

Université de Montréal

**Caractérisation de la microstructure corticale par  
IRM multimodale:  
application à l'étude de la mutation *SYN1<sup>Q555X</sup>***

par Jean-François Cabana

Département de Physique  
Faculté des Arts et Sciences

Mémoire présenté  
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)  
en Physique  
option physique médicale

Mai 2017

© Jean-François Cabana, 2017



# Résumé

Une mutation du gène *SYNI* a récemment été découverte chez plusieurs membres d'une grande famille canadienne-française ségréguant troubles du langage, épilepsie focale, et troubles du spectre autistique (TSA). Bien qu'aucune anomalie macroscopique apparente n'ait pu être identifiée dans les données d'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrales, nous avons émis l'hypothèse que des modalités d'IRM quantitatives sensibles à la microstructure et à la composition des tissus permettraient l'identification d'anomalies subtiles.

Nous avons fait l'acquisition de données IRM multimodale chez 13 sujets porteurs de la mutation *SYNI*<sub>Q555x</sub> et 13 sujets contrôles appariés pour l'âge et le sexe. Une analyse statistique de groupe a été effectuée sur les cartes paramétriques corticales surfaciques afin de caractériser l'effet de la mutation sur plusieurs paramètres physiques quantitatifs.

En résumé, des altérations ont été observées dans le réseau langagier, de même qu'une latéralisation anormale de celui-ci sur l'hémisphère droit. Les changements les plus significatifs dans ces régions sont une diminution de la diffusivité moyenne et une augmentation de l'anisotropie fractionnelle. Un modèle biophysique est proposé pour expliquer ces résultats, qui suggèrent une augmentation de la densité ou de la fraction volumique du neuropile.

Cette étude est, à notre connaissance, la première à utiliser avec succès l'imagerie de diffusion et multiparamétrique conjointement à une méthodologie de cartographie surfacique pour détecter des anomalies corticales chez un groupe de sujets avec un génotype bien défini lié aux troubles du langage, à l'épilepsie et aux TSA.

Cette étude démontre également que l'IRM de diffusion, bien que traditionnellement considérée comme une modalité spécifique à la matière blanche, peut effectivement être utilisée conjointement à une cartographie de surface pour caractériser une pathologie corticale subtile non détectable autrement, même si seul un groupe relativement restreint de sujets est disponible.

**Mots-clés :** IRM, diffusion, multiparamétrique, dyslexie, épilepsie, autisme, microstructure, cortex, génétique, mutation

# Abstract

A mutation of the *SYNI* gene has recently been discovered in several members of a large French-Canadian family segregating language disorders, focal epilepsy, and autism spectrum disorders (ASD). Although no apparent macroscopic abnormality could be identified in brain magnetic resonance imaging (MRI) data, we hypothesized that quantitative MRI modalities sensitive to tissue microstructure and composition could allow the identification of subtle anomalies.

We acquired multimodal MRI data from 13 *SYNI*<sub>Q555x</sub> mutation carriers and 13 healthy controls matched for age and sex. A surface-based group statistical analysis was performed on the cortical parametric maps to characterize the effect of the mutation on several quantitative physical parameters.

In summary, alterations were found in the language network, as well as abnormal lateralization of the latter over the right hemisphere. The most significant changes in these regions are a decrease in mean diffusivity and an increase in fractional anisotropy. A biophysical model is proposed to explain these results, which suggest an increase in neuropil density or volume fraction.

This study is, to our knowledge, the first to successfully use diffusion imaging and multiparametric mapping in a surface-based approach to detect cortical anomalies in a group of subjects with a well-defined genotype linked to language impairments, epilepsy and ASD.

Importantly, this study also shows that diffusion MRI, although traditionally seen as a white matter modality, can effectively be used in a surface-based approach to characterize subtle cortical pathology not detectable otherwise, even when only a relatively small group of subjects is available.

**Keywords** : MRI, Diffusion, Multiparametric, Dyslexia, Epilepsy, Autism, Microstructure, Cortex, Genetics, Mutation

# Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures .....	vii
Liste des sigles .....	ix
Remerciements.....	xi
1. Introduction.....	12
1.1. Problématique .....	13
1.2. Notions de neuroanatomie .....	14
1.3. Objectifs.....	19
1.4. Hypothèse .....	20
1.5. Méthodologie .....	20
1.5.1. Sujets.....	20
1.5.2. Protocole d'imagerie.....	21
1.5.3. Cartographie surfacique du cortex .....	22
1.6. Présentation des chapitres .....	28
2. Imagerie quantitative multiparamétrique.....	29
2.1. Notions théoriques .....	29
2.1.1. Les propriétés fondamentales du signal IRM .....	29
2.1.2. Imagerie quantitative .....	33
2.1.3. Imagerie multiparamétrique VFA-FLASH.....	36
2.2. Méthodologie .....	38
2.2.1. Estimation des cartes paramétriques.....	38

2.2.2.	Cartes de groupe .....	41
2.3.	Résultats .....	41
2.3.1.	Validation.....	42
2.3.2.	Cartes paramétriques.....	48
2.4.	Discussion.....	51
2.4.1.	Validation du traitement des données .....	51
2.4.2.	Cartes paramétriques de groupe.....	55
2.5.	Conclusion .....	57
3.	Imagerie de diffusion .....	59
3.1.	Notions théoriques .....	60
3.1.1.	Diffusion .....	60
3.1.2.	Le signal de diffusion.....	61
3.1.3.	Modèles statistiques .....	63
3.1.4.	Modèles physiologiques.....	67
3.2.	La diffusion dans le cortex.....	70
3.3.	Méthodologie .....	71
3.3.1.	Prétraitement.....	72
3.3.2.	Estimation des cartes paramétriques.....	78
3.3.3.	Cartes de groupe .....	79
3.4.	Résultats.....	79
3.4.1.	Validation.....	79
3.4.2.	Cartes paramétriques.....	85
3.5.	Discussion.....	90
3.5.1.	Validation du traitement des données .....	90
3.5.2.	Validation des valeurs moyennes de groupe.....	93
3.5.3.	Relation avec la morphologie .....	95
3.5.4.	Limitations .....	96
3.6.	Conclusion .....	98
4.	Analyse des relations inter-paramétriques .....	99
4.1.	Méthodologie .....	100

4.2.	Résultats .....	102
4.2.1.	Corrélations entre les paramètres.....	102
4.2.2.	Corrélations avec l'épaisseur corticale .....	102
4.3.	Discussion .....	106
4.3.1.	Corrélation inter-paramétriques .....	106
4.3.2.	Relation avec l'épaisseur corticale.....	109
4.4.	Conclusion .....	110
5.	Impacts de la mutation <i>SYN1<sub>Q555X</sub></i> .....	111
5.1.	Microstructural alterations in cortical grey matter of <i>SYN1<sub>Q555X</sub></i> mutation carriers: <i>in vivo</i> characterization of the impacts of a gene linked to autism, dyslexia, at epilepsy.....	113
5.2.	Discussion .....	134
5.2.1.	Effet de volume partiel.....	134
5.2.2.	Interprétation des résultats .....	135
5.2.3.	Taille de l'échantillon .....	136
5.2.4.	Population .....	136
6.	Conclusion .....	138
7.	Bibliographie.....	142
	Annexe I - Détails techniques du protocole d'imagerie.....	i

# Liste des tableaux

Tableau 1 - Résumé des valeurs moyennes et des coefficients de variation inter-sujets.....	50
Tableau 2 - Résumé des valeurs moyennes et des coefficients de variation inter-sujets.....	90
Supplementary Table 1 - Identification of significantly altered clusters location, size, and mass .....	117

# Liste des figures

Figure 1 – Divisions du cerveau. ....	15
Figure 2 – Sulcus et gyrus:.....	15
Figure 3 – Types de tissu cérébral. ....	16
Figure 4 – Anatomie d’un neurone .....	17
Figure 5 – Couches corticales. ....	18
Figure 6 – Surfaces corticales .....	23
Figure 7 – Passage de l’espace volumétrique vers l’espace surfacique.....	23
Figure 8 – Rééchantillonnage de la surface native d’un sujet vers une grille commune.....	24
Figure 9 – Création d’une surface corticale moyenne de groupe.. ....	25
Figure 10 – Segmentation corticale de groupe selon les principaux gyri.....	26
Figure 11 – Atlas de groupe des sillons principaux sur le cerveau moyen.....	27
Figure 12 – Signal IRM et temps de relaxation. ....	31
Figure 13 – Débruitage des données brutes. ....	44
Figure 14 – Effet du débruitage sur les cartes paramétriques.....	44
Figure 15 – Alignement spatial des données VFA-FLASH sur la segmentation corticale. ....	45
Figure 16 – Correction du biais. ....	47
Figure 17 – Correction du biais sur les cartes T1 corticales .....	47
Figure 18 – Cartes paramétriques de la séquence VFA-FLASH pour un sujet .....	48
Figure 19 – Cartes paramétriques de groupe de la séquence VFA-FLASH.....	49
Figure 20 - Déphasage progressif du signal dans les échos de la série FLASH <sub>34</sub> . ....	54
Figure 21 – Diffusion des protons .....	61
Figure 22 – Principe de pondération du signal de diffusion. ....	62
Figure 23 – Débruitage des données de diffusion.....	80
Figure 24 – Correction des oscillations de Gibbs sur les données de diffusion .....	81
Figure 25 – Effet de la correction des artéfacts d’OG. ....	82
Figure 26 - Alignement d’un volume b <sub>0</sub> sur la segmentation corticale .....	83

Figure 27 – Artéfacts de la carte paramétrique surfacique MK .....	84
Figure 28 – Cartes paramétriques du modèle DKI pour un sujet. ....	85
Figure 29 - Cartes paramétriques du modèle NODDI pour un sujet. ....	86
Figure 30 - Cartes paramétriques de groupe du modèle DKI. ....	86
Figure 31 - Cartes paramétriques de groupe du modèle NODDI. ....	88
Figure 32 – Échantillonnage selon des surfaces à 5 profondeurs différentes .....	101
Figure 33 – Carte d'épaisseur corticale moyenne.....	101
Figure 34 – Matrice de corrélation entre chaque paire de paramètres.....	103
Figure 35 – Diagrammes de points pour les paramètres fortement corrélés.....	103
Figure 36 - Corrélation entre les cartes paramétriques et l'épaisseur corticale. ....	104
Figure 37 – Valeurs moyennes en fonction de la profondeur corticale d'échantillonnage. ...	105
Supplementary Figure 1 – Across subjects mean parametric maps.....	115
Fig. 1 - Non-parametric combination statistics.....	117
Supplementary Figure 2 – Effect of laterality on NPC results. ....	118
Supplementary Figure 3 – Group difference maps .....	120
Supplementary Figure 4 – Results of the one-tailed t-test for individual maps.....	121
Supplementary Figure 5 – Results of the group comparison after FDR correction.....	122
Fig. 2 – Region of interest test results.....	123
Supplementary Figure 6 – Gender-based group difference .....	124
Fig. 3 - Microstructural interpretation of diffusion results .....	126
Supplementary Figure 7 – Results for subcortical grey matter structures .....	127
Figure 38 – Valeurs corticales moyennes pour chaque sujet, en fonction de l'âge. ....	137

# Liste des sigles

- ADC (*Apparent Diffusion Coefficient*) Coefficient apparent de diffusion
- DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) Imagerie de tenseur de diffusion
- DKI (*Diffusion Kurtosis Imaging*) Imagerie de kurtosis de diffusion
- FA (*Fractional Anisotropy*) Anisotropie fractionnelle
- ICVF (*Intra-Cellular Volume Fraction*) Fraction volumique intracellulaire
- IRM Imagerie par résonance magnétique
- ISOVF (*Isotropic Volume Fraction*) Fraction volumique isotrope
- MD (*Mean Diffusivity*) Diffusivité moyenne
- MK (*Mean Kurtosis*) Kurtosis moyen
- NODDI (*Neurite Orientation Distribution and Density Imaging*) Imagerie de distribution d'orientation et de densité des neurites
- OD (*Orientation Distribution*) Distribution d'orientation
- PD Densité protonique
- T1 Temps de relaxation longitudinale
- T2 Temps de relaxation transverse
- T2\* Temps de relaxation transverse effectif

*À Tristan et Jeremy, mes deux rayons de soleil.  
Puis-je avoir été pour vous un modèle de persévérance que vous saurez suivre.*

# Remerciements

Ouf! Je tiens à remercier tous les gens qui m'ont supporté dans cette folle aventure qu'a été mon retour aux études, entrepris il y a maintenant cinq ans.

Merci à Jean-François Carrier, mon directeur de recherche, qui a cru en moi et m'a donné la chance d'entreprendre une maîtrise en physique médicale. Merci également à mon codirecteur, Dang Nguyen, qui a rendu ce projet possible et sans qui je n'aurais pas pu travailler sur un projet aussi fascinant. Un gros merci aussi à Guillaume Gilbert pour ton aide et tes précieux conseils tout au long du projet. Je lève mon chapeau à Micheline Gravel, toujours là pour m'assister dans la logistique du projet.

Finalement, merci à toute ma famille, qui m'a supporté dans mon projet titanesque : mes parents, qui ont toujours été là pour moi, Josée monoureuse qui m'est si chère, et enfin Tristan et Jeremy, mes deux garçons qui ont vu leur père aller à l'école, comme eux.

# 1. Introduction

Les progrès techniques importants des dernières années en imagerie médicale, et particulièrement en imagerie par résonance magnétique (IRM), ont permis des avancées remarquables dans les connaissances de la structure et du fonctionnement du cerveau humain sain ou pathologique. D'un autre côté, le séquençage du génome et l'identification de mutations génétiques particulières permettent également une meilleure compréhension des causes physiologiques de certaines maladies neurodéveloppementales.

L'imagerie-génétique est une approche émergente visant à intégrer les données de neuro-imagerie et de génétique dans le but d'établir un modèle reliant gènes, fonction et structure cérébrale. Pour être fructueuse, cette intégration dans un modèle unificateur requiert une collaboration multidisciplinaire. Dans cette optique, le physicien médical peut être appelé à jouer un rôle important dans l'élaboration d'une méthodologie d'imagerie de pointe et dans le traitement, l'analyse et l'interprétation de ces données. C'est le besoin d'une telle collaboration qui a mené à l'élaboration du projet présenté ici, impliquant le travail d'intervenants de spécialisations variées, dont neurologues, radiologues, neuropsychologues, généticiens et, bien entendu, physiciens médicaux.

Ce chapitre introductif vise à mettre en contexte les objectifs du projet ayant mené au présent ouvrage, de même que de présenter de façon générale la méthodologie employée. Des

concepts de base de neurobiologie sont donnés pour le lecteur peu familier dans ce domaine. Finalement, un aperçu de la structure et du contenu de ce document y est également présenté.

## 1.1. Problématique

Beaucoup de conditions neurodéveloppementales sont susceptibles d'avoir une forte origine génétique. Parmi ces conditions, certaines sont souvent observées en association, comme le trouble du spectre autistique (TSA), la dyslexie et l'épilepsie (Tuchman et Rapin 2002; Tuchman, Moshé, et Rapin 2009; Schachter, Galaburda, et Ransil 1993; Richardson et Ross 2000; Pagnamenta et coll. 2010).

La dyslexie est un trouble développemental caractérisé par une difficulté anormale à la lecture et à l'écriture, chez des personnes possédant par ailleurs l'intelligence et la scolarité nécessaire à ces capacités (Shaywitz et Shaywitz 2005). L'épilepsie quant à elle est un trouble neurologique causant des crises épileptiques, soit « une occurrence transitoire de signes et/ou de symptômes dus à une activité neuronale excessive ou anormalement synchrone dans le cerveau » (Fisher et coll. 2005). Finalement, le trouble du spectre autistique (TSA) est un ensemble hétérogène de troubles neurologiques complexes, caractérisé par des difficultés d'interactions sociales, des troubles de la communication verbale et non verbale, ainsi qu'un comportement répétitif et un champ d'intérêt restreint (Rapin et Tuchman 2008).

La cooccurrence accrue de ces conditions neurodéveloppementales suggère qu'ils peuvent partager des gènes de risque communs. Notamment, une nouvelle mutation (*Q555X*) sur le gène *SYNI* a été récemment découverte dans une famille étendue canadienne-française (Fassio et coll. 2011). Des études précédentes ont montré que les porteurs de la mutation des deux sexes sont affectés à divers degrés par des troubles du langage (dyslexie, troubles spécifiques du langage, dyspraxie de la parole) (Sénéchal 2001), tandis que les hommes sont également atteints d'épilepsie (Nguyen et coll. 2015), et dont deux d'entre eux sont de plus affectés par un trouble du spectre autistique (TSA) (Fassio et coll. 2011).

*SYNI* est un gène du chromosome X impliqué dans le codage de protéines synaptiques appelées synapsines, une famille de phosphoprotéines spécifiques aux neurones impliquées dans la libération et le transport vésiculaires, la synaptogenèse et l'entretien synaptique. Des études

*in vitro* ont également rapporté que ce gène joue un rôle important dans le développement des neurites (axones et dendrites) et un rôle continu dans la distribution des vésicules de neurotransmetteurs et de l'excitabilité synaptique (Fassio et coll. 2011; Garcia et coll. 2004; Lignani et coll. 2013; Fornasiero et coll. 2010).

L'examen visuel des IRM cérébrales des sujets porteurs de la mutation *SYN1*<sub>Q555X</sub> n'a permis de détecter aucune anomalie structurelle apparente. Or, le phénotype clinique observé, de même que les observations *in vitro* de l'impact de cette mutation sur le développement neuronal laissent croire qu'il est vraisemblable que celle-ci puisse affecter de façon subtile la structure microscopique corticale.

Par conséquent, l'étude des impacts de la mutation *SYN1*<sub>Q555X</sub> visant une caractérisation quantitative des propriétés physiques et microstructurelles de la matière grise corticale de ces patients requiert une approche plus poussée qu'une simple analyse visuelle, faisant appel aux plus récentes avancées en imagerie quantitative multimodale.

## 1.2. Notions de neuroanatomie

L'étude de la microstructure corticale exige une certaine connaissance préalable de l'anatomie du cerveau afin de pouvoir interpréter les résultats observés. À cet effet, cette section présente quelques notions de base de neuroanatomie afin d'aider le lecteur non initié à la compréhension des résultats qui sont présentés dans cet ouvrage. Le lecteur familier avec ce sujet peut omettre la lecture de cette section sans perte de continuité.

### **Divisions du cerveau**

Le cerveau humain est divisé en deux hémisphères (Figure 1a), gauche et droit, approximativement symétriques et reliés entre eux par les fibres nerveuses du corps calleux. Chacun des hémisphères est divisé en cinq lobes (Figure 1b), soient le lobe frontal (à l'avant du cerveau), le lobe pariétal (postérieur au lobe frontal), le lobe occipital (à l'arrière du cerveau), le lobe temporal (inférieur au lobe frontal et pariétal) et le lobe insulaire (caché derrière le lobe temporal).

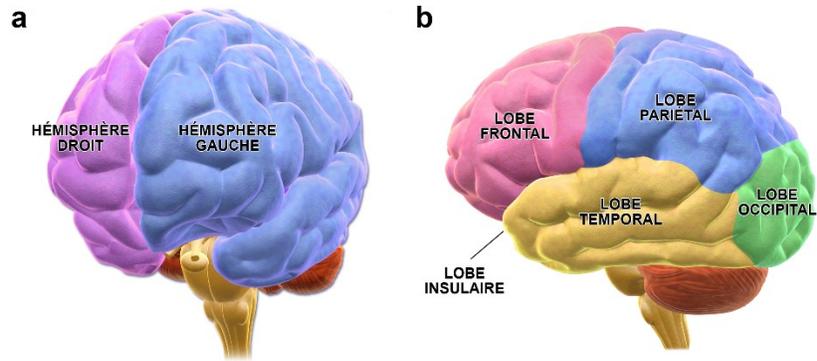


Figure 1<sup>1</sup> – Divisions du cerveau. a : hémisphères; b : lobes

Les lobes sont également subdivisés par la présence de replis. Cet arrangement en *circonvolutions* forme un ensemble de « monts », appelés *gyrus*, et de « vallées », appelées *sillons* ou *sulcus* (Figure 2). La présence de ces replis permet à la boîte crânienne de contenir un cortex de plus grande superficie, la surface totale du cortex humain atteignant environ 2 500 cm<sup>2</sup>. On retrouve chez tous les individus une structure commune de gyrus et sillons principaux ou constants, bien que la géométrie particulière de ces structures soit variable d'un individu à l'autre. Le cerveau de chaque individu comporte également une géométrie de circonvolutions secondaires, qui est quant à elle très variable.

