

SYNTHÈSE DE LA THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE : "Sciences et Technologies de l'Information des Télécommunications et des Systèmes"

LABORATOIRE : Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière, Paris

DISCIPLINE : Physique

soutenue le 13/12/1985

présentée par

Emilie GERARDIN

MORPHOMETRIE DE L'HIPPOCAMPE HUMAIN A PARTIR D'IRM CONVENTIONNELLES
ET D'IRM A TRES HAUT CHAMP

<i>Directeur de thèse :</i>	Olivier COLLIOT
<i>Rapporteurs :</i>	Christian BARILLOT Arnaud CACHIA
<i>Examineurs :</i>	Nicholas AYACHE Emmanuelle CORRUBLE Jean-François MANGIN
<i>Membres invités :</i>	Marie CHUPIN Joan GLAUNES

CONTENTS

Contents	iii
1 Introduction	1
2 Contexte et état de l'art	5
2.1 L'hippocampe	5
2.1.1 Localisation	6
2.1.2 Forme générale	6
2.2 Analyse de forme	8
2.2.1 Qu'est-ce qu'une forme ?	8
2.2.2 Descripteurs de forme	9
3 Résumé des contributions en IRM conventionnelle	11
3.1 Classification automatique de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, à partir d'information sur la forme d'hippocampe.	11
3.2 Evaluation sur une grande base de données	12
3.3 Morphométrie d'une maladie neuro-psychiatrique : le syndrome Gilles de la Tourette	13
4 Résumé des contributions en IRM à très haut champ	15
4.1 Construction d'un atlas de la structure interne de l'hippocampe en IRM post-mortem	15

INTRODUCTION

L'hippocampe est l'une des structures les plus fascinantes du cerveau. Il s'agit d'une des plus anciennes parties du cerveau des mammifères, avec une structure archaïque à trois couches. Il est composé de deux couches de matière grise qui sont repliées l'une sur l'autre: la corne d'Ammon et le gyrus denté. La cytoarchitecture et la connectivité de l'hippocampe sont également particulièrement riches : il est composé de nombreux champs distincts présentant différents types cellulaires. Enfin, le gyrus denté de l'hippocampe est l'une des rares zones du cerveau où il a été démontré une neurogenèse chez l'adulte, contredisant ainsi la théorie longtemps admises prônant que la neurogenèse se produit uniquement pendant le développement.

L'Imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'étudier l'anatomie de l'hippocampe in vivo. En utilisant des procédures de segmentation, qu'elles soient manuelles ou automatiques, Il est possible de délimiter le contour de cette structure et de quantifier son volume. Des études volumétriques ont été menées pour diverses pathologies dans lesquelles l'hippocampe joue un rôle majeur. Par exemple, dans la maladie d'Alzheimer (MA), la volumétrie hippocampique permet de distinguer des patients atteints de MA et des témoins âgés avec une sensibilité et une spécificité élevées. Dans l'épilepsie du lobe temporal (ELT),

la volumétrie hippocampique permet de détecter une atrophie, ce qui est évocateur d'une sclérose hippocampique. Celle-ci est associée à un bon pronostic post-opératoire pour les patients. Cependant, la volumétrie est une façon très grossière et limitée pour évaluer la structure de l'hippocampe et ne peut pas capturer le spectre complet des anomalies. En effet, dans la maladie d'Alzheimer, la sensibilité de la volumétrie hippocampique est beaucoup plus faible au stade prodromique de la déficience cognitive légère qu'au stade de la démence. Dans l'épilepsie du lobe temporal, le volume de l'hippocampe est "normal" chez environ 20

