neurosciences

Sur la base de patients atteints de DLB

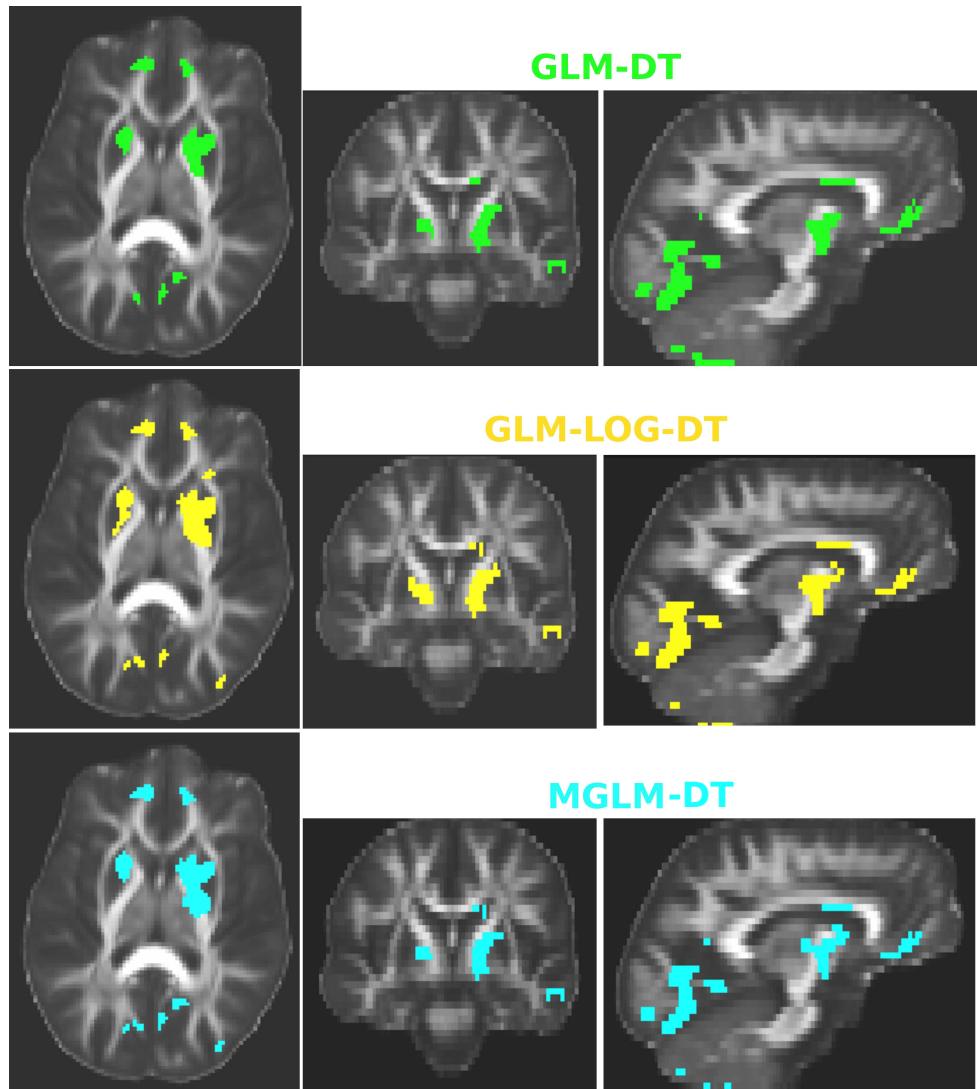


FIGURE 11.2 – Influence sur les méthodes basées tenseur de la métrique utilisée pour la comparaison de groupe entre les patients atteints de la NMO et les sujets contrôles. Les cartes statistiques sont seuillées de telle façon que seuls 5% des voxels les plus significatifs dans le masque de la substance blanche sont retenus. La méthode des composantes connexes élimine les agrégats de taille inférieure à  $N_c = 10$  voxels.