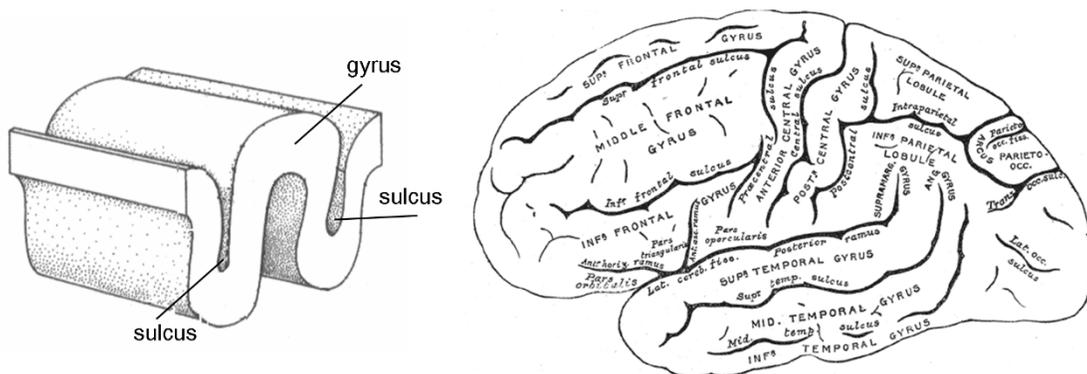


Figure 2 – Sulcus et gyrus<sup>2,3</sup>.

<sup>1</sup> Adapté de Blausen.com staff. "Blausen gallery 2014". Wikiversity Journal of Medicine. DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 20018762.

<sup>2</sup> Par Albert Kok, domaine public, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2214448>

<sup>3</sup> Par Henry Vandyke Carter, domaine public, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=526980>

La matière composant le cerveau peut être divisée en trois grandes catégories (Figure 3) : matière grise, matière blanche et liquide céphalo-rachidien (LCR). Le LCR a des fonctions purement mécaniques et est de peu d'intérêt dans la présente étude. La matière blanche est composée principalement d'axones et a pour fonction de relier entre elles les différentes zones du cerveau. La matière grise quant à elle comporte la matière grise corticale, ainsi que plusieurs structures profondes, ou matière grise sous-corticale.

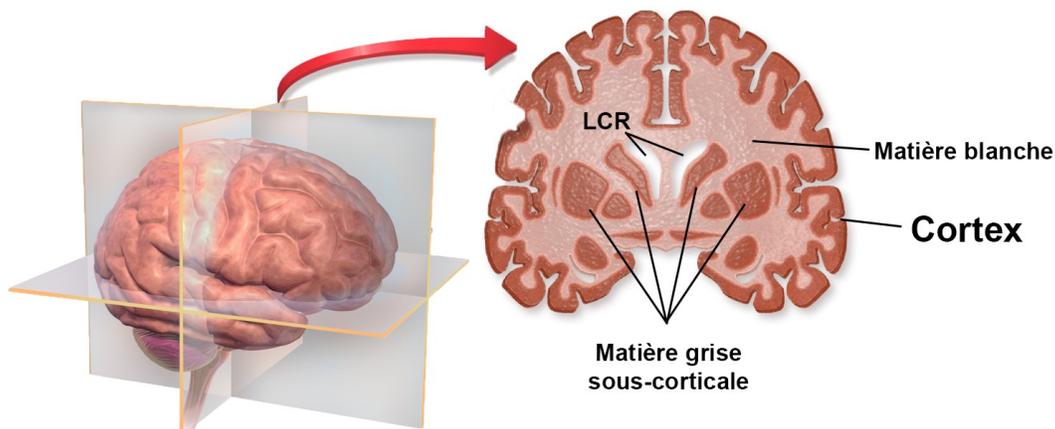


Figure 3 – Types de tissu cérébral<sup>4</sup>.

Le cortex est le principal siège des fonctions cognitives, sensorielles et motrices. Ces fonctions sont médiées par l'activité de milliards de cellules nerveuses spécialisées constituant l'unité fonctionnelle de base du système nerveux : les neurones.

### Les neurones

Un neurone est un système « entrée-sortie » qui assure le traitement et la transmission d'un signal bioélectrique. Ils sont composés d'un corps cellulaire d'un diamètre variable (5-120  $\mu\text{m}$ ) et de deux types de prolongements : un ensemble complexe de dendrites (entrées) ainsi qu'un axone unique (sortie) se terminant en plusieurs branches (Figure 4).

Les dendrites d'un neurone sont très nombreuses et servent à conduire le signal électrique provenant de plusieurs sources vers le corps cellulaire. Leur nombre et leur

<sup>4</sup> Adapté de "Blausen gallery 2014". Wikiversity Journal of Medicine. <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=31118590>

morphologie dépendent du type et de la fonction du neurone. L'axone d'un neurone quant à lui est responsable de la transmission du signal bioélectrique du neurone vers l'extérieur. Son diamètre est compris entre 1 et 15  $\mu\text{m}$  et sa longueur varie d'environ un millimètre à plus d'un mètre. Afin de faciliter le transport du signal, certains axones sont recouverts d'une gaine de myéline, une substance composée principalement de lipides qui joue un rôle d'isolation et de protection de l'axone.

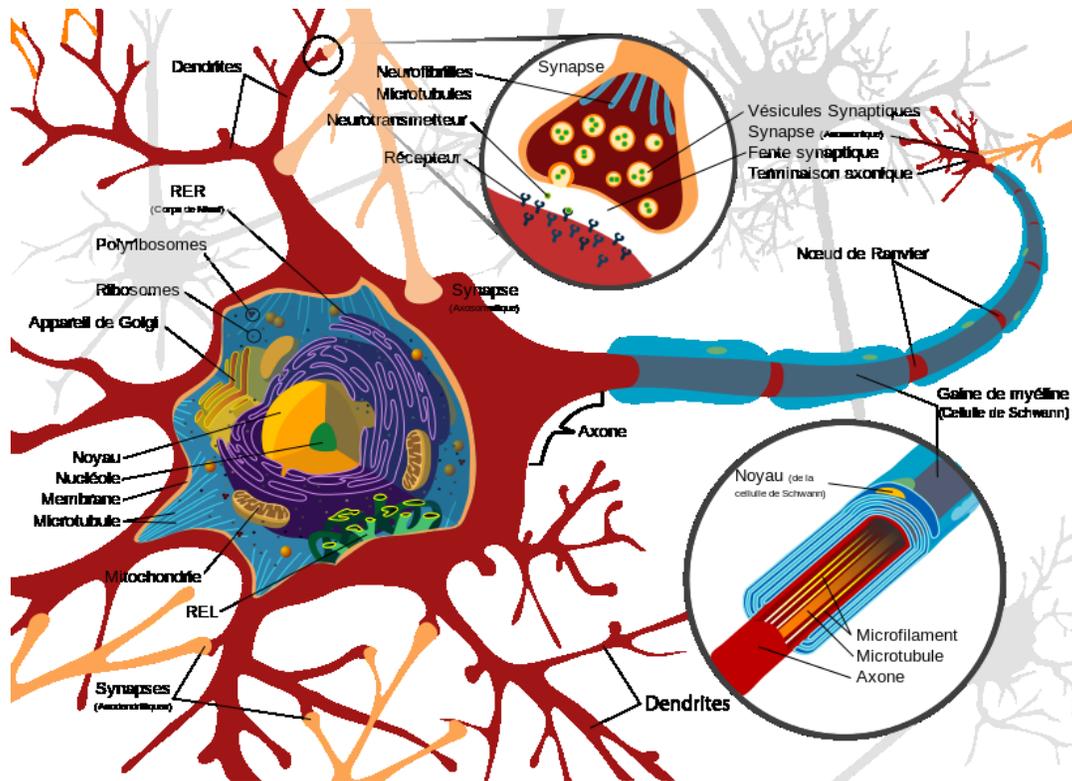


Figure 4 – Anatomie d'un neurone<sup>5</sup>

Les neurones communiquent entre eux par le biais de jonctions appelées *synapses*. La communication entre l'élément pré- et post-synaptique se fait par l'intermédiaire de neurotransmetteurs chimiques relâchés à travers la fente synaptique (Figure 4). Ces neurotransmetteurs sont généralement stockés dans la zone présynaptique sous forme de vésicules.

<sup>5</sup> Par LadyofHats, domaine public, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3970940>

## Les couches corticales

Les différentes classes de neurones du cortex, ainsi que d'autres types de cellules, sont arrangées selon une structure laminaire (Figure 5). Chaque couche contient une distribution caractéristique de types de cellules et de connexions avec les autres régions corticales ou sous-corticales. Les fibres qui relient ces régions adoptent de façon générale soit une configuration radiale (perpendiculaire à la surface du cortex) ou tangentielle (parallèles à la surface). Ces couches sont fortement reliées entre elles par les connexions radiales qui couvrent toute l'épaisseur corticale. Le cortex est ainsi divisé en unités fonctionnelles distinctes appelées *colonnes corticales* et *mini-colonnes corticales*, dont le cœur est dense en corps cellulaires, et dont la périphérie est dense en neurites, un milieu qu'on appelle « neuropile ».

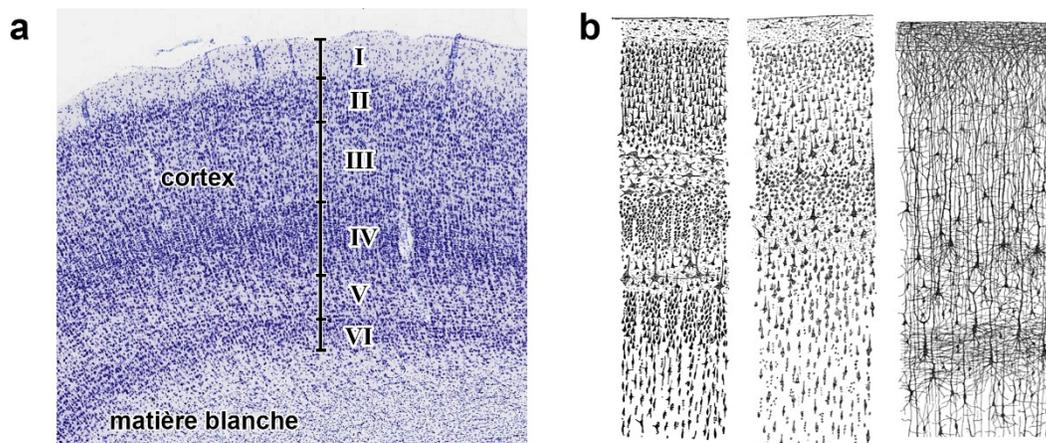


Figure 5 – Couches corticales. a<sup>6</sup> : Photographie d'une coupe histologique; b<sup>7</sup> : Schémas d'une coupe histologique montrant les corps cellulaires (gauche et centre) ou les dendrites et axones (droite).

La morphologie des couches corticales (nombre, épaisseur, densité, etc.) varie spatialement d'une région du cortex à l'autre. Ces variations locales des propriétés microstructurelles du cortex permettent une segmentation de ce dernier en régions structurellement homogène. Deux approches complémentaires sont généralement utilisées dans la caractérisation corticale. La « myéloarchitectonique » réfère à l'étude des propriétés des fibres myélinisées, p. ex. la taille, la densité ou le degré de myélinisation, tandis que la « cyto-

<sup>6</sup> Adapté de <http://brainmaps.org/ajax-viewer.php?datid=42&sname=385>

<sup>7</sup> Par Santiago Ramon y Cajal, domaine publique, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=8513016>

architectonique » réfère à l'étude des propriétés des corps cellulaires, telles leur forme, la taille ou la distribution.

Dans le contexte du présent ouvrage, l'étude de la microstructure corticale réfère à la caractérisation de la myélo- et cytoarchitecture en utilisant l'influence de ces structures sur le signal IRM. Comme il est bien connu en physique et en biologie que « la structure détermine la fonction », une étude de la microstructure corticale devrait nous renseigner sur les causes du dysfonctionnement particulier observé chez notre groupe de sujets, c.-à-d. la dyslexie, l'épilepsie et l'autisme.

### 1.3. Objectifs

Notre étude vise à combiner les méthodes d'acquisition et d'analyse de données IRM les plus récentes afin de caractériser de façon quantitative les effets de la mutation *SYN1<sub>Q555X</sub>* sur la microstructure corticale. À cette fin, une comparaison statistique des propriétés microstructurelles du cortex des sujets atteints par la mutation par rapport à un groupe contrôle de sujets sains doit être réalisée.

Cette étude vise également à valider la faisabilité de l'approche multivariée en imagerie-génétique et ainsi établir un protocole d'acquisition et d'analyse pouvant être appliqué à l'étude d'autres génotypes.

Ainsi, les objectifs spécifiques du projet dont fait l'objet ce mémoire sont :

- 1- Établir un protocole d'acquisition d'IRM multimodale réalisable dans un temps d'examen raisonnable et permettant la caractérisation et la quantification de paramètres physiques jugés *a priori* susceptibles d'être affectés chez les sujets porteurs de la mutation *SYN1<sub>Q555X</sub>* ;
- 2- Recruter les sujets pour l'étude, superviser le bon déroulement de l'acquisition des données chez ces sujets et s'assurer de la qualité des données recueillies ;
- 3- Implémenter et valider une chaîne de traitement et d'analyse des données permettant de maximiser la qualité et la spécificité des paramètres physiques quantitatifs ;

- 4- Réaliser une analyse statistique comparative afin de détecter, décrire et interpréter les différences de propriétés corticales entre les groupes de sujets porteurs de la mutation *SYNI<sub>Q555X</sub>* et de sujets contrôle.

## 1.4. Hypothèse

À la lumière des précédents résultats *in vitro* sur le développement de neurones de souris porteuses de la mutation *SYNI<sub>Q555X</sub>* (Fassio et coll. 2011) et considérant les effets cliniques chez les sujets atteints (Nguyen et coll. 2015; Sénéchal 2001), nous émettons l'hypothèse que des altérations de la microstructure corticale entre les groupes de sujets, classés selon leur génotype, pourront être détectées grâce aux analyses des données de neuro-imagerie.

Plus spécifiquement, nous nous attendons à déceler des différences dans certains paramètres physiques quantitatifs reliés à la microstructure et la composition de la matière grise corticale. Le phénotype commun à l'ensemble des sujets caractéristique d'un trouble du langage laisse croire *a priori* que les régions affectées soient principalement localisées au niveau du réseau langagier.

Le cortex a été spécifiquement choisi comme point d'intérêt de cette étude, car il comprend la plupart des synapses cérébrales, connues pour être affectées par la mutation *SYNI<sub>Q555X</sub>*, et également parce que l'épilepsie et la dyslexie sont principalement des troubles reliés à la matière grise corticale.

## 1.5. Méthodologie

### 1.5.1. Sujets

Cette étude a été approuvée par le Comité d'éthique à la recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (no. d'étude 15.282). Les sujets porteurs de la mutation *SYNI<sub>Q555X</sub>* identifiés lors d'une étude précédente (Sénéchal 2001) ont tous été recrutés au sein d'une même famille étendue, originaire de Mont-Laurier, au Québec. Dix-sept (17) sujets porteurs de la mutation ont été identifiés (6 hommes, âgés de 17 à 52 ans ; 11 femmes, âgées de

18 à 89 ans). Certains sujets ont dû être exclus de l'étude pour diverses raisons, notamment un sujet en raison de son âge avancé et de sa santé précaire, un sujet en raison d'un anévrisme cérébral, un sujet porteur d'un stimulateur cardiaque ne pouvant effectuer d'examen en IRM, et un sujet très atteint d'un TSA dont les données IRM étaient trop affectées par des artéfacts de mouvement pour être retenues.

Finalement, les données de treize (13) sujets porteurs de la mutation *SYN1*<sub>Q555X</sub> (4 hommes, âgés de 17 à 52 ans ; 9 femmes, âgées de 18 à 67 ans) ont pu être recueillies. Ces sujets forment le groupe d'intérêt, que nous dénommerons simplement « groupe Q555X » ou encore « groupe sujets ». Treize volontaires sains appareillés pour l'âge et le sexe ont également été recrutés pour des fins de comparaison statistique, et forment quant à eux le « groupe contrôle ».

### **1.5.2. Protocole d'imagerie**

Toutes les données ont été acquises à l'hôpital Notre-Dame du CHUM sur un scanner IRM clinique Philips Achieva 3T avec une antenne de tête à 32 canaux et un système de gradients haute performance (80 mT / m). Nous avons établi un protocole d'acquisition qui comprend les séquences anatomiques traditionnelles (pondérée T1, pondéré T2), ainsi qu'une séquence d'imagerie de diffusion multicouche et une séquence d'imagerie quantitative multiparamétrique. Les détails techniques du protocole d'imagerie sont donnés à l'Annexe I.

Les données d'imagerie ainsi recueillies nous permettent une évaluation de plusieurs *cartes paramétriques* pour chaque sujet, c.-à-d. des images anatomiques dont les valeurs scalaires absolues sont sensibles aux propriétés physiques du tissu cérébral sous-jacent. Ces cartes paramétriques sont par la suite utilisées pour comparer les groupes de sujets et ainsi caractériser les impacts de la mutation *SYN1*<sub>Q555X</sub>.

La séquence d'imagerie quantitative multiparamétrique vise l'estimation de cartes paramétriques sensibles à la *composition* du tissu cérébral, et est décrite en détail au chapitre 2. La séquence d'imagerie de diffusion quant à elle permet l'estimation de métriques sensibles plutôt à la *structure* du tissu, et est l'objet du chapitre 3.

### 1.5.3. Cartographie surfacique du cortex

L'étude quantitative de la matière grise corticale représente un défi complexe. Afin de pouvoir effectuer une étude comparative de groupe, il importe de parvenir à ramener le cortex de chaque sujet dans un espace commun, où il existe une correspondance spatiale inter-sujets précise en chaque point du cortex. L'approche traditionnelle consiste à appliquer une déformation non linéaire des images de chaque sujet vers un volume de référence dans un espace standardisé. Cette transformation non linéaire vers un espace commun est généralement appropriée pour l'étude de la matière grise sous-corticale et de la matière blanche profonde, qui représentent des structures tridimensionnelles assez simples.

Or, le cortex humain présente une géométrie composée de circonvolutions complexes. Bien qu'un alignement volumétrique puisse être suffisant pour obtenir une correspondance inter-sujets des circonvolutions principales, la géométrie variable des circonvolutions secondaires entraîne inévitablement des erreurs d'alignement de celles-ci. Traditionnellement, les études de neuro-imagerie utilisent un lissage spatial gaussien afin d'atténuer les effets d'un recalage inter-sujets imparfait. Ce lissage implique par contre des problèmes supplémentaires pour l'étude du cortex, car il introduit une quantité importante de contamination par effet de volume partiel avec la matière blanche, le liquide céphalo-rachidien (LCR) et avec le cortex des parois opposées d'un même sillon, qui peut présenter des propriétés structurelles et fonctionnelles très différentes (Glasser et coll. 2016).

Pour remédier à ce problème, une réalisation importante des dernières années fut de constater que le cortex peut être vu non pas comme une structure tridimensionnelle complexe, mais comme une simple surface bidimensionnelle adoptant une configuration circonvoluée dans l'espace (Fischl 2012). Cette approche permet de traiter le problème d'alignement inter-sujets non plus dans un espace en trois dimensions, mais sur une surface en deux dimensions, ce qui constitue un problème beaucoup plus facile à résoudre.

La solution consiste à d'abord générer, pour chaque sujet, des surfaces représentant la face externe du cortex ainsi que l'interface entre la matière blanche et le cortex, pour chaque hémisphère (Figure 6). Cette segmentation du ruban cortical est réalisée à l'aide du logiciel FreeSurfer (Fischl 2012) et est basée sur les images anatomiques pondérées T1 et T2.

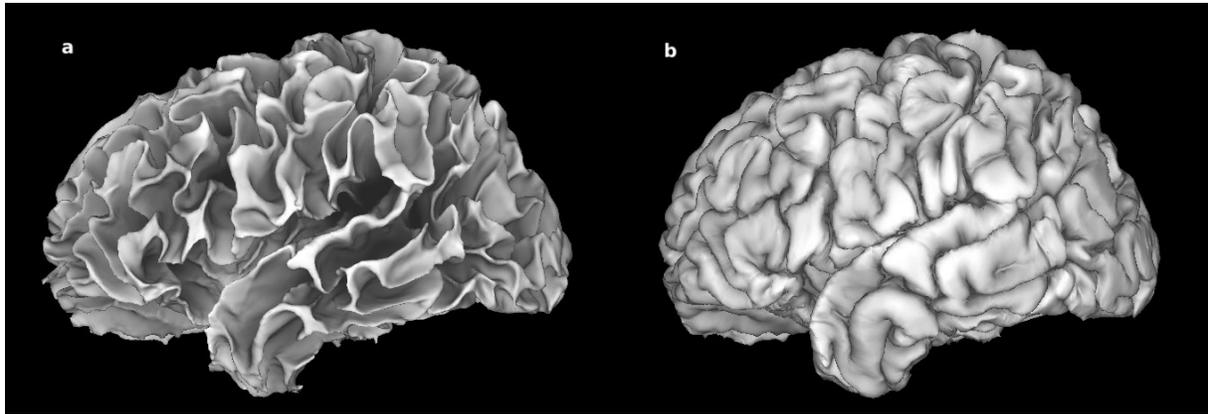


Figure 6 – Surfaces corticales; **a** : interface matière blanche / cortex; **b** : face externe du cortex.