Par conséquent, il est important de proposer des modèles de forme de l'hippocampe qui permettent d'évaluer l'ensemble de sa complexité. Ces dernières années, un grand nombre d'approches pour analyser les formes anatomiques ont été proposés dans les communautés de l'imagerie médicale et de la vision par ordinateur, et appliquées avec succès à différentes pathologies et structures cérébrales, notamment l'hippocampe. Cependant, ces approches souffrent de plusieurs limitations. Premièrement, beaucoup d'entre elles ont été conçues conçu pour l'analyse de groupe et non pour la classification des patients, nécessaire à l'aide au diagnostic. Deuxièmement, ces approches permettent généralement d'analyser la forme extérieure de l'hippocampe. Ceci peut rendre difficile l'interprétation des changements détectés. Dans quelle partie de l'hippocampe ont lieu les changements repérés ? Quelle est la nature de ces changements ? Seule la frontière extérieure de l'hippocampe est visible en IRM anatomiques classiques (séquences pondérées en T1 à 1.5T ou 3T)

Au contraire, l'IRM à très haut champ (7T et plus) fournit de nouveaux contrastes et une résolution spatiale accrue, ouvrant ainsi de nouvelles pistes sur l'organisation interne de l'hippocampe. Ces nouvelles images offrent une vue complètement différente de l'anatomie de l'hippocampe et de nouveaux modèles de forme sont nécessaires pour les exploiter.

Cette thèse est consacrée à l'élaboration de modèles de forme de l'hippocampe et à leur application à différentes pathologies cérébrales. Nous nous sommes placés dans deux contextes distincts: l'analyse de la forme de l'ensemble de l'hippocampe à partir d'IRM conventionnelles et la modélisation de la forme de sa structure interne à partir d'IRM à très haut champ. Nous nous sommes concentrés dans un premier temps au cadre de l'IRM

conventionnelle, qui permet un accès facile aux données et peut ainsi être appliquée à de grandes cohortes de sujets. Plusieurs méthodes d'analyse de forme ont été proposées. Cependant, la plupart de ces approches ont été conçues pour l'analyse de groupe et non pour la classification individuelle des patients. Nous avons donc proposé une méthode permettant d'identifier automatiquement les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de MCI, à partir de caractéristiques de forme de l'hippocampe. Dans cette approche, nous avons modélisé la forme de l'hippocampe à partir d'une décomposition en harmoniques sphériques. Cette description a été combinée à une méthode de classification automatique. Nous avons d'abord évalué l'approche chez un groupe de 23 patients atteints de MA, 23MCI et 25 patients âgés (recrutés au CHU de Caen). Nous avons également évalué l'approche sur une plus grande population de 509 patients issus de la base de données ADNI. Ce travail a été réalisé en collaboration avec Rémi Cuingnet qui a comparé 10 méthodes pour la classification automatique des patients atteints de MA. Enfin, nous présentons une autre application de la morphométrie à une affection neuropsychiatrique: le syndrome Gilles de la Tourette. Ce travail a été réalisé en collaboration avec Yulia Worbe. Notre contribution concerne la morphométrie de l'hippocampe et du cortex.

La deuxième partie de cette thèse est consacrée à l'élaboration de modèles de forme de la structure interne de l'hippocampe à partir d'IRM à très haut champ (7T et plus). Nous avons proposé une nouvelle approche pour la modélisation de la forme du ruban de matière grise formée par la corne d'Ammon et le subiculum (appelé ruban hippocampique dans la suite). Le ruban hippocampique a une organisation laminaire: il se présente comme une feuille de matière grise, obtenue par superposition de couches neuronales. Cette organisation en deux dimensions dans la feuille suggère que, comme le cortex, son épaisseur est une mesure fondamentale pour étudier l'anatomie. Il semblait donc naturel de modéliser sa forme en utilisant une mesure de l'épaisseur et un squelette. À cette fin, nous avons proposé une méthode pour calculer un squelette, ainsi qu'une estimation robuste de l'épaisseur. Cela a été fait par l'estimation d'un champ de vecteurs lisse qui traverse le ruban. Cette approche repose la théorie des espaces de Hilbert reproduction de noyau (RKHS) et la représentation

1. INTRODUCTION

sous-acenté de champs de vecteurs. Il fournit une régularisation appropriée qui empêche les instabilités numériques habituellement présentes dans les approches de squelettisation. Ce point de vue conduit à un problème bien posé, ainsi qu'à une procédure efficace de maximisation.