**PARTIE IV**

**CONCLUSION**



## **BIBLIOGRAPHY**



# Bibliographie

- [1] P. Basser, J. Mattiello, and D. LeBihan, “Mr diffusion tensor spectroscopy and imaging,” *Biophysical Journal*, vol. 66, no. 1, pp. 259–267, 1994.
- [2] A. Barmpoutis, B. Vemuri, D. Howland, and J. Forder, “Regularized positive-definite fourth order tensor field estimation from dw-mri,” *NeuroImage*, vol. 45, no. 1 Suppl, pp. S153–S162, 2009.
- [3] E. Stejskal and J. Tanner, “Spin Diffusion Measurements : Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 42, pp. 288–292, 1965.
- [4] M. Descoteaux, E. Angelino, S. Fitzgibbons, and R. Deriche, “Regularized, fast, and robust analytical q-ball imaging,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 58, no. 3, pp. 497–510, 2007.
- [5] H. Boisgontier, *Détection automatique de changements en IRM de diffusion : application à la sclérose en plaques*. PhD thesis, Université de Strasbourg, Juillet 2010.
- [6] A. Grigis, *Approches statistiques pour la détection de changements en IRM de diffusion. Application au suivi longitudinal de pathologies neuro-dégénératives*. PhD thesis, Université de Strasbourg, 2012.
- [7] A. Barmpoutis and B. Vemuri, “A unified framework for estimation diffusion tensors of any order with symmetric positive-definite constraints,” in *Proceedings of International Symposium on Biomedical Imaging : From nano to macro*, pp. 1385–1388, 2010.
- [8] X. Pennec, P. Fillard, and N. Ayache, “A riemannian framework for tensor computing,” *International Journal of Computer Vision*, vol. 66, no. 1, pp. 41–66, 2006.
- [9] T. Fletcher and S. Joshi, “Riemannian geometry for the statistical analysis,” *Signal Processing*, vol. 87, pp. 250–262, June 2007.
- [10] V. Arsigny, P. Fillard, X. Pennec, and N. Ayache, “Log-euclidean metrics for fast and simple calculus on diffusion tensors,” in *Magnetic Resonance in Medicine*, 2006.
- [11] A. Grigis, V. Noblet, F. Heitz, F. Blanc, J. De Sèze, S. Kremer, L. Rumbach, and J.-P. Armsbach, “Longitudinal change detection in diffusion MRI using multivariate statistical testing on tensors,” *NeuroImage*, vol. 60, pp. 2206–2221, 2012.
- [12] X. Pennec, “Probabilities and statistics on riemannian manifolds : Basic tools for geometric measurements,” in *Proc. of Nonlinear Signal and Image Processing (NSIP’99)*, (June 20-23, Antalya, Turkey), pp. 194–198, 1999.
- [13] X. Pennec, “Probabilities and statistics on riemannian manifolds : A geometric approach,” Tech. Rep. RR-5093, Jan 2004.
- [14] V. Arsigny, P. Fillard, X. Pennec, and N. Ayache, “Fast and simple computations on tensors with log-Euclidean metrics,” Tech. Rep. RR-5584, INRIA, May 2005.