Cette segmentation est également utilisée afin de transposer les valeurs des cartes paramétriques à l'intérieur du ruban cortical obtenues dans *l'espace volumétrique*, c.-à-d. l'espace traditionnel composé de voxels en trois dimensions, vers *l'espace surfacique*, c.-à-d. l'espace bidimensionnel constitué d'un ensemble de points appelés vertex (Figure 7). Cette approche d'une cartographie surfacique est notamment utilisée au sein du *Human Connectome Project* (HCP), un projet de grande envergure qui vise à cartographier la connectivité fonctionnelle et structurelle du cerveau humain. Nos méthodes sont d'ailleurs basées en partie sur celles utilisées au HCP, dont nous utilisons ici les outils (Glasser et coll. 2013; Glasser et coll. 2016).

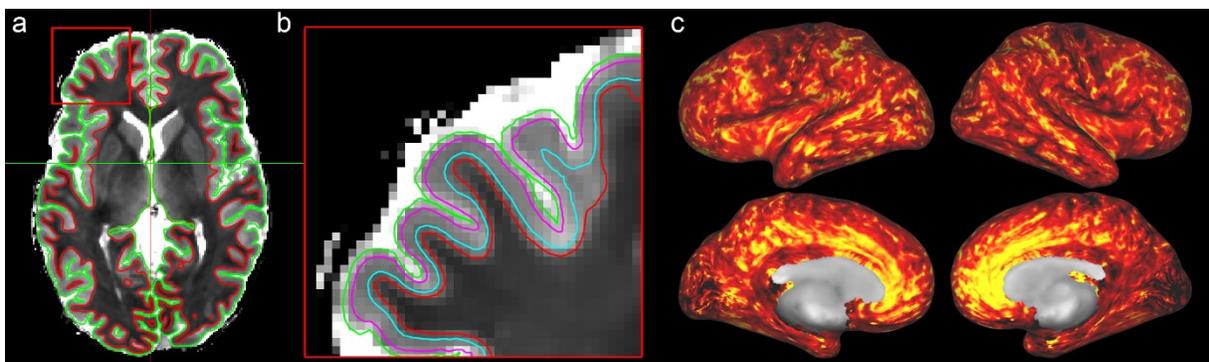


Figure 7 – Passage de l'espace volumétrique vers l'espace surfacique. **a** : Les cartes paramétriques sont évaluées dans l'espace volumétrique, en correspondance avec la segmentation du cortex en surfaces externe (vert) et interne (rouge); **b** : En pratique, seuls les voxels compris entre 25% et 75% de l'épaisseur corticale sont inclus dans le transfert vers l'espace surfacique, afin de limiter la contamination avec le LCR et la matière blanche; **c** : Carte paramétrique dans l'espace surfacique;

Le résultat est un ensemble de cartes paramétriques surfaciques dans l'espace natif de chaque sujet, c.-à-d. représentées sur la surface corticale propre à chacun. Afin de pouvoir comparer les données de tous les sujets, ces cartes paramétriques doivent être rééchantillonnées vers un espace commun, où chaque vertex de la surface corticale correspond à la même position chez tous les sujets.

La grille commune utilisée pour ce faire par le HCP est appelée *fs\_LR* (Van Essen et coll. 2012). Il s'agit d'une version modifiée de l'atlas de groupe *fsaverage* fournie avec le logiciel FreeSurfer (Fischl 2012). L'adaptation de Van Essen et coll. consiste à ramener chacun des hémisphères vers une grille commune, afin d'obtenir une correspondance interhémisphérique, c.-à-d. pour chaque vertex il existe un vertex correspondant sur l'hémisphère contralatéral. Le pipeline de traitement des données structurelles du HCP utilisé dans cette étude nous fournit d'emblée les transformations nécessaires pour passer de la grille native du sujet vers la grille commune *fs\_LR*.

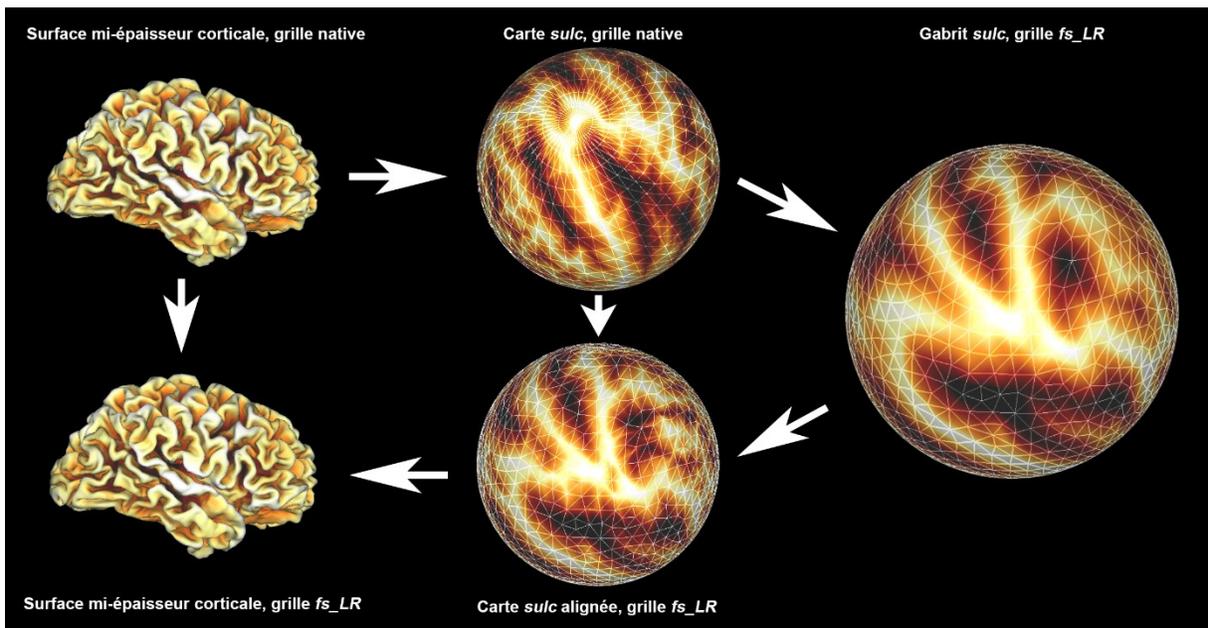


Figure 8 – Rééchantillonnage de la surface native d'un sujet vers une grille commune.

Brièvement, le principe derrière ce rééchantillonnage, tel qu'illustré à la Figure 8, passe par une transformation non linéaire des informations de courbure reliées aux circonvolutions corticales du sujet (ci-après appelée carte *sulc*) vers un atlas de référence. La surface à mi-

épaisseur corticale pour chaque hémisphère est d'abord « gonflée » et ramenée à la surface d'une sphère. Cette transformation vers une surface sphérique est basée sur une transformation bijective qui minimise les distorsions, définies par le gradient d'une fonctionnelle dépendante du déplacement quadratique moyen appliqué au voisinage de chaque vertex (Fischl et coll., 1998). La carte *sulc* du sujet est ensuite projetée sur la surface de cette sphère et alignée sur l'atlas de référence par une transformation non linéaire bidimensionnelle qui minimise la différence quadratique moyenne de la courbure, modulée par la variance inter-sujets de celle-ci (Fischl et coll., 1999). Suite à cet alignement, la surface native du sujet est rééchantillonnée sur une grille commune, ce qui permet d'établir un système de coordonnées unifié, pour lequel il existe une correspondance géographique inter-sujets en tous points sur la surface du cortex. Finalement, toutes les cartes paramétriques natives du sujet sont rééchantillonnées sur cette grille commune, où des analyses de groupe peuvent être effectuées.

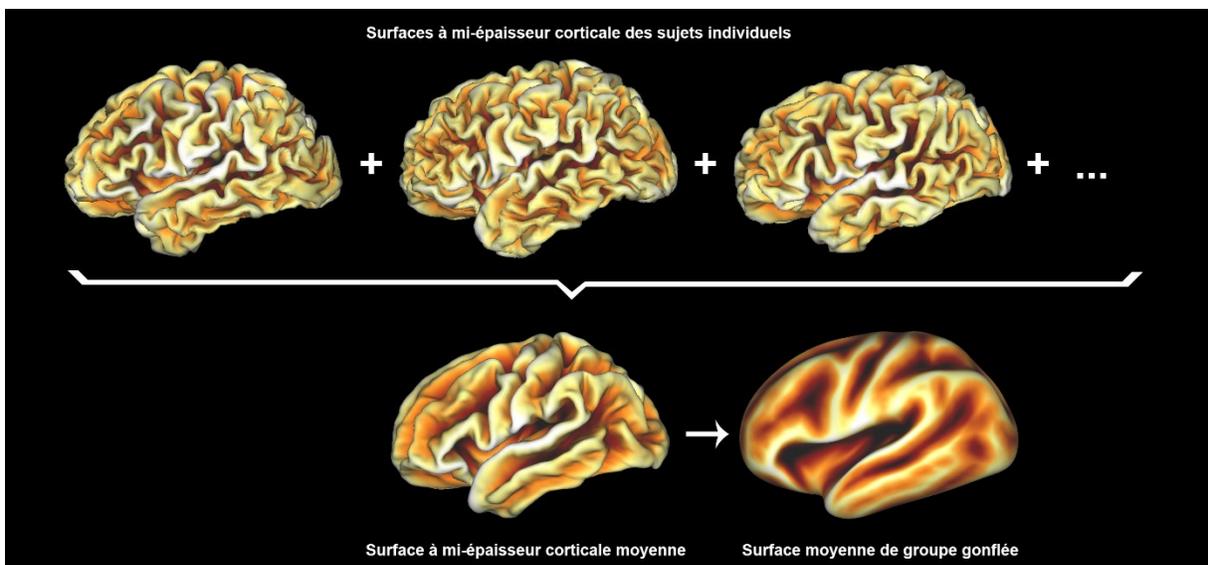


Figure 9 – Création d'une surface corticale moyenne de groupe. Les cartes paramétriques illustrées représentent l'information reliée à la courbure corticale (cartes *sulc*).

Un « cerveau moyen de groupe » est aussi construit en moyennant les surfaces à mi-épaisseur corticale de tous les sujets. Ce cerveau moyen représente fidèlement les circonvolutions principales de notre groupe de sujets, tout en atténuant les différences dans les circonvolutions secondaires. Pour une plus grande clarté, les cartes paramétriques présentées dans cet ouvrage sont généralement montrées sur une version « gonflée » de ce cerveau moyen,

ce qui permet de mieux visualiser l'ensemble des données, qui pourraient être autrement obstruées par les replis du cerveau. La création de la surface moyenne de groupe est illustrée à la Figure 9.

Afin de faciliter la description et l'interprétation des cartes paramétriques, les principales structures anatomiques ont d'abord été identifiées sur la surface corticale moyenne créée ci-haut. L'extraction corticale par le logiciel FreeSurfer fournit pour chaque sujet une segmentation du cortex selon différents atlas. La segmentation selon l'atlas *Desikan-Killiany* (Desikan et coll. 2006) a été retenue ici étant données sa simplicité et son utilisation répandue. Cet atlas fournit pour chaque sujet une segmentation selon les gyrus principaux.

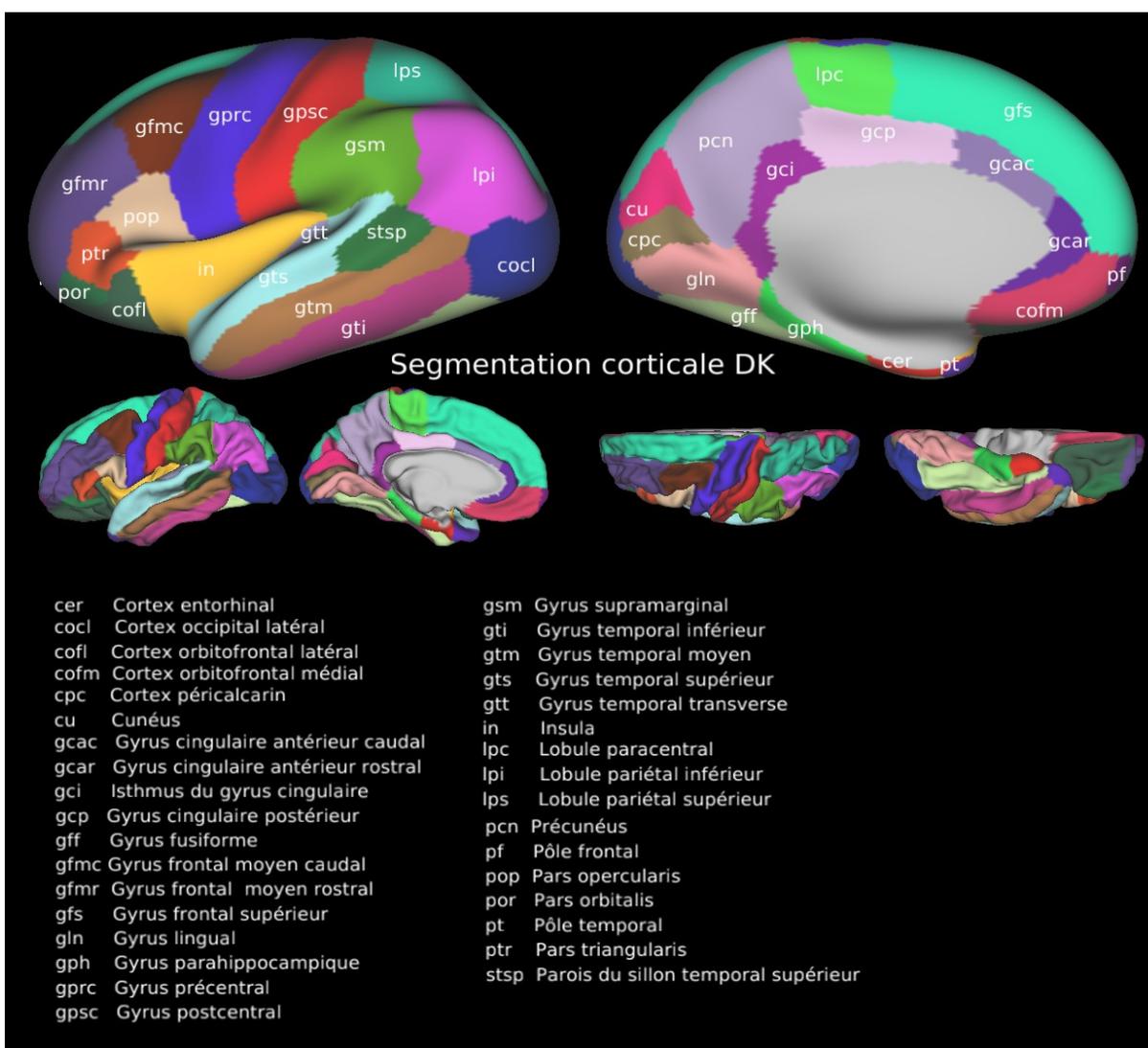


Figure 10 – Segmentation corticale de groupe selon les principaux gyrus.

Une segmentation moyenne de groupe a ensuite été effectuée en calculant la valeur dominante inter-sujets (mode) de cette segmentation. Le résultat est un atlas cortical qui représente la segmentation moyenne du cortex de tous les sujets de l'étude selon les gyrus principaux. Cet atlas est représenté à la Figure 10, où les étiquettes associées à chaque parcelle sont une traduction française libre des étiquettes de l'atlas original de *Desikan-Killiany* (2006).

Un atlas des principaux sillons corticaux a également été dessiné sur le cortex de groupe. Le repérage des sillons a été fait en observant conjointement la carte *sulc* moyenne de groupe, qui représente quantitativement l'appartenance de chaque vertex à un sillon ou un gyrus, et la surface à mi-épaisseur moyenne. Cet atlas est présenté à la Figure 11, où l'identification des sillons reprend celle effectuée à la Figure 2 dans Klein et Tourville (2012).

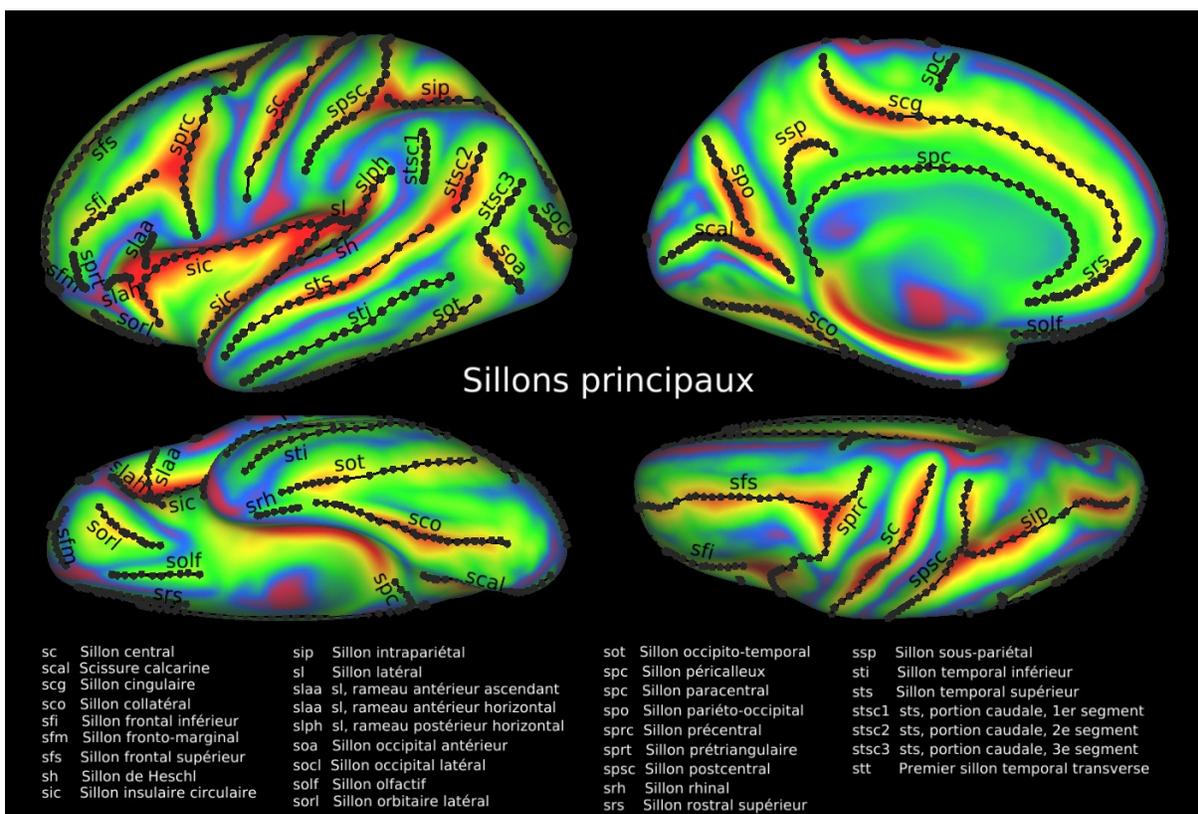


Figure 11 – Atlas de groupe des sillons principaux sur le cerveau moyen.

## 1.6. Présentation des chapitres

Le caractère multidisciplinaire du projet exposé ici ainsi que l'aspect méthodologique couvrant des sujets variés et hétérogènes rendent difficile un mode de présentation classique du mémoire comprenant les chapitres habituels d'introduction, de recension des écrits, de méthodologie, d'exposé et d'analyse des résultats, de discussion générale et de conclusion. Dans un souci de clarté et de cohérence, le présent ouvrage est plutôt divisé en chapitres qui couvrent chacun tous ces points pour un aspect important donné de l'étude.

Ainsi, suite au présent chapitre d'introduction, le chapitre 2 présente les notions théoriques de l'imagerie quantitative utilisée dans ce projet ainsi que certains résultats concernant la validation rigoureuse de l'implémentation de la routine de traitement des données issues de cette technique.

Le chapitre 3 décrit quant à lui la partie reliée à l'imagerie de diffusion. Un aperçu des notions théoriques nécessaires à la compréhension de cette méthodologie y est d'abord présenté, puis les résultats de la validation de l'implémentation y sont exposés.

Le chapitre 4 vise une compréhension plus approfondie des différentes cartes paramétriques obtenues dans ce projet, et explore les relations qui les relient entre elles et leurs liens avec la morphologie corticale.