Pour valider cette approche, nous avons d'abord créé un atlas à très haute résolution de la structure hippocampique. Nous avons segmenté manuellement un spécimen post-mortem acquis à 9,4 T à l'Université de Pennsylvanie (images disponibles pour le téléchargement sur Internet). Nous avons ensuite appliqué l'approche à des acquisitions 7T in vivo acquises dans le cadre de notre collaboration avec l'Université du Minnesota.

CONTEXTE ET ÉTAT DE L'ART

2.1 L'hippocampe

L'hippocampe est une structure du cerveau qui joue un rôle crucial dans les processus cognitifs fondamentaux comme la mémoire ou les émotions. Il est également impliqué dans différentes pathologies neurologiques et psychiatriques, comme la maladie d'Alzheimer, l'épilepsie ou la dépression. Cette section donne une description rapide de la structure anatomique de la formation hippocampique. Dans ce qui suit, nous étudierons les aspects principaux de l'anatomie de la formation hippocampique. Il s'agit d'une tâche difficile, en raison de deux problèmes majeurs :

- la complexité de la structure de l'hippocampe, à la fois en termes de géométrie et de l'histologie.
- le grand nombre de terminologies existantes pour décrire les parties de la formation hippocampique.

La formation hippocampique est une région qui comprend l'hippocampe proper, ou corne Ammonis, le gyrus denté et le subiculum. L'anatomie de l'hippocampe est complexe,

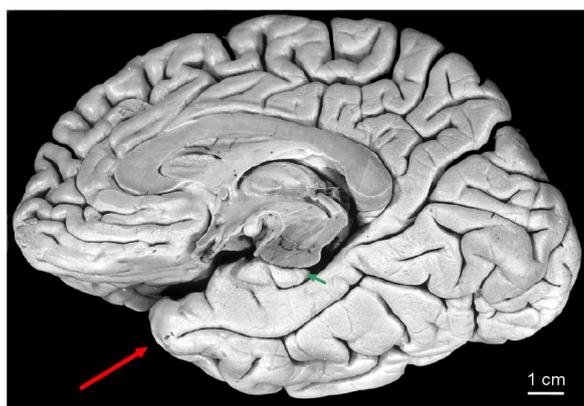


Figure 2.1: La flèche rouge indique le pôle temporal, tandis que la flèche verte indique l'emplacement de la région de l'hippocampe. L'hippocampe est une structure profonde, seule une petite partie est visible en surface

et il est difficile de le décrire uniquement avec des mots.

2.1.1 Localisation

L'hippocampe est une structure bilatérale qui fait partie du système limbique, un groupe de structures qui contribuent ensemble à produire et à réguler les émotions et les souvenirs. L'hippocampe est phylogénétiquement une des plus anciennes structures du cerveau des mammifères, les hippocampes sont donc situés profondément dans les deux hémisphères cérébraux. Plus précisément, chaque hippocampe appartient à la cinquième circonvolution du lobe temporal, et forme la paroi médiale et le plancher du ventricule latéral. Ainsi, pour localiser l'hippocampe, nous devons nous observer la face interne de l'hémisphère (2.1)

2.1.2 Forme générale

L'hippocampe est une petite structure allongée, avec une longueur totale comprise entre 4 et 4,5 cm. Sa forme générale rappelle celle d'une noix de cajou, et peut être vue figure 2.2)

Il peut être divisé en trois segments :