- 
- [15] O. Pasternak, N. Sochen, and P. J. Basser, “The effect of metric selection on the analysis of diffusion tensor MRI data,” *NeuroImage*, vol. 49, pp. 2190–2204, Feb 2010.
  - [16] V. Noblet, *Recalage non rigide d’images cérébrales 3D avec contrainte de conservation de la topologie*. PhD thesis, Université Louis Pasteur - Strasbourg I, Mar 2006.
  - [17] A. Klein, J. Andersson, B. A. Ardekani, J. Ashburner, B. Avants, M.-C. Chiang, G. E. Christensen, D. L. Collins, J. Gee, P. Hellier, J. H. Song, M. Jenkinson, C. Lepage, D. Rueckert, P. Thompson, T. Vercauteren, R. P. Woods, J. J. Mann, and R. V. Parsey, “Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain mri registration,” *NeuroImage*, vol. 46, pp. 786–802, 2009.
  - [18] A. Sotiras, C. Davatzikos, and N. Paragios, “Deformable medical image registration : A survey,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 32, no. 7, pp. 1153–1190, 2013.
  - [19] F. Oliviera and J. Tavares, “Medical image registration : a review,” *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 17, no. 2, pp. 73–93, 2014.
  - [20] H. Zhang, A. B.B., P. Yushkevich, J. Woo, S. Wang, L. McCluskey, L. Elman, E. Melhem, and J. Gee, “High-dimensional spatial normalization of Diffusion Tensor Imaging improves the detection of white matter differences : An example study using Amyotrophic Lateral Sclerosis,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 26, no. 11, pp. 1585–1597, 2007.
  - [21] Y. Wang, A. Gupta, Z. Liu, H. Zhang, M. L. Escolar, J. H. Gilmore, S. Gouttard, P. Fillard, E. Maltbie, G. Gerig, and M. Styner, “Dti registration in atlas based fiber analysis of infantile krabbe disease,” *NeuroImage*, vol. 55, no. 4, pp. 1577–1586, 2011.
  - [22] C. G. Schwarz, R. I. Reid, J. L. Gunter, M. L. Senjem, S. a. Przybelski, S. M. Zuk, J. L. Whitwell, P. Vemuri, K. a. Josephs, K. Kantarci, P. M. Thompson, R. C. Petersen, and C. R. Jack, “Improved dti registration allows voxel-based analysis that outperforms tract-based spatial statistics,” *NeuroImage*, vol. 94, pp. 65–78, 2014.
  - [23] H. Zhu, Y. Chen, J. Ibrahim, Y. Li, C. Hall, and W. Lin, “Intrinsic regression models for positive-definite matrices with applications to Diffusion Tensor Imaging,” *Journal of the American Statistical Association*, vol. 104, no. 487, pp. 1203–1212, 2009.
  - [24] A. Schwartzman, R. Dougherty, and J. Taylor, “Group comparison of eigenvalues and eigenvectors of diffusion tensors,” *Journal of the American Statistical Association*, vol. 105, no. 490, pp. 588–599, 2010.
  - [25] Y. Yuan, H. Zhu, W. Lin, and J. Marron, “Local polynomial regression for symmetric positive definite matrices,” *Journal of the Royal Statistical Society*, vol. 74, no. 4, pp. 697–719, 2012.
  - [26] A. Bouchon, V. Noblet, F. Heitz, J. Lamy, F. Blanc, and J.-P. Armspach, “General linear models for group studies in diffusion tensor imaging,” in *Proceedings of International Symposium on Biomedical Imaging : From nano to macro*, (Beijing, China), 2014.
  - [27] H. Kim, B. Bendlin, N. Adluru, M. Collins, M. Chung, S. Johnson, R. Davidson, and V. Singh, “Multivariate General Linear Models (MGLM) on Riemannian Manifolds with Applications to Statistical Analysis of Diffusion Weighted Images,” in *Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), 2014 IEEE Conference on*, pp. 2705–2712, June 2014.
  - [28] D. Jones and M. Cercignani, “Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data,” *NMR in Biomedicine*, vol. 23, no. 7, pp. 803–820, 2010.
  - [29] H. Zhu, H. Zhang, J. G. Ibrahim, and B. S. Peterson, “Statistical analysis of diffusion tensors in diffusion-weighted magnetic resonance imaging data,” *Journal of the American Statistical Association*, vol. 102, no. 480, pp. 1085–1102, 2007.