Finalement, le chapitre 5 présente les résultats cliniques obtenus pour la caractérisation des effets de la mutation *SYN1<sup>Q555X</sup>*. L'intérêt général que représentent les résultats inédits de cette étude nous a portés à rédiger un article scientifique destiné à la publication dans une revue à haut facteur d'impact. Le contenu intégral de cet article y est donc présenté.

## 2. Imagerie quantitative multiparamétrique

L'imagerie quantitative est un domaine qui regroupe les techniques d'IRM permettant la caractérisation des tissus biologiques par l'estimation de ses propriétés fondamentales reliées au signal IRM. Traditionnellement, ces propriétés sont utilisées pour produire des images présentant des contrastes variés, utiles par exemple pour une évaluation visuelle des tissus mous. L'évaluation *quantitative* de ces propriétés permet quant à elle une « mesure » de ces paramètres, et ainsi d'effectuer par exemple un suivi longitudinal de propriétés physiologiques lors de l'évolution d'une condition pathologique, ou encore une comparaison inter-sujets, tel que ce qui est recherché dans cette étude.

### 2.1. Notions théoriques

#### **2.1.1. Les propriétés fondamentales du signal IRM**

Cette section présente quelques notions théoriques de base reliées aux propriétés fondamentales dont le signal IRM est dépendant, afin de mettre en contexte l'application de l'imagerie quantitative multiparamétrique.

L'imagerie par résonance magnétique repose sur le concept de l'interaction des spins nucléaires avec un champ magnétique externe. Dans le cas des tissus biologiques, le noyau le plus important est celui d'hydrogène, car il y est abondant et possède un moment magnétique dipolaire important. L'interaction du moment magnétique du noyau d'hydrogène, aussi appelé proton ou spin, avec un champ magnétique externe entraîne un mouvement de précession de celui-ci autour de l'axe du champ à la fréquence de Larmor  $\omega_0 = \gamma B_0$ , où  $\gamma$  est le rapport gyromagnétique de l'hydrogène et  $B_0$  est l'intensité du champ magnétique externe (Figure 12a).

Les lois de la mécanique quantique nous indiquent que le spin nucléaire de l'hydrogène peut prendre une de deux configurations, soit aligné parallèlement ou anti-parallèlement au champ magnétique externe. Ces deux configurations possèdent un niveau d'énergie différent, avec la configuration parallèle occupant le niveau d'énergie le plus bas. La différence d'énergie entre les deux niveaux est proportionnelle au champ magnétique et est égale à  $\hbar\omega_0$ , avec  $\hbar = h/2\pi$  où  $h$  est la constante de Planck. Cet écart d'énergie est très faible par rapport à l'énergie thermique présente dans les tissus biologiques ( $\hbar\omega_0 \ll kT$ , avec  $k$  la constante de Boltzmann et  $T$  la température). Cependant, le nombre important de noyaux d'hydrogène par volume implique un nombre élevé de spins en excès dans le niveau inférieur d'énergie par rapport au niveau supérieur.

Le moment magnétique de ces spins en excès donne ainsi lieu à une magnétisation à l'équilibre nette non nulle orientée dans la direction du champ magnétique externe, qu'on appellera « magnétisation longitudinale », dénotée  $M_0$ . On peut montrer que la magnétisation longitudinale est proportionnelle à l'intensité du champ magnétique  $B_0$  et au nombre de protons par unité de volume  $\rho_0$ , ou à la densité protonique ( $PD \propto \rho_0$ ). À l'équilibre, les spins précessent autour de  $B_0$  avec une phase aléatoire, et le vecteur de magnétisation nette ne possède donc qu'une composante longitudinale :  $\vec{M} = M_0\hat{z}$  (supposant un champ  $B_0$  orienté selon  $z$ ) (Figure 12b).

Afin de pouvoir détecter un signal, la magnétisation doit être basculée dans le plan transverse ( $x$ - $y$ ). Cette rotation de  $\vec{M}$ , qu'on appelle « nutation », se fait grâce à une onde RF polarisée circulairement à la fréquence de Larmor. L'application de cette impulsion RF a pour conséquence de mettre en phase la population de spins et de basculer une partie de ceux-ci anti-

parallèlement à  $B_0$ , dans le niveau d'énergie supérieur (Figure 12c). Le champ électromagnétique correspondant à cette onde RF d'excitation est appelé en IRM « champ  $B_1^+$  ». L'angle de nutation ( $\alpha$ ) induite par le champ  $B_1^+$  est fonction de l'intensité, la forme et la durée de l'impulsion RF. Par exemple, suite à une impulsion  $\pi/2$ , un nombre égal de spins sont alignés parallèlement et anti-parallèlement à  $B_0$ , et le vecteur de magnétisation ne possède plus qu'une composante transverse (Figure 12c).

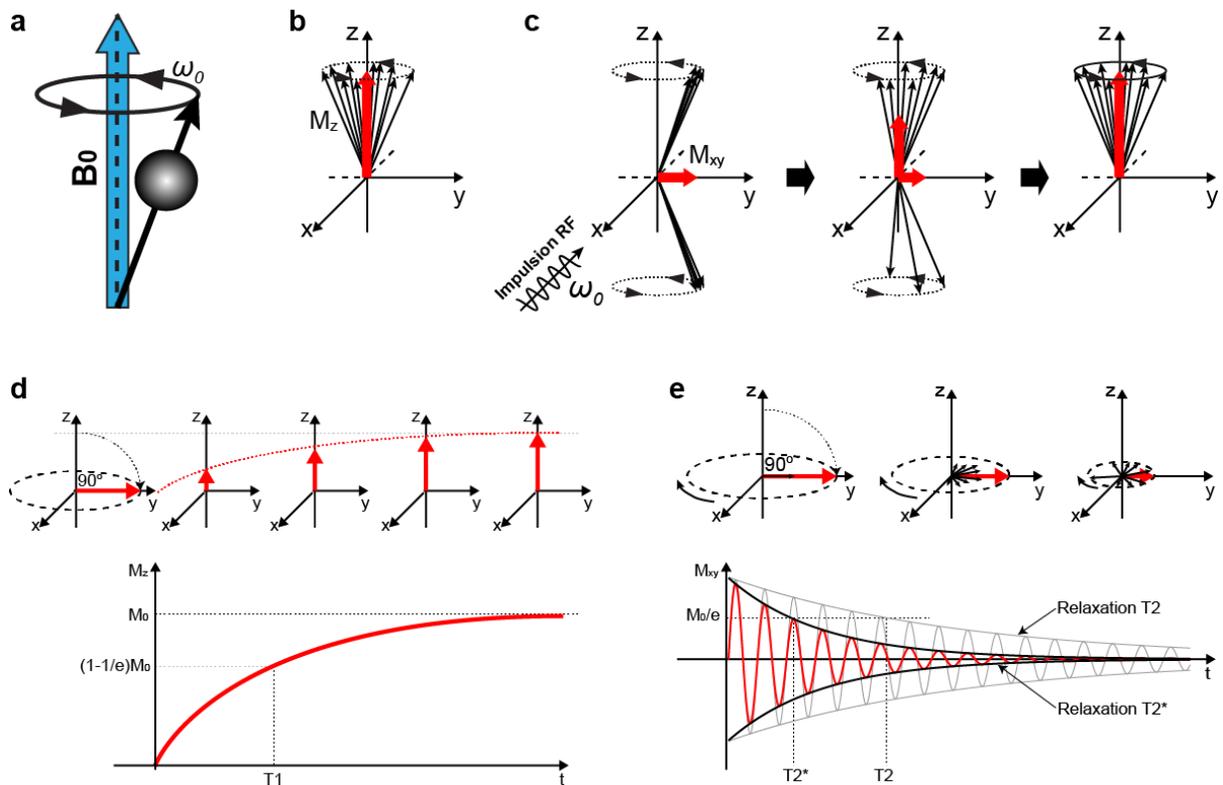


Figure 12 – Signal IRM et temps de relaxation. **a** : Précession d'un spin autour du champ  $B_0$ ; **b** : Magnétisation longitudinale à l'équilibre; **c** : Évolution d'une population de spins suite à une impulsion RF  $\pi/2$ ; **d** : Relaxation longitudinale; **e** : Relaxation transverse

Une fois dans le plan transverse, le vecteur de magnétisation précesse autour de l'axe de  $B_0$ . C'est cette précession, qui donne lieu à un champ magnétique variable dans le temps, qui permet de détecter un signal. La force électromotrice induite dans les antennes réceptrices par ce champ variable, appelé « champ  $B_1^-$  », est proportionnelle à  $\omega_0 M_0$ . Suite à l'application de cette impulsion, le système de spins retourne graduellement jusqu'à l'état d'équilibre thermodynamique initial (Figure 12c). Ce retour à l'équilibre est caractérisé par ce qu'on appelle

les temps de relaxation. On distingue deux types de relaxation fondamentale : la relaxation longitudinale et la relaxation transverse.

En l'absence d'une onde RF, le vecteur de magnétisation tend à retourner à sa position d'équilibre longitudinale, soit aligné parallèlement au champ magnétique. Nous appelons ce retour à l'équilibre la *relaxation longitudinale* (Figure 12d). Cette relaxation, caractérisée par une constante de temps notée  $T_1$ , est due aux interactions des spins avec leur environnement, ou l'interaction « spin-réseau », c.-à-d. par le transfert de l'énergie gagnée par les spins par l'application de l'onde RF vers l'environnement moléculaire.

Par exemple, supposons l'application au temps  $t = 0$  d'une impulsion  $\pi/2$  au système précédemment à l'équilibre, soit une rotation de  $\vec{M} = M_0\hat{z}$  vers le plan transverse, disons  $\vec{M} = M_0\hat{y}$ . L'évolution temporelle de la composante longitudinale de la magnétisation ( $M_z$ ) sera donnée par :

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-t/T_1}) \quad (2.1)$$

La *relaxation transverse* quant à elle réfère à la perte du signal due au déphasage entre les spins à l'intérieur d'un voxel et est caractérisée par la constante de temps  $T_2$  (Figure 12e). Ce déphasage de la magnétisation transverse est dû à l'interaction « spin-spin », c.-à-d. aux interactions de courte durée telles que des collisions et des processus aléatoires comme la diffusion, de même que les effets de variations locales du champ magnétique dues à un environnement chimique hétérogène.

Supposons par exemple encore une fois la situation précédente, soit l'application d'une impulsion  $\pi/2$  au système en équilibre thermique. Au temps  $t = 0$ , la composante transverse de la magnétisation ( $M_{xy}$ ) est égale à  $M_0$  et son évolution temporelle subséquente est donnée par :

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (2.2)$$

En réalité, la perte de signal s'effectue plus rapidement que ce qui est expliqué uniquement par l'interaction spin-spin, car il faut également tenir compte du déphasage supplémentaire induit par les inhomogénéités du champ magnétique externe. Le temps de relaxation transverse *effectif* ou *apparent* est dénoté  $T_2^*$ , et on note que  $T_2^* < T_2$ . Ainsi, pour

une magnétisation transverse arbitraire au temps  $t = 0$ , la magnétisation au temps  $t$  sera donnée par :

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(t = 0)e^{-t/T_2^*} \quad (2.3)$$

La magnétisation transverse du système est généralement mesurée en IRM par un phénomène d'échos. Le terme « écho » fait référence au signal qui est détecté par les antennes réceptrices au temps d'écho (TE) lorsque les spins d'un voxel sont en phase. Plusieurs échos successifs peuvent être générés avec une seule excitation RF, en appliquant une série de gradients magnétiques qui déphasent et remettent en phase les spins (écho de gradient), ou par l'application d'impulsions RF de remise en phase (écho de spin). Finalement, le signal détecté en IRM dépendra également de la relaxation transverse et longitudinale qui se produit entre les répétitions de l'acquisition, séparées par un temps  $TR$ .

### 2.1.2. Imagerie quantitative

Comme discuté ci-haut, les trois paramètres physiques fondamentaux les plus importants en IRM sont la densité protonique (PD), le temps de relaxation longitudinal (T1) et le temps de relaxation transverse (T2 ou T2\*). Ces paramètres physiques sont directement influencés par la structure biophysique locale ou l'environnement biochimique des tissus. Les différents types de tissus biologiques possédant des propriétés distinctes, la manipulation judicieuse de la magnétisation à l'aide de séquences d'impulsions RF permet de produire des images offrant des contrastes variés, *pondérées* selon ces propriétés fondamentales.

De plus, la caractérisation de ces paramètres de façon *quantitative* permet non seulement d'obtenir un contraste visuel, important pour la détection de lésions ou de pathologies macroscopiques par exemple, mais également d'obtenir des mesures absolues, reproductibles et indépendantes des conditions de mesure, qui peuvent être employées afin d'obtenir des informations sur les caractéristiques microstructurelles du tissu sous-jacent.

Bien que la relation précise entre les paramètres fondamentaux du signal IRM et les propriétés biophysiques ne soit pas établie de façon certaine, il est clair que T1, T2 et PD sont tous influencés à divers degrés par le contenu en eau, la composition des macromolécules, des protéines et des lipides, ou à la présence de substances paramagnétiques (Deoni 2010). Par

exemple, les temps de relaxation T1 et T2 plus courts dans la matière blanche que la matière grise sont dus principalement à la teneur importante en myéline, combinée à une réduction de la fraction d'eau libre. Ainsi, un changement dans ces propriétés peut être relié aux changements biologiques conséquemment à certaines pathologies, conditions neurodéveloppementales ou au vieillissement.

### **Bases biophysiques**

Le contraste IRM du tissu cérébral est généralement vu comme étant principalement influencé par le contenu en fer et en myéline (Stüber et coll. 2014). De plus, comme la distribution de ces substances se recouvre dans plusieurs régions corticales, plusieurs études ont montré des relations entre la concentration en myéline et en fer avec les contrastes T1 et T2\*.

Par exemple, Cohen-Adad (2012) rapporte que le contraste des cartes paramétriques corticales T2\* semble fortement lié à la présence de fer dans la ferritine. Le fer étant un agent paramagnétique, celui-ci induit des variations locales de susceptibilité magnétique, ce qui entraîne un déphasage plus rapide des spins. Une autre source du contraste T2\* est reliée à la présence de myéline, également paramagnétique, et dont les protons de la couche d'hydratation sont caractérisés par un T2\* plus court que les protons libres (respectivement ~20 ms vs ~80 ms à 3T). Séparer la contribution de la myéline et du fer au signal T2\* est un sujet de recherche actuel, mais se révèle en pratique difficile étant donné que ces deux éléments se trouvent fréquemment co-localisés.

Stüber et coll. (2014) ont examiné la relation entre les paramètres T1 et T2\* avec des mesures quantitatives de concentration en myéline et en fer. À l'aide d'imagerie *ex vivo* à ultra-haute résolution, de marquages histologiques, de même qu'en utilisant une technique de spectroscopie par rayons X, couvrant des régions du cortex en périphérie du sillon central et dans le cortex visuel, les auteurs ont ainsi déterminé les contributions de la myéline et du fer aux contrastes T1 et T2\*, arguant que ces deux composantes sont responsables de la majorité du contraste dans le signal IRM. Ils ont ainsi trouvé que le contraste T1 dans le cortex de ces deux régions est relié à 36% au contenu en fer et 64% au contenu en myéline. D'un autre côté, le contraste T2\* dans ces mêmes régions corticales serait expliqué à 81% par le fer et 19% par la myéline. Les auteurs concluent donc leur étude en faisant valoir que le contraste T1 est

majoritairement dû à la concentration en myéline, T1 diminuant avec l'augmentation de myéline, tandis que le contraste T2\* est plutôt représentatif du contenu en fer, diminuant également avec l'augmentation du contenu en fer.

Gelman et coll. (2013) se sont intéressés à la relation entre les valeurs de T1 et le contenu en fer, de même que la fraction massique en eau, assumée proportionnelle à la densité protonique. Leur analyse par régions d'intérêts, incluant le cortex préfrontal et les structures de la matière grise sous-corticale, a démontré une relation linéaire inverse entre T1 et la concentration en fer dans ces régions, de même qu'une relation linéaire entre T1 et la fraction en eau pour ces mêmes régions. Ils ont également trouvé une forte relation linéaire entre le contenu en fer et en eau. Selon leurs résultats, les auteurs argumentent que la fraction massique d'eau explique une plus grande part de la variation de T1 à travers ces régions de matière grise que le contenu en fer.

Il est à noter que l'interprétation de la densité protonique en tant que marqueur de la quantité d'eau représente la contribution des protons en diffusion libre du LCR et de l'eau intra- et extracellulaire, mais exclue les protons de la couche d'hydratation associée aux macromolécules, dont le temps T2 très court les rend indétectables directement (Cabana et coll. 2016).

Outre la composition du tissu cortical, l'organisation structurelle de celui-ci semble jouer également un rôle important dans différents contrastes. Les études s'intéressant à la relation entre la cytoarchitecture et les contrastes quantitatifs au niveau cortical sont cependant peu nombreuses, et doivent généralement être corroborées par des analyses histologiques.

Une étude de Harkins et coll. (2015) sur les corrélations entre la microstructure de la matière blanche et les valeurs de T1, bien que non applicable directement à la matière grise corticale, peut servir d'exemple concernant l'impact de la cytoarchitecture sur les valeurs de T1. S'appuyant sur des données histologiques de moelle épinière chez le rat, cette étude tend à montrer une relation linéaire entre T1 et le diamètre axonal, alors qu'aucune relation apparente entre T1 et le contenu en myéline n'est observée. Des données *in vivo* chez l'humain tendent à montrer les mêmes relations dans le corps calleux. Les auteurs tentent d'expliquer cette relation entre T1 et le diamètre axonal comme étant non directement relié au contenu en myéline, mais

tout de même médiée par elle. Ils argumentent ainsi que les axones avec un plus grand diamètre ont un rapport de surface myélinisée à volume plus petit que des axones plus petits, ce qui résulte en un taux d'interaction plus faible entre l'eau libre (T1 long) et l'eau liée aux membranes de myéline (T1 court), et donc un plus grand T1 pour une fraction volumique constante de myéline.

Des mécanismes similaires reliant cytoarchitecture et mesures quantitatives sont probables dans le cortex également. Cependant, la plus grande complexité organisationnelle de la matière grise corticale comparativement à la matière blanche rend l'interprétation des cartes paramétriques en termes de propriétés structurelles plus difficile.

### 2.1.3. Imagerie multiparamétrique VFA-FLASH

Plusieurs méthodes pour évaluer une ou plusieurs mesures quantitatives des paramètres fondamentaux d'IRM ont été développées au fil des ans (pour une revue, voir par exemple (Deoni 2010; Deoni 2011)). Ces méthodes reposent en général sur l'acquisition de plusieurs images de contrastes différents, produits par des choix appropriés d'impulsions RF d'angle  $\alpha$ , de temps de répétition (TR) ou d'écho (TE) variables, et l'estimation des paramètres par l'ajustement d'une expression analytique du signal sur les données.

La méthode que nous avons choisi d'utiliser, dénommée *VFA-FLASH multiéchos* (Jutras et coll. 2016), permet l'estimation simultanée des trois paramètres fondamentaux, soit PD, T1 et T2\*, pour un grand volume d'intérêt dans un temps d'acquisition raisonnable et un rapport signal à bruit (SNR, *signal-noise-ratio*) intéressant. Cette méthode repose sur l'acquisition du signal selon deux contrastes distincts et à de multiples temps d'écho (TE). Les deux contrastes sont obtenus grâce à des angles d'excitation ( $\alpha$ ) différents, et pour chaque excitation douze échos de gradient sont acquis. On désignera la série de douze échos correspondant à un angle d'excitation de 34° par FLASH<sub>34</sub> et la série de l'angle de 6° par FLASH<sub>6</sub>.