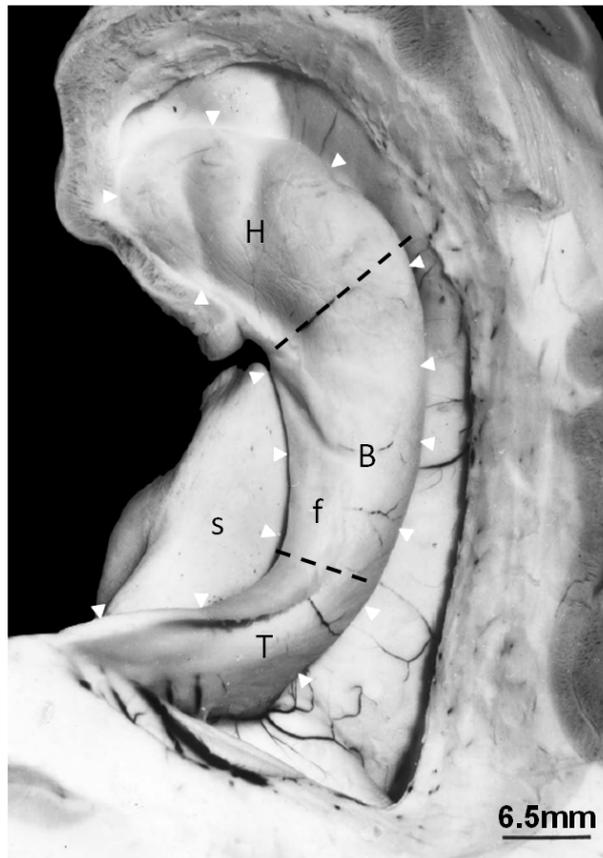


Figure 2.2: Segments de l'hippocampe. H: Tête, B: Corps, T: Queue, f: fimbria, s:subiculum

- La tête, ou segment antérieur, qui est orienté transversalement. Il s'agit de la plus grande partie de la structure.
- Le corps, ou segment central, d'orientation sagittale. Le gyrus dentaté constitue l'axe de cette partie allongée.
- La queue, ou segment postérieur, dont l'organisation est similaire à celui du corps, mais avec une orientation transversale.

Au sein de cette structure, l'hippocampe a une structure bilaminaire, constituée de deux couches distinctes la corne d'Ammon et le gyrus denté. Elles sont séparées l'une de l'autre par le sillon de l'hippocampe.

2.2 Analyse de forme

Les progrès de la technologie en imagerie médicale ont permis d'acquérir des images 3D du cerveau humain de haute résolution. En particulier, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un moyen sûr, non invasif, d'étudier l'anatomie humaine *in vivo*. Il fournit des images de haute résolution dont l'utilité va au-delà de la simple inspection visuelle. L'étude quantitative de la forme anatomique et de sa variation est d'une grande importance pour comprendre les mécanismes et les effets de maladies neurologiques, telles que les maladies neurodégénératives ou développementales. De nombreuses études reposent sur l'analyse statistique des mesures de volume. Bien qu'elles détectent des changements de volume entre les patients et les sujets sains, les méthodes utilisées ne tiennent pas compte de la complexité de la forme des structures cérébrales. L'imagerie médicale peut fournir des informations très détaillées pour l'analyse de la variabilité morphologique au sein d'une population ou entre les différents groupes de sujets.

Une des motivations de l'analyse de forme est sa capacité à fournir des informations pertinentes qui aiderait les médecins à poser leur diagnostic. Au-delà de l'aide au diagnostic, l'analyse de la forme peut également offrir un moyen de quantifier l'évolution d'une maladie ou l'effet d'un traitement, ou d'enquêter sur les différences anatomiques liées à l'âge ou le sexe. Il est également important pour une méthode d'analyse de la forme de démontrer qu'il existe des différences de forme, mais aussi d'identifier où et comment ces différences se produisent.

2.2.1 Qu'est-ce qu'une forme ?

La forme est un terme mal défini, qui peut se référer à la "la forme extérieure d'un objet produit par son contour", "la forme physique particulière ou l'apparence de quelque chose". Ces définitions sont liées à la perception visuelle humaine. Bien que le fait de décrire des caractéristiques de forme ou de capturer des différences sur des objets 3D ne semble pas soulever de difficultés pour les humains, le mécanisme qui rend cela possible est inconnu.