- 
- [30] V. Noblet, C. Heinrich, F. Heitz, and J.-P. Armspach, “Retrospective evaluation of a topology preserving non-rigid registration method,” *Medical Image Analysis*, vol. 10, no. 3, pp. 366–384, 2006.
  - [31] D. Alexander, C. Pierpaoli, P. Basser, and J. Gee, “Spatial transformations of diffusion tensor magnetic resonance images,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 20, no. 11, pp. 1131–1139, 2001.
  - [32] H. Zhang, P. Yushkevich, D. Alexander, and J. Gee, “Deformable registration of Diffusion Tensor MR images with explicit orientation optimization,” *Medical Image Analysis*, vol. 10, no. 5, pp. 764–785, 2006.
  - [33] S. Keihaninejad, H. Zhang, N. Ryan, I. Malone, M. Modat, M. Cardoso, D. Cash, N. Fox, and S. Ourselin, “An unbiased longitudinal analysis framework for tracking white matter changes using Diffusion Tensor Imaging with application to Alzheimer’s disease,” *NeuroImage*, vol. 72, pp. 153–163, 2013.
  - [34] N. J. Tustison, B. B. Avants, P. A. Cook, J. Kim, J. Whyte, J. C. Gee, and J. R. Stone, “Logical circularity in voxel-based analysis : Normalization strategy may induce statistcal bias,” *Human brain mapping*, vol. 35, no. 3, pp. 745–59, 2014.
  - [35] S. Chung, D. Pelletier, M. Sdika, Y. Lu, J. I. Berman, and R. G. Henry, “Whole brain voxel-wise analysis of single-subject serial dti by permutation testing,” *NeuroImage*, vol. 39, no. 4, pp. 1693–1705, 2008.
  - [36] M. C. Whitlock, “Combining probability from independent tests : the weighted Z-method is superior to Fisher’s approach,” *Journal of Evolutionary Biology*, vol. 18, pp. 1368–1373, 2005.
  - [37] P.-T. Yap, G. Wu, H. Zhu, W. Lin, and D. Shen, “TIMER : Tensor Image Morphing for Elastic Registration,” *NeuroImage*, vol. 47, pp. 549–563, 2009.
  - [38] H. Abdi, *Bonferroni and Sidak corrections for multiple comparisons*, pp. 103–107. Sage, 2007.
  - [39] Y. Benjamini and Y. Hochberg, “Controlling the false discovery rate : A practical and powerful approach to multiple testing,” *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, vol. 57, no. 1, pp. 289–300, 1995.
  - [40] Y. Benjamini and D. Yekutieli, “The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency,” *Annals of Statistics*, vol. 29, no. 4, pp. 1165–1188, 2001.
  - [41] L. A. Harsan, P. Poulet, B. Guignard, J. Steibel, N. Parizel, P. de Sousa, N. Boehm, D. Gruenker, and M. S. Ghandour, “Brain dysmyelination and recovery assessment by noninvasive in vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging,” *Journal of Neuroscience Research*, vol. 83, no. 3, pp. 392–402, 2006.
  - [42] H. Boisgontier, V. Noblet, F. Heitz, L. Rumbach, and J.-P. Armspach, “Generalized likelihood ratio tests for change detection in diffusion tensor images : application to multiple sclerosis,” *Medical Image Analysis*, vol. 16, no. 1, pp. 325–338, 2012.
  - [43] T. Fawcett, “An introduction to ROC analysis,” *Pattern Recognition Letters*, vol. 27, no. 8, pp. 861–874, 2006.
  - [44] C. Yu, F. Lin, K. Li, T. Jiang, W. Qin, H. Sun, and P. Chan, “Pathogenesis of normal-appearing white matter damage in neuromyelitis optica : Diffusion-Tensor MR Imaging,” *Radiology*, vol. 246, no. 1, pp. 222–228, 2008.
  - [45] C. Heitz, V. Noblet, B. Cretin, and al, “Neural correlates of visual hallucinations in dementia in Lewy bodies,” *Alzheimer’s research and therapy*, in press 2014.
-

- 
- [46] I. McKeith, D. Dickson, J. Lowe, and al, “Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB Consortium,” *Neurology*, vol. 65, no. 12, pp. 1863–1872, 2005.
  - [47] B. Dubois, H. H. Feldman, C. Jacova, S. T. DeKosky, P. Barberger-Gateau, J. Cummings, A. Delacourte, D. Galasko, S. Gauthier, G. Jicha, K. Meguro, J. O’Brien, F. Pasquier, P. Robert, M. Rossor, S. Salloway, Y. Stern, P. J. Visser, and P. Scheltens, “Research criteria for the diagnosis of alzheimer’s disease : revising the nincds–adrda criteria,” *The Lancet Neurology*, vol. 6, no. 8, pp. 734 – 746, 2007.
  - [48] B. Whitcher, J. J. Wisco, N. Hadjikhani, and D. S. Tuch, “Statistical group comparison of diffusion tensors via multivariate hypothesis testing,” *Magnetic resonance in medicine*, vol. 57, pp. 1065–1074, jun 2007.