La dérivation de l'expression du signal d'une séquence FLASH (*fast low angle shot*) est présentée dans Bernstein et coll. (2004). Le signal (S) mesuré pour cette séquence en fonction de l'angle d'excitation ( $\alpha$ ), du temps d'écho (TE) et du temps de répétition (TR) est donné par:

$$S(TR, TE, \alpha) \propto PD \frac{(1 - E_1) \sin \alpha}{1 - E_1 \cos \alpha} e^{-TE/T_2^*} \quad (2.4)$$

$$E_1 = \exp(-TR/T_1) \quad (2.5)$$

Dans la technique VFA-FLASH, deux angles d'excitation optimisés sont utilisés afin de résoudre l'éq. (2.4) pour  $T_1$  et  $PD$  en fonction de  $\alpha$ . Afin d'éviter d'avoir recours à un ajustement de courbe non linéaire, il est souhaitable de linéariser (2.4) dans le but d'effectuer une régression linéaire, ce qui améliore la robustesse de l'estimation face au bruit, et diminue la charge de calcul. L'expression (2.4) peut être réécrite comme suit (Jutras et coll. 2016) :

$$\frac{S_{ME}}{\sin(\alpha)} = E_1 \frac{S_{ME}}{\tan(\alpha)} + PD(1 - E_1) \sqrt{\sum_{n=1}^N e^{-2TE_n/T_2^*}} \quad (2.6)$$

$$S_{ME} = \sqrt{\sum_{n=1}^N S_n^2} \quad (2.7)$$

où on a remplacé le signal pour un seul TE par la racine carrée de la somme des carrés des  $N$  échos, que l'on appellera l'image *MERGE*, afin de bénéficier des multiples échos pour augmenter le SNR. L'équation (2.6) représente ainsi une droite de pente  $E_1$ , de laquelle on obtient directement  $T_1$  et d'ordonnée à l'origine dépendante  $PD$ . Le terme d'ordonnée à l'origine dépend cependant aussi de  $T_2^*$ , et celui-ci doit donc être estimé pour pouvoir extraire  $PD$ . Pour ce faire, on utilise le logarithme de l'équation (2.3) afin d'effectuer une régression linéaire par moindres carrés sur les  $N$  échos successifs.

Il est important de noter que les paramètres  $T_1$  et  $PD$  estimés selon cette méthode sont fortement affectés par les inhomogénéités du champ  $B_1^+$  (variabilité spatiale de l'angle d'excitation  $\alpha$ ) et  $B_1^-$  (variabilité spatiale de sensibilité de l'antenne de réception). Ainsi, l'estimation initiale de ces paramètres donne plutôt des mesures *apparentes*,  $T_1^{app}$  et  $PD^{app}$ . Ces estimations initiales doivent donc être corrigées afin d'obtenir les paramètres recherchés. La procédure de correction est discutée dans la section suivante.

## 2.2. Méthodologie

### 2.2.1. Estimation des cartes paramétriques

L'image du 3<sup>e</sup> écho des séries FLASH<sub>6</sub> et FLASH<sub>34</sub> est d'abord extraite et un masque du cerveau est obtenu sur celle-ci à l'aide de l'outil BET de FSL (Smith 2002) afin de sauvegarder une image de référence servant plus loin au recalage spatial. Le choix du 3<sup>e</sup> écho a été déterminé empiriquement comme étant celui entraînant une extraction du cerveau et un recalage optimaux.

Afin d'améliorer la qualité et la robustesse de l'estimation des paramètres, nous procédons ensuite à un débruitage des échos individuels à l'aide de l'algorithme AONLM (Manjón et coll. 2010) tel qu'implémenté dans le logiciel *MRI Denoising Software*<sup>8</sup>. Le choix de cet algorithme particulier est discuté plus loin.

Chacune des séries d'images est ensuite recalée séparément vers l'image de référence anatomique (image pondérée T1, « T1w »), soit l'image qui a servi préalablement à l'extraction des surfaces corticales, tel que discuté dans le chapitre 1. Les paramètres d'alignement sont déterminés en utilisant l'image du 3<sup>e</sup> écho extraite précédemment et ensuite appliqués à la série d'échos complète à l'aide d'une interpolation *b-spline* cubique.

La série FLASH<sub>34</sub> montre un contraste très similaire à l'image T1w. Il a été déterminé qu'un simple alignement rigide avec 6 degrés de libertés à l'aide la commande FLIRT de FSL (M Jenkinson et Smith 2001; Mark Jenkinson et coll. 2002) résulte en un alignement excellent avec l'image de référence.

La série FLASH<sub>6</sub> montre quant à elle un contraste différent, plus proche d'une image pondérée PD. Dans ce cas, l'alignement rigide sur l'image T1w à l'aide de la commande FLIRT s'est révélé inefficace. Pour cette raison, nous utilisons plutôt pour la série FLASH<sub>6</sub> un alignement de type « basé sur les frontières » (*boundary-based*), tel qu'implémenté pour le recalage des données de diffusion dans le pipeline de traitement du HCP (Glasser et coll. 2013).

---

<sup>8</sup> <https://sites.google.com/site/pierrickcoupe/software/denoising-for-medical-imaging/mri-denoising/mri-denoising-software>

Brièvement, la segmentation de la matière blanche issue de l'étape d'extraction corticale de FreeSurfer est utilisée afin d'effectuer un alignement basé sur le gradient de l'image à l'interface matière blanche / matière grise. Cet alignement basé sur la frontière est plus robuste dans le cas où l'image de référence et l'image à aligner présentent des contrastes différents.

Les images *MERGE* sont ensuite calculées selon l'équation (2.7) et utilisées dans la régression linéaire de l'équation (2.6). Cette régression linéaire nous donne deux termes, soit la pente de la droite et son ordonnée à l'origine. De la pente ( $m$ ) de cette droite nous obtenons l'estimation de  $T_1^{app}$  selon l'équation (2.5) :

$$T_1^{app} = -TR / \log(m) \quad (2.8)$$

tandis que l'ordonnée à l'origine ( $b$ ) de la droite est mise en mémoire pour pouvoir en extraire le terme  $PD^{app}$  lorsque l'estimation de  $T_2^*$  sera complétée.

La prochaine étape consiste à effectuer la correction du biais du terme  $T_1^{app}$ . Différentes approches pour corriger l'inhomogénéité spatiale du champ  $B_1$  sont possibles. L'approche la plus rigoureuse consiste à faire l'acquisition d'une « carte  $B_1$  », soit une acquisition supplémentaire au moment de l'examen IRM qui permet d'obtenir une image des variations spatiales du champ  $B_1$ , et utiliser cette information pour corriger les paramètres apparents. Une approche alternative consiste à estimer le biais directement sur les cartes paramétriques  $T_1^{app}$  et  $PD^{app}$ .

Nous avons opté pour cette dernière approche, car cela permet de réduire la durée du protocole d'imagerie. Tel que proposé dans Jutras (2016), nous utilisons l'algorithme N4ITK (Tustison et coll. 2010), tel qu'implémenté dans le logiciel ANTs v2.1.0<sup>9</sup>. Cet algorithme estime de façon itérative le champ lisse multiplicatif qui maximise le contenu en hautes fréquences de l'image, en se basant sur une optimisation de l'histogramme de distribution d'intensité. Cette estimation itérative est effectuée en plusieurs étapes successives sur une grille composée de points de contrôle d'une fonction b-spline cubique dont la résolution est doublée à chaque étape.

---

<sup>9</sup> <https://github.com/stnava/ANTs/releases>

Ainsi, trois paramètres importants contrôlent l'algorithme N4ITK, soit le nombre d'étapes d'estimation (N), la taille initiale de la grille (d), et le nombre d'itérations par étape (n).

Jutras et coll. (2016) proposent des paramètres optimisés avec  $N = 3$  étapes et  $n = 400$ , 320 et 240 itérations par étape, avec  $d = 210$  mm pour la correction de  $T_1^{app}$  et  $d = 185$  mm pour la correction de  $PD^{app}$ , de même que l'utilisation d'un masque comprenant la matière grise et la matière blanche. Tel que discuté plus loin, ces paramètres ont cependant été jugés sous optimaux pour le traitement de nos données, et nous utilisons plutôt les paramètres proposés par défaut dans le logiciel ANTs, soit  $N = 4$  étapes,  $n = 50$  itérations par étape, et  $d = 200$  mm. De plus, le masque de la matière blanche préalablement obtenu de FreeSurfer est utilisé pour baser l'optimisation de l'histogramme sur les voxels contenant uniquement la matière blanche, qui montre un niveau de gris plus homogène, tel que proposé par Boyes et coll. (2008).

La prochaine étape concerne l'estimation de  $T_2^*$ . Rappelons que chacune des deux séries d'images représente l'acquisition de douze échos successifs. Une régression linéaire du logarithme du signal par rapport à TE (2.3) permet d'obtenir un estimé de  $T_2^*$  pour chacune des séries grâce à la pente ( $m$ ) de la droite :

$$T_2^* = -1/m \quad (2.9)$$

Nous utilisons ces deux estimations pour calculer une moyenne pondérée dans le but d'améliorer le SNR. Le poids accordé à chacune des estimations est proportionnel à l'inverse de la variance du signal (Jutras et coll. 2016) :

$$T_2^* = \frac{w_1 T_2^*(\alpha_1) + w_2 T_2^*(\alpha_2)}{w_1 + w_2}, w_i = \frac{\sin^2(\alpha_i)}{(1 - E_1 \cos(\alpha_i))^2} \quad (2.10)$$

Finalement, nous sommes maintenant en mesure d'extraire  $PD^{app}$  de l'ordonnée à l'origine obtenue plus tôt à l'aide de l'équation (2.6). Une correction du biais est ensuite appliquée de la même façon que précédemment pour  $T_1$ .

Comme il est impossible d'obtenir un estimé absolu du nombre de protons par unité de volume ( $\rho_0$ ), la mesure de PD est plutôt une mesure relative ( $PD \propto \rho_0$ ). L'estimation de PD doit donc être normalisée selon une valeur de référence afin de pouvoir procéder à une comparaison

inter-sujets. Une procédure couramment utilisée est de normaliser par rapport à la valeur de PD du liquide céphalo-rachidien (LCR). Dans le cas présent, l'estimation de PD dépend cependant de la valeur de T2\*, qui est mal définie dans le LCR, car trop long pour être estimé correctement. Une autre référence doit donc être utilisée pour la normalisation. Nous utilisons la normalisation par rapport au point milieu entre les pics de la matière blanche et de la matière grise dans l'histogramme de PD, tel que proposé dans Jutras et coll. (2016).

### 2.2.2. Cartes de groupe

Suite à une validation exhaustive de la routine de traitement des données, les cartes paramétriques T1, T2\* et PD ont été évaluées pour chaque sujet, transférées vers l'espace surfacique natif de chaque sujet et rééchantillonnées sur une grille commune, selon la méthode présentée au chapitre 1. Des cartes paramétriques moyennées sur l'ensemble des 26 sujets permettent une appréciation des contrastes en bénéficiant d'un très haut rapport signal à bruit, qui peuvent être ainsi interprétés en lien avec les connaissances des propriétés microstructurelles corticales.

Finalement, le coefficient de variation (COV) inter-sujets est calculé pour chaque carte paramétrique. Le COV est calculé localement pour chaque vertex comme le rapport entre l'écart-type inter-sujets ( $\sigma$ ) et la moyenne ( $\mu$ ) ( $COV = \sigma/\mu$ ). Ce coefficient est utilisé comme indice quantitatif de la stabilité des paramètres d'un sujet à l'autre. Des valeurs basses du COV indiquent que les valeurs du paramètre en question sont relativement constantes chez tous les sujets, alors que des valeurs élevées indiquent la présence de variations importantes de cette métrique d'un sujet à l'autre. Cette analyse permet d'estimer la robustesse de l'ajustement des divers modèles aux données ainsi que de détecter la présence de régions corticales où les résultats peuvent être instables, notamment en raison de la présence d'artéfacts.

## 2.3. Résultats

En prévision de la caractérisation des effets de la mutation *SYN1<sub>Q555X</sub>*, il importe d'abord de s'assurer de la qualité des données. Nous présentons ici les résultats de la validation et de

l'optimisation de notre chaîne de traitement des données d'imagerie quantitative multiparamétrique.

### 2.3.1. Validation

Nous avons implémenté dans Matlab R2016 (The MathWorks Inc.) le pipeline d'analyse VFA-FLASH tel que présenté dans Jutras (2016), avec quelques modifications et ajustements dont nous avons jugé améliorant les résultats.

#### Débruitage

Tout d'abord, Jutras et coll. (2016) mentionnent que l'estimation de  $T2^*$  est très sensible au bruit. Ils proposent d'appliquer un filtre médian sur cette carte suite à son estimation, et avant de calculer PD, afin d'éliminer les valeurs aberrantes. Cependant, un tel filtrage entraîne nécessairement une perte d'information et tend à lisser les détails fins de l'image. De plus, plusieurs algorithmes de débruitage sont disponibles actuellement qui permettent d'améliorer grandement le SNR des données IRM. Il semblait donc judicieux de tirer profit de ces algorithmes de débruitage en venant corriger les données brutes multiéchos, avant toute autre forme de traitement d'image. Ainsi, un traitement des données brutes permettrait non seulement d'améliorer la qualité de l'estimation de  $T2^*$ , mais serait aussi vraisemblablement bénéfique pour les cartes T1 et PD.

L'algorithme *Adaptive Optimized Non-Local Means* (AONLM) (Manjón et coll. 2010) a été choisi après l'évaluation de plusieurs autres filtres (données non montrées ici), car il permettait d'obtenir une réduction importante du bruit tout en conservant un bon niveau de détails. Le filtre AONLM est donc appliqué séparément sur chacun des échos des séries FLASH<sub>34</sub> et FLASH<sub>6</sub>.

Cet algorithme adopte le principe de filtre moyenneur non local pour une utilisation optimale sur des données IRM dont le niveau de bruit peut être variable spatialement. Cette dépendance spatiale du rapport signal à bruit est observée entre autres dans le cas d'une acquisition utilisant une accélération parallèle, telle que l'accélération SENSE utilisée lors de l'acquisition de nos données. Une estimation de la variance locale du signal est d'abord obtenue sur une image représentant la différence entre l'image bruitée originale et une image lissée par

l'application d'un filtre passe-bas. Cette estimation de la variance du signal est utilisée par la suite pour déterminer le niveau de débruitage par le filtre moyennneur non local requis à chaque voxel. Ce filtre moyennneur restaure l'intensité de chaque voxel en effectuant une moyenne pondérée des voxels environnants. La pondération utilise une mesure de similitude, basée sur le carré de la norme euclidienne, qui compare l'environnement local du voxel à celui de ses voisins. En bref, chaque voxel est remplacé par une moyenne pondérée des voxels voisins, dont ceux qui présentent un environnement local le plus similaire contribuent le plus à la moyenne.

La Figure 13 montre les résultats de l'application du filtre sur les données brutes, tandis que la Figure 14 montre le résultat sur les cartes paramétriques finales. L'étape de débruitage a un effet important sur les données brutes, celles-ci étant beaucoup plus propres après débruitage. On observe que l'effet du débruitage est propagé dans l'estimation des cartes paramétriques.

Tel qu'attendu, non seulement l'estimation de  $T2^*$  est plus robuste, mais les cartes T1 et PD présentent également un SNR plus élevé, sans perte de détails apparente.

### **Recalage des données**

Un autre aspect de notre traitement qui diffère de la méthode présentée dans Jutras *et al* (2016), est que nos données doivent être recalées sur l'image de référence anatomique (T1w), sur laquelle la segmentation du cortex discutée au chapitre 1 est basée. De plus, pour une évaluation optimale des paramètres, il est important que les deux séries d'images soient en parfait alignement entre elles.

Diverses méthodes sont possibles pour aligner entre elles des images. Lorsque deux images présentent un contraste similaire, un alignement qui minimise la différence entre les niveaux de gris des images peut être suffisant. Par contre, lorsque les contrastes diffèrent, comme dans le cas d'images provenant de séquences IRM différentes, cette méthode peut échouer.

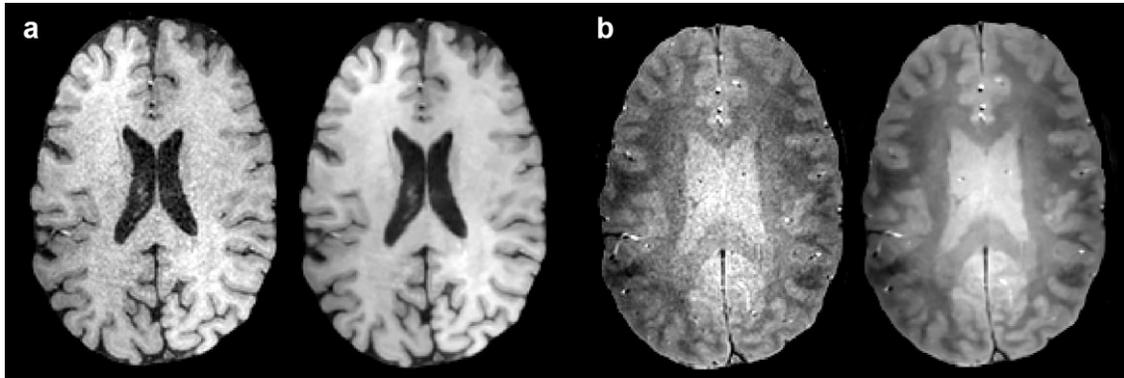


Figure 13 – Débruitage des données brutes. Pour chaque série (**a** : FLASH<sub>34</sub>; **b** : FLASH<sub>6</sub>), une tranche de l'écho 6 est montrée pour les données brutes (gauche) et après débruitage (droite).

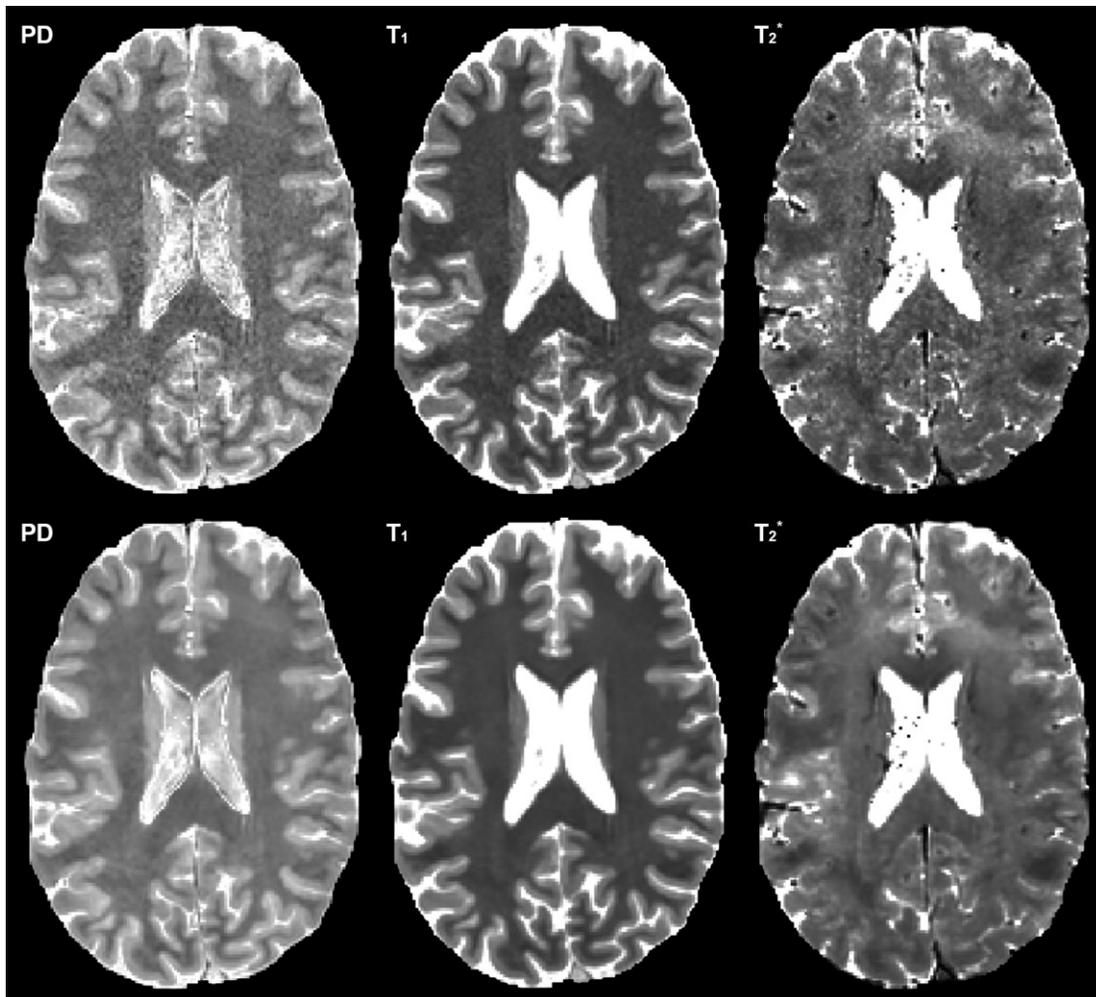


Figure 14 – Effet du débruitage sur les cartes paramétriques. En haut, cartes estimées sur les données brutes. En bas, cartes estimées sur les données débruitées.

Le contraste de la série FLASH<sub>34</sub> étant similaire à celui de l'image T1w, un alignement rigide « traditionnel » basé sur l'intensité de l'image est suffisant. Pour la série FLASH<sub>6</sub> par contre, le contraste ressemble plus à une image pondérée PD, et le contraste entre la matière blanche et la matière grise est faible. Dans ce cas-ci, le recalage simple en fonction de l'intensité de l'image échoue. Une méthode plus appropriée est celle utilisée dans le *HCP Processing Pipeline* (Glasser et coll. 2013), soit un recalage basé sur la frontière entre la matière blanche et grise.