La forme peut être définie comme l'ensemble des informations géométriques d'un objet invariant par translation, rotation et changement d'échelle. Cette définition de la forme fournit une relation d'équivalence entre les objets : deux objets ont la même forme, si l'on peut transformer l'un en l'autre par le biais de translations, rotations, et mise à l'échelle uniforme. Si l'on considère que l'information donnée par la taille est pertinente, on peut ne considérer que l'information géométrique invariante par translation et rotation.

2.2.2 Descripteurs de forme

Un descripteur de forme représente la forme de l'objet à un certain niveau d'abstraction. Au lieu de représenter la forme originale aussi précisément que possible, un descripteur extrait les caractéristiques importantes de la forme pour une application spécifique. De bons descripteurs doivent satisfaire certaines propriétés : ils doivent être invariants par transformations rigides. Ils doivent également être discriminants, et affecter des valeurs différentes à des formes différentes, tout en fournissant une estimation robuste de la forme (de petites perturbations dans l'objet initial ne devrait pas conduire à des changements importants dans le descripteur).

RÉSUMÉ DES CONTRIBUTIONS EN IRM CONVENTIONNELLE

3.1 Classification automatique de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, à partir d'information sur la forme d'hippocampe.

Nous avons décrit une nouvelle méthode pour la discrimination automatique des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (AD) ou de troubles cognitifs légers (MCI) et des témoins âgés, basé sur la combinaison d'une méthode de classification multidimensionnelle et d'une méthode de décomposition des caractéristiques de forme de l'hippocampe. Cette approche utilise les coefficients des harmoniques sphériques (SPHARM) afin de modéliser la forme des hippocampes, qui sont segmentées à partir d'images IRM en utilisant une méthode entièrement automatique que nous avons développé précédemment. Les Coefficients SPHARM sont utilisées comme entrées dans une procédure de classification basée sur les machines à vecteurs support(SVM). Les caractéristiques les plus pertinentes pour la classification sont

sélectionnés par une méthode originale. Nous évaluons la précision de notre méthode sur un groupe de 23 patients atteints de MA (10 hommes et 13 femmes, d'âge \pm écart-type (SD) = 73 ± 6 ans, mini-mental score MMS) = $24,4 \pm 2.8$), 23 patients avec MCI amnésique (10 hommes, 13 femmes, âge = 74 ± 8 ans, MMS = $27,3 \pm 1.4$) et 25 sujets sains âgés (13 hommes, 12 femmes, âge = $64 \pm$ SD 8 ans). Pour la classification témoins vs MA, on obtient un taux de bonne classification de 94%, une sensibilité de 96% et une spécificité de 92%. Pour la classification MCI vs témoins, nous obtenons un taux de classification de 83%, une sensibilité de 83% et une spécificité de 84%. Cette précision est supérieure à celle de la volumétrie de l'hippocampe et est comparable aux méthodes récemment publiés basées sur des méthodes de classification SVM et s'appliquant à l'ensemble du cerveau. Cette nouvelle méthode pourrait devenir un outil utile pour aider au diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

3.2 Evaluation sur une grande base de données

Dans cette section, nous présentons une évaluation de la méthode proposée dans la section précédente pour une plus grande population de 509 sujets provenant de la base ADNI. Nous avons évalué la sensibilité et la spécificité de l'approche de trois expériences de classification. La première est la classification entre les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) et les sujets cognitivement normaux (CN). La seconde expérience est la classification entre les patients avec une atteinte cognitive légère (MCI) qui se sont convertis à la MA (dans un délai de 18 mois) et les sujets CN. Cela correspond à la détection des patients atteints d'Alzheimer au stade prodromal. La troisième expérience est la classification entre les patients MCI convertis à la MA dans les 18 mois et des patients MCI qui n'ont pas converti dans le même délai. Cette évaluation de notre méthode a été effectuée dans le cadre d'une étude plus approfondie, en collaboration avec Rémi Cuingnet, qui a comparé 10 méthodes pour la classification des patients atteints de MA et MCI. Dans cette étude, trois grandes catégories de méthodes ont été évaluées: les méthodes basées sur des mesures voxeliques, les méthodes basées sur l'épaisseur corticale, et les méthodes basées sur l'hippocampe.