# Table des figures

1.1	Photographie de l'IRM 3 Tesla du laboratoire ICube à Strasbourg.	5
1.2	Représentation de noyaux d'hydrogène à l'état de repos.	6
1.3	Représentation de noyaux d'hydrogène dans un champ magnétique $B_0$ .	6
1.4	Représentation des deux composantes du mouvement de précession d'un noyau d'hydrogène.	7
1.5	Représentation de la phase d'excitation.	7
1.6	Reconstruction d'une coupe 2D à partir du signal acquis dans le domaine de Fourier.	7
1.7	Les différentes images pondérées en diffusion (images périphériques) et une image pondérée en $T_2$ (image centrale) acquises par une séquence de diffusion.	9
1.8	Représentation d'un tenseur de diffusion sous la forme d'une ellipsoïde avec le référentiel physique du scanner IRM $\{\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{z}\}$ et le référentiel de la matrice diagonale $\{\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2, \mathbf{e}_3\}$ .	11
1.9	Illustration de l'espace Riemannien sous forme de sphère.	14
1.10	Illustration de l'espace Riemannien avec un plan tangent.	14
1.11	Images des indices scalaires pour un sujet : (a) FA, (b) DM, (c) DR, (d) DA.	15
2.1	Illustration du dessinateur Philippe Geluck.	17
2.2	Illustration (coupe axiale) des trois substances principales composant le cerveau humain avec leurs propriétés propres de diffusion de l'eau : le liquide céphalo-rachidien (= diffusion isotropique), la substance grise (= diffusion isotropique) et la substance blanche (= diffusion anisotropique).	18
2.3	Fibres du corps calleux représentées sur une coupe coronale.	19
2.4	Illustration d'une démyélinisation	20
2.5		20
3.1	Illustration des cartes Riemanniennes logarithmique et exponentielle.	27
3.2	Illustration [14] d'interpolation linéaire des tenseurs avec des métriques différentes. <b>Haut</b> : métriques Euclidienne, <b>Milieu</b> : métrique Riemannienne. <b>Bas</b> : métrique Log-Euclidienne	28
3.3	Illustration simple du problème de ré-orientation des tenseurs : rotation d'une image de tenseurs de diffusion de 45 degrés. (a) image d'origine, (b) image après application du champ de transformation, (c) image après application du champ de transformation et ré-orientation	29
3.4	Illustration de l'approche hiérarchique de l'algorithme <i>DTI-TK</i> . (a) est la représentation du partage initial ( $n = 2$ ) grossier de l'image avec les estimations des transformations sur chaque région. (b) est la représentation au niveau supérieur ( $n = 4$ ) avec l'estimation des transformations initialisée par les transformations du niveau inférieur.	33