Un exemple du résultat de l'alignement pour chacune des séries est montré à la Figure 15. On peut voir que l'alignement est excellent selon les trois axes, autant pour la série FLASH<sub>34</sub> que FLASH<sub>6</sub>.

En assurant un alignement parfait de chacune des séries avec la référence anatomique, l'alignement des séries entre elles est également assuré. Rappelons que l'alignement est calculé à l'aide de l'image d'un seul écho, et que les paramètres d'alignement sont ensuite appliqués sur la série entière. Cette approche est possible, car les échos d'une même série sont déjà en correspondance spatiale.

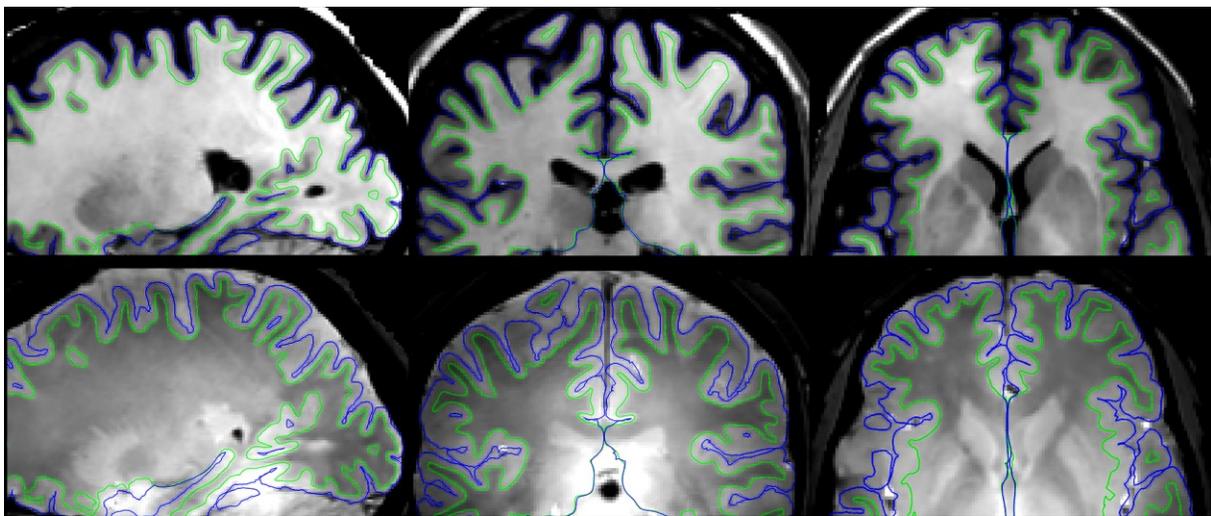


Figure 15 – Alignement spatial des données VFA-FLASH sur la segmentation corticale. En haut : série FLASH<sub>34</sub>; en bas : série FLASH<sub>6</sub>. De gauche à droite : une image selon les plans sagittal, coronal et axial. Les traits bleus montrent la surface corticale, et les traits verts l'interface matière grise / blanche.

## Correction du biais

L'estimation initiale des paramètres T1 et PD donne des valeurs apparentes entachées par l'inhomogénéité du champ B<sub>1</sub>. Jutras *et al* (2016) propose des paramètres optimisés pour la correction du biais avec l'algorithme N4ITK (Tustison et coll. 2010). La méthode proposée utilise également un masque des tissus mous (matière grise et blanche) pour l'optimisation.

Les résultats obtenus avec cette méthode semblaient sous optimaux visuellement, des inhomogénéités résiduelles étant clairement visibles. Des tests sur nos données ont montré de façon empirique que l'utilisation des paramètres par défaut de l'algorithme N4ITK, tel qu'implémenté dans le logiciel ANTs, de concert avec le masque de la matière blanche issu de FreeSurfer produisait des résultats plus satisfaisants.

La Figure 16 montre les résultats de la correction du biais selon les deux méthodes, de même que le champ de biais estimé. Notez que les contrastes ont été amplifiés sur ces images afin de mieux visualiser les inhomogénéités. Les cartes PD et T1 apparentes (première colonne, haut et bas respectivement) montrent des variations spatiales à basse fréquence flagrantes, mettant ainsi en évidence le besoin de procéder à une étape de correction. Les deuxième et troisième colonnes montrent respectivement les cartes paramétriques après correction du biais selon les paramètres de Jutras, et selon les paramètres utilisés dans la présente étude. On remarque que le contraste des cartes corrigées selon notre méthode semble plus uniforme. On observe entre autres sur les cartes corrigées selon Jutras que l'intensité de la matière blanche au niveau frontal et occipital est plus basse qu'au centre, alors qu'on s'attend à une intensité uniforme pour toute la matière blanche (Boyes et coll. 2008).

Il est intéressant de comparer également l'effet de la correction sur les cartes T1 après la transformation du volume vers la surface corticale, tel que présenté à Figure 17. Une asymétrie hémisphérique apparente est présente sur la carte avec la correction de Jutras (gauche), par exemple le lobe insulaire gauche présente des valeurs plus élevées qu'à droite, de même que pour la partie médiale du lobe occipital. D'un autre côté, la carte T1 avec la correction du biais choisie dans ce projet (droite) ne montre pas d'asymétrie notable.

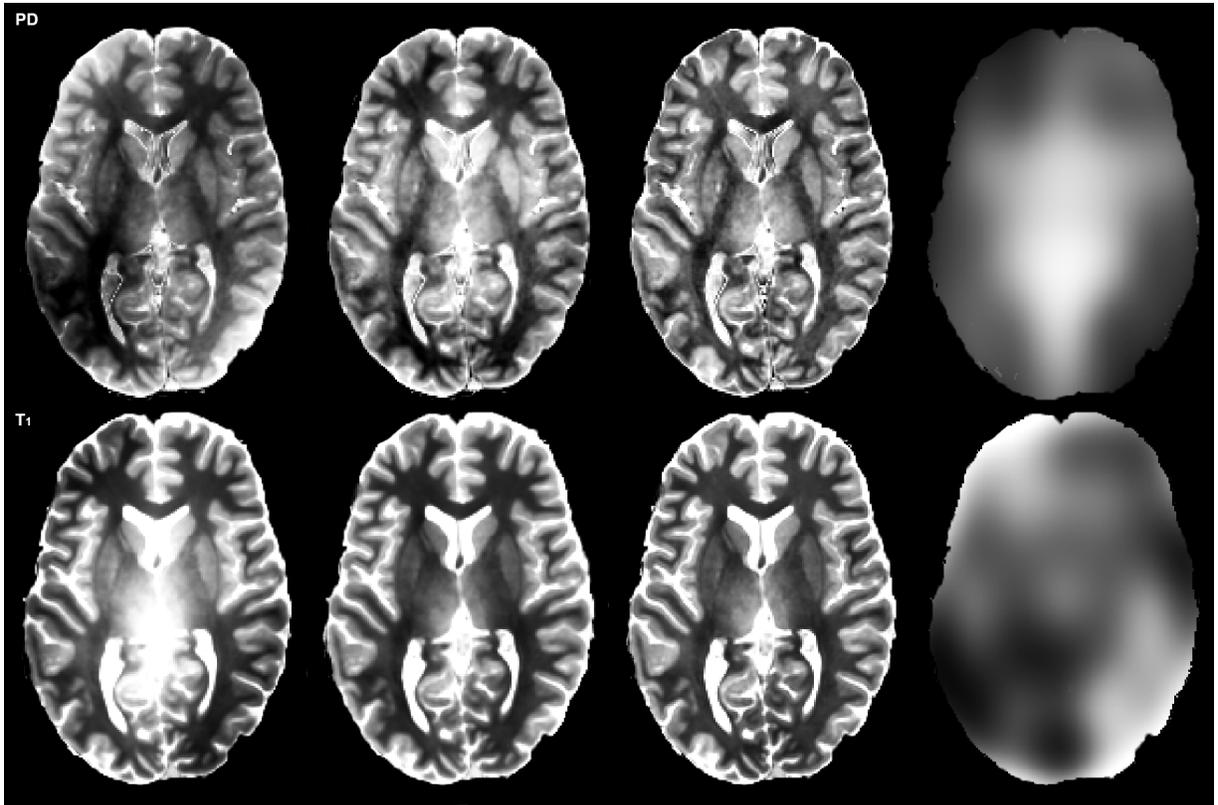


Figure 16 – Correction du biais. En haut : cartes PD; en bas : cartes T1. De gauche à droite : Carte avant correction du biais, corrigée avec les paramètres proposés dans Jutras (2016), corrigée selon notre méthode, carte du champ de biais selon notre méthode.

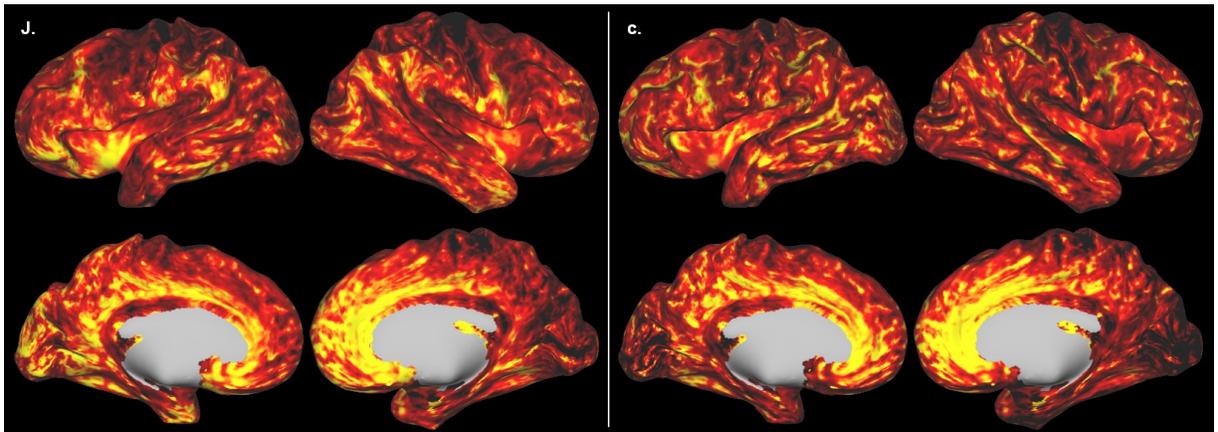


Figure 17 – Correction du biais sur les cartes T1 corticales. À gauche : carte avec la correction selon Jutras; à droite : selon la correction choisie.

### 2.3.2. Cartes paramétriques

La Figure 18 montre les trois cartes paramétriques pour un sujet arbitrairement choisi. En haut, deux coupes axiales des cartes volumétriques sont présentées, et en bas les cartes corticales surfaciques. Cette figure permet de valider que l'implémentation du protocole de traitement des données pour la séquence VFA-FLASH a été réalisée avec succès. La qualité des cartes paramétriques résultantes est également évidente, puisqu'on remarque que les images sont visuellement détaillées et peu bruitées. Seule la carte volumétrique T2\* montre des voxels où des valeurs aberrantes (très élevées ou très basses) sont visibles. Ces voxels sont toutefois limités principalement au LCR, ce qui ne devrait pas affecter l'estimation des cartes corticales.

La Figure 19 montre quant à elle les cartes paramétriques de groupe pour l'ensemble des 26 sujets de notre étude. En haut, les cartes moyennes sont présentées, et en bas les cartes de coefficient de variation (COV) inter-sujets. Les traits pointillés représentent les sillons majeurs, tels qu'identifiés précédemment à la Figure 11.

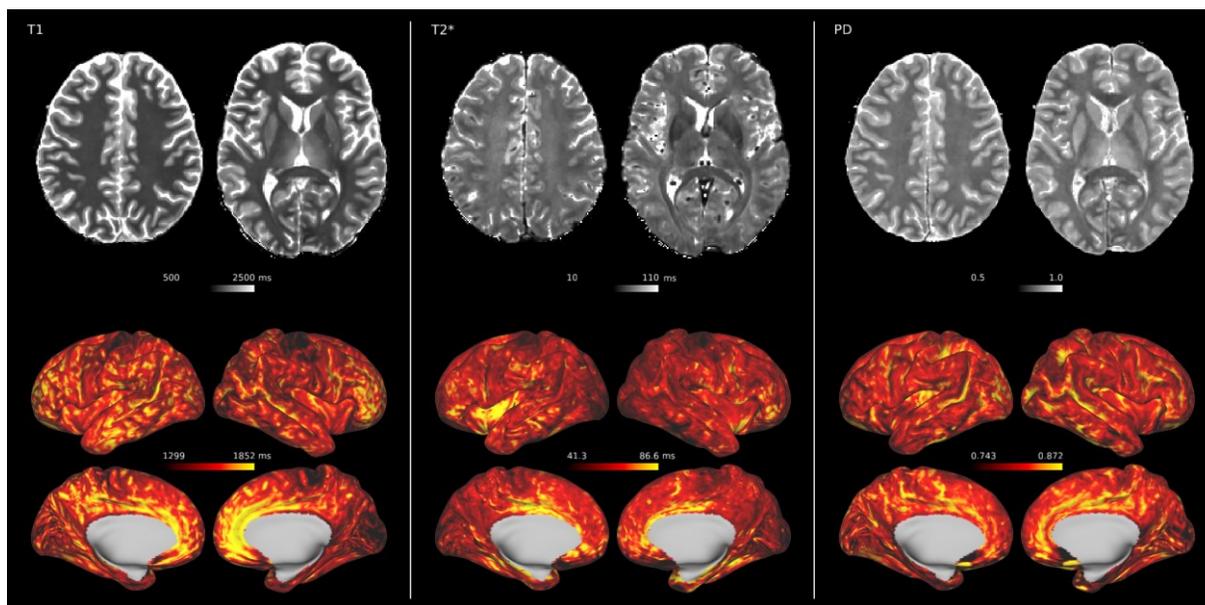


Figure 18 – Cartes paramétriques de la séquence VFA-FLASH pour un sujet. De gauche à droite : T1, T2\* et PD. En haut : deux coupes axiales des cartes volumétriques; en bas : cartes surfaciques.

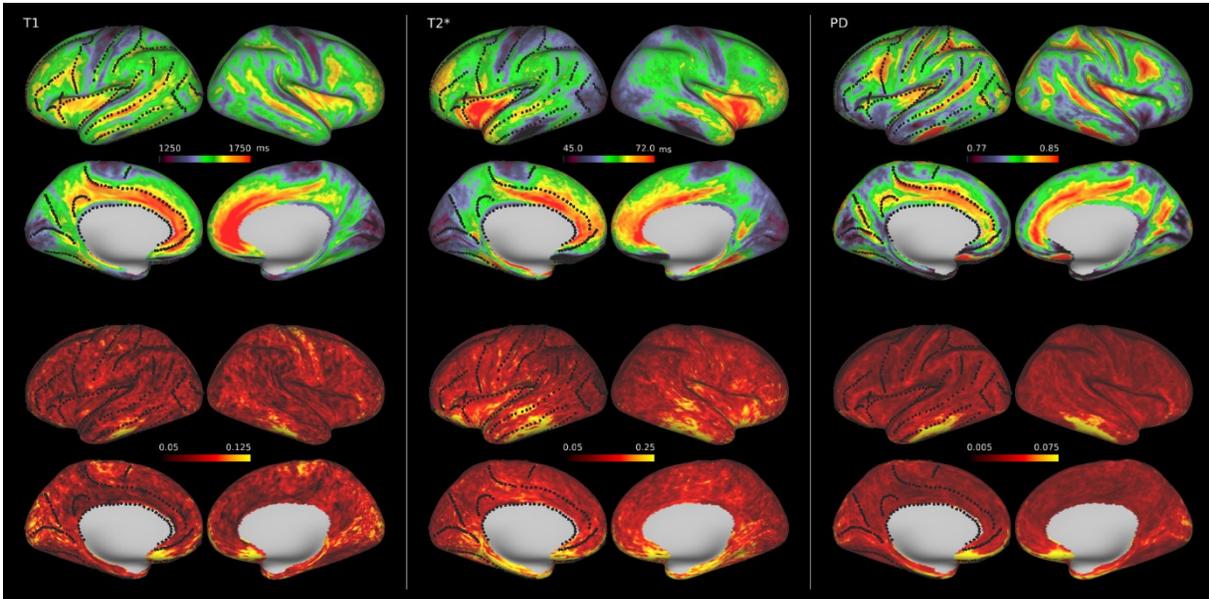


Figure 19 – Cartes paramétriques de groupe de la séquence VFA-FLASH. De gauche à droite : T1, T2\* et PD. En haut : cartes moyennes; en bas : coefficient de variation inter-sujets.

La carte paramétrique T1 montre des valeurs élevées ( $\approx 1600-1750$  ms) au creux de plusieurs sillons principaux, notamment les sillons temporaux supérieur et inférieur, le sillon occipito-temporal, le sillon sous-pariétal, les sillons frontaux supérieur et inférieur ainsi que les sillons pré- et post-central. Des valeurs élevées sont également observées au niveau du gyrus cingulaire, de l'insula et des pôles frontaux. À l'inverse, des valeurs de T1 basses ( $\approx 1200-1400$  ms) sont présentes principalement au sommet des gyrus, notamment les gyrus pré- et post-central, le gyrus temporal supérieur. Des valeurs basses sont également observées dans le gyrus lingual, le cortex péricalcarin, le lobule paracentral et le cortex entorhinal. Le COV du paramètre T1 est généralement homogène et bas ( $\approx 0.06-0.08$ ), avec quelques régions de valeurs plus élevées ( $\approx 0.14-0.16$ ), soit au niveau du cortex orbitofrontal et du gyrus temporal inférieur.

La carte paramétrique de T2\* montre quant à elle des valeurs élevées ( $\approx 65-80$  ms) au niveau de l'insula, du gyrus cingulaire antérieur et postérieur, de même que dans la partie rostrale des gyrus frontaux moyen et supérieur. Des valeurs élevées sont également présentes au creux du sillon temporal supérieur, du sillon insulaire circulaire et du sillon collatéral. À l'inverse, des valeurs basses ( $\approx 45-55$  ms) sont présentes sur les gyrus pré- et post-central, sur le lobule pariétal supérieur, le lobule paracentral, le précunéus et l'ensemble du lobe occipital. Des valeurs très basses ( $\approx 15-40$  ms) découlant vraisemblablement des artefacts de susceptibilité

magnétique discutés plus loin sont visibles près des canaux auditifs (sur le gyrus temporal inférieur) ainsi que près des sinus, dans la région orbito-frontale. Le COV du paramètre T2\* est faible pour la partie supérieure et postérieure du cortex ( $\approx 0.05-0.1$ ), mais plus élevé pour la partie inférieure et antérieure ( $\approx 0.15-0.2$ ). Les régions présentant des artéfacts montrent un COV encore plus élevé ( $\approx 0.25-0.4$ ).

Enfin, la carte paramétrique PD présente des valeurs élevées ( $\approx 0.83-0.85$ ) au creux de la plupart des sillons principaux, notamment le sillon temporal supérieur, précentral et central, frontal supérieur, intrapariétal, cingulaire, sous-pariétal et pariéto-occipital. Des valeurs élevées sont aussi présentes dans la partie postérieure de l'insula, sur le gyrus pariétal inférieur et occipital latéral. Des valeurs de PD basses ( $\approx 0.75-0.8$ ) sont observées dans la partie antérieure de l'insula, au sommet des gyrus temporaux supérieur et inférieur, du gyrus frontal moyen ainsi qu'au niveau du gyrus lingual, du cortex péricalcarin et du cunéus. On note également que les artéfacts présents sur la carte paramétrique T2\* sont aussi visibles sur la carte PD, où des valeurs hyperintenses sont observées ( $PD \approx 0.88-0.9$ ) sur le gyrus temporal inférieur et dans la région orbito-frontale. Le COV de la carte PD est globalement très bas ( $\approx 0.01-0.03$ ), mais est plus élevé dans la partie temporale inférieure et dans la région orbito-frontale ( $\approx 0.08-0.1$ ).

En résumé, les cartes moyennées sur l'ensemble du groupe nous permettent de constater que les trois paramètres semblent partager des caractéristiques communes, tout en montrant des particularités propres à chacune, ce qui suggère qu'elles sont chacune sensible à divers degrés aux propriétés biophysiques du tissu cérébral, et que ces propriétés peuvent co-varier à travers le cortex.

Tableau 1 – Résumé des valeurs moyennes et des coefficients de variation inter-sujets.