3.3. Morphométrie d'une maladie neuro-psychiatrique : le syndrome Gilles de la Tourette

Ma contribution à ce travail portait sur les expériences qui concernaient l'hippocampe (application des méthodes de cet ensemble de données, analyse statistique) et la discussion des résultats.

3.3 Morphométrie d'une maladie neuro-psychiatrique : le syndrome Gilles de la Tourette

Dans ce chapitre, nous présentons le travail effectué en collaboration avec Yulia Worbe (neurologue à la Pitié-Salpêtrière et chercheuse au sein de l'équipe de Marie Vidailhet et Stéphane Lehericy) sur la morphométrie corticale et hippocampique dans le syndromes Gilles de la Tourette (SGT). Le SGT est un trouble neurologique caractérisé par des tics qui peuvent être associés à des comorbidités psychiatriques. Le SGT est un syndrome phénotypiquement hétérogène dans lequel les symptômes peuvent se limiter à de simples tics, à des tics complexes ou encore être associé à des troubles obsessionnels compulsifs. Dans cette étude, nous présentons des résultats indiquants que les différents phénotypes cliniques du SGT sont associés à des changements anatomiques distincts du cortex et de l'hippocampe. Ces résultats soutiennent l'hypothèse que différents symptômes du SGT sont associés à des dysfonctionnement de régions cérébrales distinctes. Cette étude faisait partie de la thèse de doctorat de Yulia Worbe. Ma contribution spécifique à ce travail était la suivante :

- la conception de modèles et l'analyse statistique par application de la théorie des champs aléatoires pour des variétés. Ainsi, l'étude se plaçait dans un cadre commun et une approche statistique unifiée pour l'analyse de la morphologie, d'un point de vue à la fois cortical et hippocampique. Notre proposition d'utiliser ce cadre a été décisive pour le papier, offrant ainsi une meilleure sensibilité et permettant la détection de changements dans les différents sous-groupes cliniques.

3. RÉSUMÉ DES CONTRIBUTIONS EN IRM CONVENTIONNELLE

- L'analyse de la forme de l'hippocampe en utilisant les harmoniques sphériques et les modèles de distribution de points.

RÉSUMÉ DES CONTRIBUTIONS EN IRM À TRÈS HAUT CHAMP

4.1 Construction d'un atlas de la structure interne de l'hippocampe en IRM post-mortem

L'IRM à très haut champ (7T et plus) fournit de nouveaux contrastes et une résolution spatiale accrue, ce qui permet de visualiser l'anatomie complexe des sous-structures hippocampiques. Une condition préalable à leur analyse est de pouvoir les définir de manière fiable. Dans cette section, nous proposons donc un nouveau protocole de segmentation manuelle des sous-régions de l'hippocampe à partir d'images IRM à très haute résolution. Par ailleurs, il est particulièrement intéressant de disposer d'un atlas numérique 3D des sous-régions hippocampiques, avec une résolution isotrope. Dans le cadre de cette thèse, un atlas 3D va être très utile pour valider l'approche d'analyse de forme présentée dans les paragraphes suivants. Au-delà de la validation des méthodes d'analyse de forme, un atlas est utile pour la conception des procédures de segmentation automatique ou pour analyser des images fonctionnelles par exemple. Dans ce chapitre, nous avons appliqué le protocole de segmen-

4. RÉSUMÉ DES CONTRIBUTIONS EN IRM À TRÈS HAUT CHAMP

tation proposé à un spécimen d'hippocampe post-mortem, afin de construire un atlas 3D des sous-régions hippocampiques.