---

4.1	Illustration d'une régression multi-linéaire 2D ( $K = 2$ ). Les points bleus correspondent aux couples $(\{1, x_{i,2}\}, y_i)$ et la droite affine rouge à la fonction $f(\{1, x_{i,2}\})$ .	37
4.2	Illustration des erreurs de première $\alpha$ et de deuxième $\beta$ espèce.	41
4.3	Calcul de la p-valeur : aire sous la courbe $f_0(s)$ représentant la distribution sous l'hypothèse $\mathcal{H}_0$ pour une valeur statistique du test ( <i>seuil</i> ).	41
4.4	Histogrammes des valeurs (en nombres de voxels) de l'estimateur de la variance $\sigma^2$ (en $10^{-3}$ ) pour chaque élément du tenseur.	44
6.1	Illustration du post-traitement général.	50
6.2	Illustration de la deuxième étape de la caractérisation.	51
6.3	Illustration de la troisième étape de la caractérisation.	52
7.1	Représentation des quatre types de lésions simulées. Les tenseurs vert et rouge représentent respectivement le tenseur initial et le tenseur modifié.	59
8.1	Comparaison entre les méthodes basées sur les indices scalaires ( <span style="color:red">■</span> = GLM-FA, <span style="color:blue">▲</span> = GLM-MD) et la méthode basée sur les tenseurs avec une métrique Euclidienne ( <span style="color:green">●</span> = GLM-DT).	62
8.2	Comparaison des méthodes basées sur les tenseurs dans un cadre Euclidien avec une hypothèse d'homoscédasticité sur les résidus ( <span style="color:green">●</span> = GLM-DT) et une hypothèse d'hétéroscélasticité ( <span style="color:red">■</span> = GLM-DT-H).	63
8.3	Comparaison dans un cadre Euclidien entre la méthode basée sur les tenseurs ( <span style="color:green">●</span> = GLM-DT) et une méthode basée sur les tenseurs utilisant des informations multi-échelle ( <span style="color:blue">■</span> = GLM-DT-fusion).	64
9.1	Influence de la variété géométrique ( <span style="color:green">●</span> = GLM-DT, <span style="color:blue">▲</span> = GLM-LOG-DT, <span style="color:red">■</span> = MGLM-DT).	68
11.1	Comparaison entre les méthodes basées sur les indices scalaires ( <i>GLM-FA</i> and <i>GLM-MD</i> ) et la méthode basée sur les tenseurs avec une métrique Euclidienne ( <i>GLM-DT</i> ). Les cartes statistiques sont seuillées de telle façon que seuls 5% des voxels les plus significatifs dans le masque de la substance blanche sont retenus. La méthode des composantes connexes élimine les agrégats de taille inférieure à $N_c = 10$ voxels.	73
11.2	Influence sur les méthodes basées tenseur de la métrique utilisée pour la comparaison de groupe entre les patients atteints de la NMO et les sujets contrôles. Les cartes statistiques sont seuillées de telle façon que seuls 5% des voxels les plus significatifs dans le masque de la substance blanche sont retenus. La méthode des composantes connexes élimine les agrégats de taille inférieure à $N_c = 10$ voxels.	74

# Liste des tableaux

2.1	Récapitulatif des propriétés de la diffusion de molécules d'eau dans le liquide céphalorachidien, la substance grise et la substance blanche. . . . .	19
4.1	Choix possibles lors de la décision : probabilité d'accepter ou de rejeter l'hypothèse $\mathcal{H}_0$ exprimée par l'erreur de première espèce $\alpha$ et de deuxième espèce $\beta$ . Les probabilités sont associées aux types de détections $VNeg$ , $VPos$ , $FPos$ , $FNeg$ correspondant respectivement aux nombres de Vrais Négatifs, Vrais Positifs, Faux Postitifs et Faux Négatifs. . . . .	40
6.1	Exemple de liste présentant les résultats de la caractérisation. . . . .	52
7.1	Equations pour simuler les 4 types de lésions ([42] pour les détails). $\lambda_i$ corresponds à la $i^{\text{ème}}$ valeur propre du tenseur de diffusion triée par ordre décroissant ( $\lambda_1$ représente la valeur propre associée à la direction principale) . . . . .	58
8.1	Résultats de la méthode de caractérisation pour la méthode <i>GLM-DT</i> (seuil statistique $p_{FDR} = 0.05$ et seuil $N_c = 10$ ). (Légende : + = augmentation significative, - = diminution significative, n.s. = non significatif) . . . . .	65
9.1	Temps d'exécution en $s$ pour les analyses statistiques de la base NMO. . . . .	68
11.1	Résultats ( $p_{\text{corrigées}} < 0.05$ ) de la caractérisation pour la méthode <i>GLM-DT</i> (seuil statistique $p_{FDR} = 0.05$ et seuil $N_c = 10$ ). (Légende : + = augmentation significative, - = diminution significative, n.s. = non significatif, d. = droite, l. = gauche, inf. = inférieur, sup. = supérieur, long. = longitudinale) . . . . .	72