	<b>Paramètre</b>	<b>COV</b>
<b>T1</b> (ms)	1507 $\pm$ 94 (1136, 1915)	0.080 $\pm$ 0.015 (0.038, 0.516)
<b>T2*</b> (ms)	58.196 $\pm$ 6.113 (26.076, 82.410)	0.144 $\pm$ 0.043 (0.056, 0.569)
<b>PD</b>	0.811 $\pm$ 0.019 (0.591, 0.946)	0.032 $\pm$ 0.013 (0.012, 0.513)

Finalement, le Tableau 1 dresse un portrait des valeurs moyennes pancorticales pour chacun des paramètres, de même que le COV inter-sujets moyen. Les données sont présentées sous la forme « moyenne  $\pm$ écart-type (minimum, maximum) ». Nous constatons que la carte paramétrique présentant la plus faible variation inter-sujets est PD, tandis que T2\* est celle avec le COV moyen le plus élevé.

## 2.4. Discussion

### 2.4.1. Validation du traitement des données

Un protocole de traitement des données multiparamétriques quantitatives issues de la séquence VFA-FLASH a été implémenté et validé avec succès. Ce protocole permet l'estimation quantitative des temps de relaxation T1 et T2\*, de même que de la densité protonique (PD). La méthode employée ici est basée sur celle présentée dans Jutras et coll. (2016), avec l'apport de quelques adaptations permettant d'améliorer les résultats.

#### Débruitage

L'ajout d'une étape de débruitage au prétraitement des données améliore significativement la qualité des cartes paramétriques finales, notamment pour le paramètre T2\*, qui est très sensible au bruit, de même que PD, dont l'évaluation dépend de l'estimation de T2\*.

Une étude préliminaire sur l'efficacité de différents algorithmes de débruitage, qui n'est pas présentée ici dans un souci de concision, a permis de montrer que l'algorithme choisi (AONLM) est parmi les plus efficaces pour le débruitage de données IRM 3D. Dans le cas de données 4D, comme pour les données de diffusion présentées au chapitre suivant, d'autres algorithmes, bénéficiant de la redondance des données lorsque plusieurs volumes d'images similaires sont acquis, se sont avérés supérieurs.

Dans le cas des données de la séquence VFA-FLASH, rappelons que nous disposons au total de 24 volumes, soit 12 échos pour chacun des deux angles d'excitation. Aux vues de la performance supérieure des algorithmes de débruitage des données de diffusion, ces mêmes

algorithmes ont été testés sur les données VFA-FLASH, avec l'hypothèse que l'ajout de la redondance issue de la répétition des volumes puisse engendrer des résultats supérieurs.

Or, l'efficacité de ces algorithmes s'est montrée décevante sur cet ensemble de données. Ainsi, il semble qu'un plus grand nombre de volumes soit nécessaire afin de pleinement tirer parti de la performance de ces algorithmes, telle qu'observée pour les données de diffusion.

### **Correction du biais**

L'estimation quantitative des paramètres T1 et PD requiert une étape de correction du biais. Ce biais est causé par l'inhomogénéité spatiale du champ RF d'excitation ( $B_1^+$ ) et d'un profil inhomogène de sensibilité des antennes réceptrices ( $B_1^-$ ). La correction de ce biais passe dans notre cas par une estimation *a posteriori* d'un champ qui minimise les inhomogénéités à basse fréquence spatiale sur les paramètres estimés  $T_1^{app}$  et  $PD^{app}$ .

Cette étape de correction s'est avérée particulièrement sensible aux paramètres utilisés dans l'algorithme N4ITK. Bien que Jutras *et al* (2016) proposent des paramètres optimisés, il nous a semblé que l'utilisation des paramètres par défaut, tel qu'implémenté dans le logiciel ANTs v2.0, apportait de meilleurs résultats dans notre cas.

Bien que les différences aient pu paraître subtiles en observant les cartes paramétriques volumétriques, c'est plutôt suite au passage du volume vers la surface corticale que les différences étaient plus flagrantes. Il est apparu évident que des changements en apparences mineurs sur les paramètres de N4ITK (paramètres qui contrôlent entre autres le nombre d'itérations, le nombre de niveaux d'échelle spatiale, la taille initiale de la grille, etc.) pouvaient avoir un impact majeur sur les cartes paramétriques surfaciques. Le choix du masque utilisé pour l'estimation du champ s'est également avéré avoir des conséquences importantes.

Le choix d'utiliser les paramètres par défaut de N4ITK, de même qu'un masque ciblant uniquement la matière blanche pour l'estimation du champ, a été fait de façon empirique, après un grand nombre d'essais avec des paramètres variables. Ce choix semblait donner un meilleur résultat sur les cartes paramétriques surfaciques, principalement en ce qui a trait à la symétrie entre les hémisphères gauche et droit.

En dépit de ce choix, d'autres tests furent effectués lorsque l'acquisition des données de tous les sujets fut complétée. Pour chaque sujet, les cartes paramétriques surfaciques T1 et PD ont été calculées à l'aide des paramètres proposés dans Jutras *et al* (2016) ainsi que ceux choisis dans notre étude. Une analyse du coefficient de variation (COV) inter-sujets (données non rapportées ici) sur l'ensemble de la surface corticale a montré que le COV pour les deux métriques était inférieur en utilisant nos paramètres plutôt que ceux proposés originalement. Cette diminution du COV est vraisemblablement un indice d'une plus grande robustesse de l'étape de correction, c.-à-d. résultant en une variabilité inter-sujets moindre.

En rétrospective, il nous est apparu que la correction du biais des données VFA-FLASH représente un point critique, qui peut influencer de façon significative les valeurs quantitatives des paramètres T1 et PD. Ce constat nous amène à conclure que si une étude similaire était à refaire, il serait préférable d'inclure dans le protocole d'imagerie une séquence d'acquisition du champ  $B_1$ . Cette séquence permettrait vraisemblablement une correction du biais plus stable, et indépendante de tout algorithme de correction.

Finalement, mentionnons que malgré les incertitudes reliées à la correction du biais, les valeurs obtenues pour T1 sont en bon accord avec les données disponibles dans la littérature, comme discuté plus loin. De plus, l'analyse comparative de groupe Q555X vs contrôle repose sur la différence moyenne entre les groupes, et non sur les valeurs absolues. Nous croyons donc que même s'il est vraisemblable que la correction du biais puisse introduire une source de biais, pourvu que les données des deux groupes soient traitées de la même façon, l'analyse statistique ne devrait pas être affectée.

### **Artéfacts de susceptibilité**

Il est important de prendre note de la présence d'artéfacts affectant certaines régions des cartes PD et T2\*. En effet, les régions près des sinus frontaux ou des canaux auditifs montrent des artéfacts reliés à la susceptibilité magnétique. Ces zones se trouvant près d'interfaces tissus/air, un changement de susceptibilité magnétique induit une variation spatiale du champ  $B_0$ , ce qui entraîne à son tour un déphasage rapide des spins à l'intérieur d'un voxel. Ce déphasage produit une perte de signal progressive dans les échos plus tardifs. La perte de signal donne lieu à une sous-estimation de T2\*, et par conséquent des valeurs de PD plus élevées (cf. éq. (2.6)).

Le phénomène de déphasage est illustré à la Figure 20, qui montre la progression des échos dans le temps (de gauche à droite et de haut en bas). Les cercles verts mettent en évidence certaines régions où une perte de signal progressive est observée.

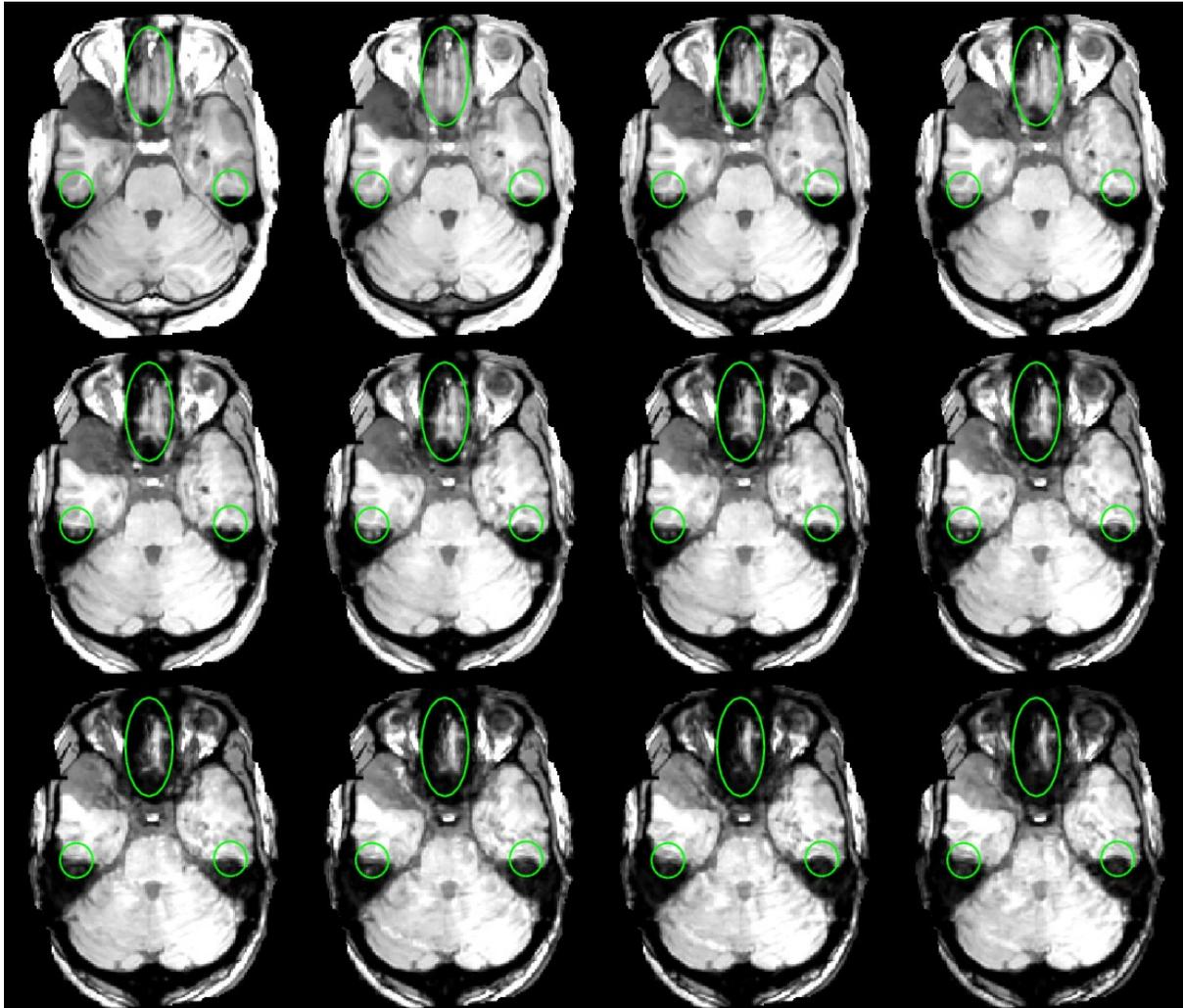


Figure 20 - Déphasage progressif du signal dans les échos de la série FLASH<sub>34</sub>.

Dans le cadre de ce projet, aucune correction de ces artefacts n'a été tentée. Il serait en principe possible d'utiliser un seuil sur l'intensité du signal en dessous duquel les données seraient considérées comme artefactuelles, et ainsi limiter l'utilisation des données aux premiers échos, moins entachés par cet artefact, tel que proposé par Cohen-Adad (2014). Les données rapportées par Cohen-Adad montrent toutefois que les artefacts de susceptibilité induisent néanmoins une sous-estimation de  $T2^*$ , malgré cette étape de correction.

De plus, nous avons observé des artefacts de susceptibilité dans ces mêmes régions anatomiques sur les cartes paramétriques issues de la séquence de diffusion (voir chapitre 3). Ainsi, plusieurs des cartes paramétriques utilisées dans ce projet présentent des artefacts difficilement corrigibles dans les régions proches des interfaces avec l'air. Néanmoins, comme le but ultime du projet est de détecter et caractériser la présence éventuelle de différences de microstructure corticale entre les groupes Q555X et contrôle, nous prenons acte de la présence de ces artefacts dans l'analyse des résultats. Ainsi, si une différence qui apparaîtrait comme statistiquement significative était trouvée dans une de ces régions artefactuelles, la validité d'un tel résultat pourrait être remise en doute.

## **2.4.2. Cartes paramétriques de groupe**

### **Validation des valeurs moyennes**

En guise de validation supplémentaire, il est d'intérêt de comparer nos résultats avec les données rapportées dans la littérature. L'approche d'une cartographie de surface des paramètres quantitatifs étant encore assez récente, les études directement comparables à nos résultats sont peu nombreuses.

Cohen-Adad (2014) rapporte par exemple les résultats d'une étude de relaxométrie T2\* à 7T sur 14 sujets sains. Le plus haut champ magnétique utilisé dans cette étude comparativement à la nôtre implique que les valeurs absolues de T2\* pour le cortex sont à une échelle différente (~10-40 ms à 7T comparativement à ~40-70 ms à 3T). Malgré cette différence d'échelle, la carte corticale de T2\* rapportée dans Cohen-Adad présente un contraste visuel globalement similaire à celle présentée ici à la Figure 19.

Notamment, le contraste marqué de valeurs T2\* basses sur les gyrus post-central (cortex somatosensoriel primaire) et précentral (cortex moteur primaire) ainsi qu'au lobe occipital (cortex visuel) et le gyrus temporal transverse (cortex auditif associatif) sont probablement liées à la plus grande densité de myéline dans ces régions. Des valeurs plus basses dans ces régions sont également visibles sur la carte T1, qui est également perçue comme une métrique sensible au contenu en myéline (Cohen-Adad et coll. 2012; Lutti et coll. 2014). Par ailleurs, le motif en bande observé en périphérie du sillon central pour les trois cartes paramétriques présentées ici

est également rapporté par Cohen-Adad et coll. (2012) pour T2\*, et sur des mesures quantitatives T1 (Fischl et coll. 2004; Geyer et coll. 2011), et concorde avec la distribution de myéline présumée dans cette région.

Il est à noter également que les artéfacts de susceptibilité observés ici sont également présents dans l'étude de Cohen-Adad. Les auteurs rapportent aussi des valeurs de T2\* tirées d'autres études à 3T pour certaines régions corticales. Ces valeurs (42-75 ms) sont en bon accord avec nos résultats.

Mangeat et coll. (2015) ont également effectué une étude de relaxométrie T2\* à 7T chez 7 sujets sains. Ici encore, bien que l'échelle de valeurs absolues soit différente à 7T, la carte corticale moyenne montre un contraste très similaire à celui obtenu dans nos résultats, de même que la présence d'artéfacts de susceptibilité dans la partie inférieure du cortex. Les auteurs rapportent également le COV inter-sujets moyen, soit 4.4%, ce qui est nettement inférieur au COV observé ici de 14.4%. Il faut cependant noter que le groupe de sujets de cette étude est beaucoup plus homogène par rapport à l'âge ( $36 \pm 5$  ans) comparativement à notre groupe (17-67 ans). L'inclusion des sujets Q555X dans les cartes moyennes peut également contribuer à augmenter le COV, si les valeurs de T2\* de ce groupe diffèrent significativement du groupe contrôle.

Finalement, Lutti et coll. (2014) ont réalisé une étude de relaxométrie R1 ( $=1/T1$ ) chez 6 sujets sains. Ils rapportent des valeurs moyennes dans quelques régions d'intérêts de 0.59-0.64 s<sup>-1</sup>, correspondant à des temps T1 de ~1560-1700 ms, en bon accord avec nos résultats. Les cartes corticales présentées dans cette étude sont cependant difficilement comparables directement avec celles présentées ici, car les auteurs ont choisi de retirer l'effet de la courbure et de l'épaisseur corticale sur R1 par une régression linéaire de ces deux facteurs.

### **Relation avec la courbure corticale**

Tel qu'observé à la Figure 19, les cartes paramétriques T1 et PD montrent un contraste qui apparaît dépendant de la courbure corticale, c.-à-d. variable selon la position au creux des sillons ou au sommet des gyri. On peut donc tenter d'interpréter ce contraste en se basant sur les liens démontrés entre la courbure corticale et la cyto- ou myéloarchitecture.

Par exemple, Annese et coll. (2004) ont montré que sur les gyrus, les couches superficielles du cortex sont plus épaisses et myélinisées. Dans les sulcus au contraire, les couches plus profondes sont plus minces et toutes les couches sont moins denses en myéline. Cette asymétrie entre les couches superficielles ou profondes des gyrus et sulcus s'expliquerait par le fait que les couches profondes sont rattachées à la matière blanche sous-corticale, tandis que les couches superficielles sont plus libres de s'étirer selon les plis corticaux lors du développement (Lutti et coll. 2014).

Ces variations de la densité de myéline selon la convexité peuvent être également expliquées par des populations de fibres tangentielles ou radiales variables. Par exemple, Annese et coll. (2004) ont montré que le fond des sulcus est généralement dominé par des connexions cortico-corticales horizontales faiblement myélinisées, alors que les couronnes des gyrus contiennent principalement des connexions radiales fortement myélinisées provenant des structures sous-corticales.

Conséquemment, les valeurs de T1, inversement corrélées avec la concentration en myéline, sont également dépendantes de la courbure. De même, le paramètre PD, proportionnel à la concentration en eau, peut être vu comme inversement relié à la fraction macromoléculaire (Deoni 2010; Deoni 2011). Ceci est en accord avec nos résultats, qui montrent des valeurs de T1 et PD plus basses au sommet des gyrus et élevées aux fonds des sillons. Une analyse des coefficients de corrélation entre l'indice de courbure corticale et les différentes cartes paramétriques révèle une corrélation importante avec T1 (coefficient de Pearson  $r = -0.489$ ) ou PD ( $r = -0.412$ ), tandis que T2\*, plus sensible au contenu en fer, mais aussi en myéline, est plus faiblement corrélé avec la courbure ( $r = -0.214$ ). Conformément à nos propres résultats, Lutti et coll. (2014) rapportent également une relation entre R1 et la courbure corticale, relation qui varie selon la profondeur à travers l'épaisseur du ruban cortical.

## 2.5. Conclusion

En conclusion, l'objectif de cette étape du projet concernant le choix d'une séquence d'imagerie quantitative, de même que l'implémentation et la validation d'un protocole de traitement des données a été réalisé avec succès. Cette séquence nous permet d'obtenir des cartes

paramétriques des temps de relaxation longitudinale (T1) et transverse apparent (T2\*) de même que de densité protonique (PD). Ces cartes paramétriques sont transposées sur la surface corticale de chaque sujet, ce qui nous permet ultimement de procéder à une analyse statistique comparative de ces propriétés physiques, et déterminer s'il existe une différence entre les sujets porteurs de la mutation *SYN1<sup>Q55X</sup>* et contrôle.

Bien que la relation entre ces paramètres et les propriétés biophysiques du tissu cérébral soit en général non spécifique, l'utilisation de cette méthode d'imagerie quantitative permet l'estimation de cartes paramétriques sensibles à divers degrés à la composition du tissu, notamment la concentration en eau, en myéline ou en fer.

Le chapitre suivant traite d'une méthode d'imagerie complémentaire, l'imagerie de diffusion, dont l'estimation des cartes paramétriques est quant à elle plutôt sensible à la structure des tissus.

### 3. Imagerie de diffusion

L'imagerie de diffusion (IRMd) est une modalité qui utilise la diffusion des molécules d'eau pour produire un contraste sensible à la microstructure des tissus. Les bases de cette technique ont été jetées dans les années 1960, lorsqu'on découvrit que le signal IRM pouvait être manipulé pour dériver des informations quantitatives grâce à la diffusion de l'eau dans les tissus (Stejskal et Tanner 1965). Depuis quelques années, l'IRMd connaît un gain en popularité spectaculaire, grâce entre autres aux progrès techniques majeurs réalisés depuis sa découverte.

Cette technique permet la quantification de propriétés physiques des tissus biologiques à l'échelle microscopique (quelques dizaines de  $\mu\text{m}$ ), comparativement à la résolution limitée de l'IRM (de l'ordre du mm). Le concept de l'IRMd est l'estimation de cartes paramétriques quantitatives sensibles aux propriétés intrinsèques de la microstructure des tissus biologiques sous-jacents, en utilisant le déplacement naturel des molécules d'eau par le phénomène de diffusion. Les molécules d'eau agissent ainsi comme une « sonde » qui permet de révéler des détails à propos des tissus (Le Bihan 2003). L'IRMd est une méthode d'imagerie non invasive qui ne requiert aucune administration d'agent de contraste externe, le contraste provenant plutôt des molécules d'eau présentes dans le corps (Mueller et coll. 2015).

La caractérisation des tissus selon ses propriétés microscopiques s'est révélée dans de nombreux cas un outil privilégié pour la détection et l'évaluation de divers états physiologiques ou pathologiques. Dans le cas d'études cliniques du cerveau, l'imagerie de diffusion est

particulièrement utile pour détecter des différences de microstructure qui sont indétectables avec l'IRM traditionnelle. Plusieurs études ont utilisé l'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) pour caractériser les pathologies affectant la matière blanche. L'IRMd demeure néanmoins une technique largement sous-utilisée en ce qui concerne la caractérisation de la matière grise corticale.

## 3.1. Notions théoriques

### 3.1.1. Diffusion

La diffusion est le processus de mouvement aléatoire des molécules résultant des collisions dues à l'énergie thermique dans un milieu. Ce mouvement est souvent appelé « Brownien », en référence au botaniste Robert Brown, qui le décrivit pour la première fois en 1828 en observant le déplacement de particules de pollen dispersées dans l'eau. Albert Einstein s'est grandement intéressé à ce phénomène, qu'il décrivit en détail et expliqua pour la première fois en 1905. Ce mouvement de nature aléatoire ne peut être prédit de façon déterministe pour une particule donnée, mais peut être décrit de façon statistique pour un ensemble de particules. Par exemple, dans un milieu libre de contraintes, la distribution de probabilité de déplacement d'une molécule est bien caractérisée par une fonction gaussienne (Figure 21a).

Dans un milieu homogène, sans barrière et en l'absence d'écoulement, le déplacement moyen de l'ensemble des molécules d'eau est nul. Par contre, le déplacement *quadratique* moyen ( $\langle x^2 \rangle$ ) n'est pas nul, mais proportionnel à la durée de diffusion, avec une constante de proportionnalité  $D$ , appelée *coefficient de diffusion*. Le coefficient de diffusion dépend du poids moléculaire, de la viscosité et de la température du milieu. Dans le cerveau humain par exemple, le liquide céphalo-rachidien (LCR) est un bon exemple de milieu sans contraintes. Dans ce milieu, le coefficient de diffusion est d'environ  $3 \mu\text{m}^2/\text{ms}$  et le déplacement moyen des molécules d'eau dans un temps caractéristique utilisé en IRMd est d'environ  $10 \mu\text{m}$  (Mueller et coll. 2015).

Dans les tissus biologiques, la diffusion de l'eau n'est en général pas libre, mais est plutôt restreinte ou entravée par la microstructure environnante, comme les membranes cellulaires par

exemple (Figure 21b). En général, ces structures sont typiquement plus petites que la distance caractéristique du déplacement des molécules d'eau dans le temps de diffusion.

Dans le cerveau, la principale source de restriction à la diffusion est la couche de myéline qui entoure les axones. La présence de ces barrières tend à réduire le déplacement moyen des molécules d'eau comparativement à un milieu libre. L'intérêt de l'IRMd réside en la détection du changement du signal dû aux interactions des molécules avec les barrières du milieu. Par exemple, dans l'espace intra-axonal les spins sont contraints de diffuser principalement parallèlement à l'axone (Figure 21b). Inversement, dans l'espace extra-axonal, le déplacement des spins est entravé par la présence des axones, mais non restreint, c.-à-d. la diffusion se fait préférentiellement le long des axones, bien que la composante transverse soit non-nulle.

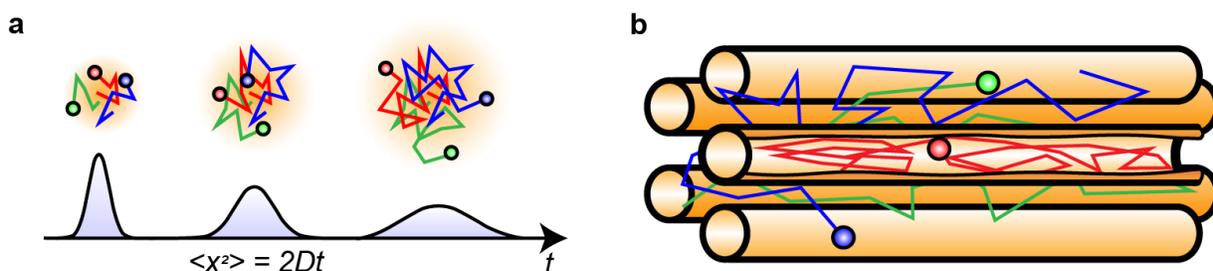


Figure 21 – Diffusion des protons dans un milieu libre (a) et dans un milieu dense en axones colinéaires (b). a : Dans un milieu libre, la diffusion est isotrope et suit une distribution gaussienne. Le déplacement quadratique moyen est proportionnel au temps de diffusion. b : Dans le cerveau, les molécules d'eau diffusent principalement parallèlement aux neurites. Dans l'espace intracellulaire (rouge), la diffusion des protons est restreinte. Dans l'espace extracellulaire (bleu et vert), la diffusion est entravée par la présence des neurites, mais non restreinte.

### 3.1.2. Le signal de diffusion

Le principe derrière la pondération d'un signal IRM sur la diffusion des protons est illustré à la Figure 22. Afin d'obtenir un contraste dépendant du processus de diffusion, l'IRMd utilise une paire d'impulsions de gradients magnétiques intenses, pour lesquels la durée, l'intensité et le temps entre les deux sont contrôlés (Le Bihan 2003).

Les protons sont d'abord excités par l'application d'une impulsion RF, comme pour une séquence IRM traditionnelle. Un premier gradient magnétique est ensuite appliqué et vient marquer spatialement la position des protons en leur inculquant une vitesse de précession variable spatialement, et donc une phase dépendante de leur position. Un deuxième gradient est appliqué quelques millisecondes plus tard et sert à venir sonder le changement de position subit

par les protons pendant le temps de diffusion, soit le temps entre les deux gradients. Ce deuxième gradient, d'amplitude égale, mais de direction inverse au premier, a pour effet de remettre en phase les spins déphasés par l'application du premier gradient. Dans les voxels où peu de diffusion a eu lieu, le champ magnétique vu par les spins lors du deuxième gradient est de même intensité que lors du premier gradient. Les spins retrouveront alors majoritairement leur phase initiale, et le signal conservera son intensité. À l'inverse, dans les voxels où il y a eu beaucoup de mouvement de diffusion des molécules d'eau dans la direction du gradient magnétique, les spins subissent une intensité de gradient magnétique différente lors de la deuxième impulsion. Les spins ne retrouvent donc pas en totalité leur phase initiale et on observe alors une baisse du signal. La baisse du signal observée par rapport au signal non pondéré en diffusion est quantitativement définie par l'amplitude de la distribution de déplacement dans la direction du gradient magnétique pendant le temps de diffusion et peut être reliée au coefficient de diffusion dans une direction donnée.

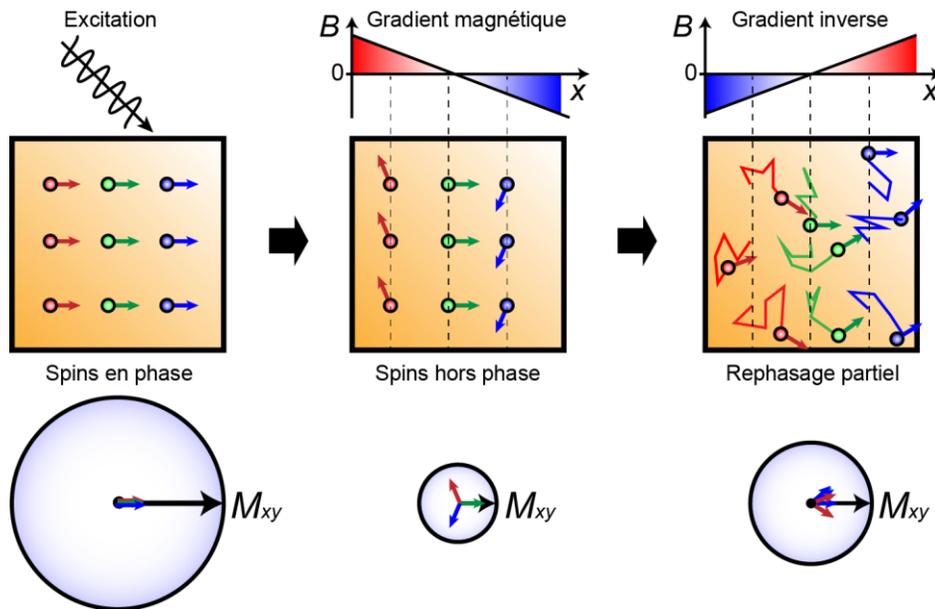


Figure 22 – Principe de pondération du signal de diffusion. Suite à l'application d'une onde RF, les spins du milieu sont en phase, et la magnétisation transverse est maximale. L'application d'un gradient magnétique déphase l'ensemble de spins et induit une perte de magnétisation transverse. Un deuxième gradient magnétique est appliqué quelque ms plus tard pour remettre les spins en phase. Le déplacement subi par les protons dans la direction du gradient magnétique par le phénomène de diffusion engendre un déphasage résiduel, et donc une diminution du signal.

Le changement du signal dépend évidemment non seulement de la diffusion présente à l'intérieur de chaque voxel, mais aussi des paramètres d'acquisition, tels que l'amplitude des

gradients magnétiques appliqués, leur durée, la direction et le temps de diffusion. Le signal mesuré au temps d'écho  $TE$  est donné approximativement par :

$$S(TE) = S_0 \exp \left[ -\gamma^2 G^2 \delta^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right) D \right] \quad (3.1)$$

où  $S_0$  est l'intensité du signal non pondéré en diffusion (sans appliquer de gradients de diffusion),  $\gamma$  est le rapport gyromagnétique du proton,  $G$  est l'amplitude du gradient magnétique de diffusion,  $\delta$  est la durée de l'impulsion du gradient,  $\Delta$  est l'intervalle de temps entre les deux gradients, et  $D$  est le coefficient de diffusion dans la direction des gradients (Le Bihan 2003).

En général, les paramètres variables de la séquence de diffusion sont la direction des gradients et leur intensité. On regroupe les paramètres décrivant les propriétés du gradient magnétique dans un « facteur  $b$  ». De plus, comme la diffusion dans les tissus biologiques est complexe, il est impossible de mesurer le « vrai » coefficient de diffusion intrinsèque. Le signal représente un plutôt une moyenne sur l'ensemble des protons dans chaque voxel, et dépend d'autres facteurs, comme le degré de restriction, la perfusion, etc. On remplace ainsi le coefficient  $D$  par un coefficient de diffusion *apparent*, ou ADC (Le Bihan 2003). L'équation (3.1) s'exprime alors :

$$S(TE) = S_0 \exp(-b \cdot ADC) \quad (3.2)$$

L'équation (3.2) montre clairement comment l'atténuation du signal sera plus grande plus ADC ou  $b$  est grand. En répétant l'acquisition à plusieurs reprises en variant la valeur et la direction de  $b$ , on obtient un ensemble d'images qui peuvent être analysées pour quantifier de manière précise la diffusion. Deux approches peuvent être distinguées, soit une analyse purement statistique de la diffusion, ou l'utilisation de modèles physiologiques, qui tentent de relier le signal de diffusion à des propriétés biophysiques.

### 3.1.3. Modèles statistiques

Cette approche d'analyse des données IRM<sub>d</sub> repose sur une description purement statistique du processus de diffusion, sans référence à l'environnement. Les avantages sont que peu de suppositions sont requises quant au processus de diffusion, l'analyse mathématique est

généralement plus simple que pour un modèle physiologique, et les séquences d'acquisition sont aussi moins longues (requièrent moins d'images).

D'un autre côté, les caractéristiques de la diffusion obtenues par cette approche peuvent être difficiles à interpréter en lien à un aspect précis de la microstructure du tissu sous-jacent. Par exemple, ces modèles peuvent être sensibles à différentes pathologies ou caractéristiques physiques, mais peu spécifiques. Le modèle le plus simple et le plus couramment utilisé est l'imagerie par tenseur de diffusion (*diffusion tensor imaging*, DTI). Ce modèle a été récemment étendu à un modèle plus évolué qu'on appelle l'imagerie par kurtosis de diffusion (*diffusion kurtosis imaging*, DKI).

### **Tenseur de diffusion**

Lorsque la diffusion est isotrope, c.-à-d. de même amplitude dans toutes les directions spatiales, une seule mesure dans une direction arbitraire est suffisante pour estimer l'ADC (Mueller et coll. 2015). Dans les tissus biologiques par contre, la mobilité des molécules d'eau n'est pas nécessairement identique dans toutes les directions. Lorsque la présence de barrières diminue la diffusivité dans une direction donnée plus que dans une autre, le coefficient de diffusion dépend de la direction. On parle alors de diffusion anisotrope.

Dans le cerveau, l'anisotropie de diffusion dépend principalement de l'organisation en paquets de fibres co-directionnelles d'axones plus ou moins myélinisées. Dans la matière blanche par exemple, la diffusion dans la direction des fibres est environ de trois à six fois plus rapide que dans une direction orthogonale (Le Bihan 2003). Cet effet peut être exploité pour détecter la direction ou la densité des principaux réseaux de fibres, et aussi dans une certaine mesure pour détecter des changements dus à une pathologie.

Pour caractériser la diffusion en présence d'anisotropie, il importe donc non seulement de définir le coefficient de diffusion (ou l'ADC), mais également sa dépendance directionnelle. Pour ce faire, on décrit la diffusion non plus seulement grâce à un seul coefficient ADC, mais par un ensemble de neuf coefficients, qui caractérisent comment l'ADC varie selon l'orientation. Ces coefficients sont regroupés dans une matrice  $\mathbf{D}$   $3 \times 3$  qu'on appelle *tenseur de diffusion* (Basser, Mattiello, et Le Bihan 1994) :

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} = \mathbf{E}^T \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \mathbf{E} \quad (3.3)$$

où l'on a décomposé le tenseur  $\mathbf{D}$  en une matrice de vecteurs propres  $\mathbf{E}$  et une matrice diagonale de valeurs propres  $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$ . Cette représentation permet de visualiser le tenseur de diffusion comme un ellipsoïde en trois dimensions, où la direction de l'axe principal correspond à la direction de diffusivité apparente maximale. Les trois valeurs propres correspondent ainsi à la diffusivité dans la direction des trois axes de l'ellipsoïde.

En réalité, le tenseur de diffusion est symétrique et seulement six coefficients sont nécessaires pour le caractériser pleinement. En principe, l'acquisition de six volumes encodés avec des gradients de diffusion de directions linéairement indépendantes est donc suffisante pour estimer  $\mathbf{D}$ . En pratique, plus de directions sont souhaitables pour accroître la robustesse de l'évaluation du tenseur au bruit thermique et physiologique (Mueller et coll. 2015).

Plusieurs valeurs scalaires d'intérêt peuvent être calculées à partir des valeurs propres du tenseur de diffusion et représentées ou analysées à l'aide de cartes paramétriques (Le Bihan et coll. 2001). Les paramètres les plus souvent étudiés incluent la diffusivité axiale ( $AD = \lambda_1$ ), soit le coefficient de diffusion dans la direction de diffusivité maximale, la diffusivité radiale ( $RD = (\lambda_2 + \lambda_3)/2$ ), soit la diffusion moyenne perpendiculaire à l'axe principal, et la diffusivité moyenne ( $MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} = \bar{\lambda}$ ). Un autre paramètre couramment utilisé est l'anisotropie fractionnelle (*fractional anisotropy, FA*), un indice qui caractérise l'élongation de l'ellipsoïde du tenseur :

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (3.4)$$

### **Kurtosis de diffusion**

L'imagerie par tenseur de diffusion est un modèle populaire et sa sensibilité aux changements pathologiques a été démontrée. Cependant, il s'agit d'une représentation très simplifiée du processus de diffusion. Entre autres, le DTI assume que la diffusion suit une distribution

gaussienne parfaite, dont l'écart-type est proportionnel à l'ADC. Dans ce cas, le signal normalisé de diffusion dans une direction donnée peut être décrit par une fonction mono-exponentielle, soit l'équation (3.2).

Or, bien que cette supposition soit valide dans un environnement libre, lorsqu'il y a présence de barrières et de restrictions, la diffusion ne suit plus une distribution gaussienne, et le tenseur de diffusion n'est alors qu'une approximation au premier ordre en  $b$ . Cette dépendance du tenseur sur une approximation de premier ordre rend la comparaison entre les études DTI difficile, car il a été établi que l'estimation des paramètres dépend de façon complexe de la valeur de  $b$  choisie (Veraart et coll. 2011).

L'imagerie par kurtosis de diffusion (DKI) est une extension du DTI qui caractérise la déviation de la diffusion d'une distribution gaussienne pure (Jensen et Helpert 2010). Pour ce faire, un terme du deuxième ordre en  $b$  est ajouté à l'expression du signal pondéré en diffusion. Ce coefficient additionnel est relié au kurtosis apparent, un paramètre sans unité qui quantifie le degré de « non-gaussianité » de la diffusion.

Concrètement, le logarithme naturel du signal pondéré en diffusion dans une direction donnée,  $S(b)$ , peut être développé par une expansion en série de Taylor autour de  $b = 0$  (Lu et coll. 2006). L'expansion au deuxième ordre s'écrit alors :

$$\ln[S(b)] = \ln[S(0)] - bD_{app} + \frac{b^2}{6}D_{app}^2K_{app} + O(b^3) \quad (3.5)$$

avec  $S(0)$  le signal non pondéré en diffusion,  $D_{app}$  le coefficient de diffusion apparent et  $K_{app}$  le coefficient de kurtosis apparent. En ne conservant que les deux premiers termes de (3.5), on retrouve le modèle DTI standard. La non-gaussianité de la diffusion est caractérisée en trois-dimension par le tenseur de kurtosis,  $W_{ijkl}$ , qui est relié au kurtosis apparent dans la direction donnée par le vecteur unitaire  $\mathbf{n}$  :

$$K_{app} = \frac{MD^2}{D_{app}^2} \sum_{i,j,k,l=1}^3 n_i n_j n_k n_l W_{ijkl} \quad (3.6)$$

où MD est la diffusivité moyenne définie plus tôt, et  $n_i$  est la  $i^{\text{e}}$  composante de  $\mathbf{n}$  et  $W_{ijkl}$  est un tenseur de rang 4, qui comporte  $3^4 = 81$  composantes, mais dont seulement 15 éléments sont indépendants de par sa symétrie (Lu et coll. 2006). En plus des 6 éléments du tenseur de diffusion et de  $S(0)$ , le modèle DKI est donc complètement défini par un ensemble de 22 paramètres. Ainsi, l'acquisition d'une séquence DKI requiert au minimum 22 images réparties sur au moins deux valeurs de  $b$  non nulles, ce qui la rend plus longue qu'une séquence DTI traditionnelle, mais qui demeure tout de même réalisable dans un contexte d'examen clinique.

Il est à noter également que l'estimation du kurtosis fournit « gratuitement » l'évaluation du tenseur de diffusion  $D$  du même coup. Il est par contre important de mentionner que le tenseur  $D$  n'est quantitativement pas équivalent s'il est évalué par le modèle DTI ou le modèle DKI. En fait, Veraart et coll. (2011) ont montré que l'estimation de  $D$  est plus exacte en utilisant le modèle DKI, car l'expression du signal tient compte de la non-gaussianité de la diffusion en présence de barrières, et que la dépendance de  $D$  sur la valeur de  $b$  est diminuée.

Similairement au cas du tenseur de diffusion, on définit des métriques scalaires qui sont utiles pour caractériser la non-gaussianité de la diffusion dans les tissus (Jensen et Helpert 2010). On définit le kurtosis moyen (*mean kurtosis*, MK) par l'intégrale de surface sur toute la sphère de directions  $\mathbf{n}$  :

$$MK = \frac{1}{4\pi} \int K(\mathbf{n}) d\Omega_n \quad (3.7)$$

où  $d\Omega_n$  est un élément d'angle solide en direction de  $\mathbf{n}$ . On définit de même le kurtosis axial (AK) et radial (RK), soit respectivement le kurtosis dans la direction de diffusivité maximale et le kurtosis moyen dans la direction perpendiculaire.

### 3.1.4. Modèles physiologiques

Les modèles statistiques offrent une bonne description du signal IRM de diffusion et procurent une sensibilité à la microstructure des tissus. Cependant, ils peuvent manquer de spécificité pour caractériser les propriétés physiologiques sous-jacentes et sont souvent difficiles à interpréter d'un point de vue biophysique.

L'approche par modèles physiologiques tente de modéliser le signal de diffusion en fonction de paramètres physiques liés à la microstructure. L'idée est d'essayer d'obtenir des informations plus spécifiques qui peuvent être plus facilement interprétables en termes de propriétés physiologiques, par exemple la densité de neurites (dendrites et axones), le diamètre axonal ou la distribution d'orientation des fibres. Pour ce faire, on établit un modèle géométrique simplifié de la microstructure des tissus biologiques d'intérêt. Ce modèle est ensuite utilisé pour établir une équation mathématique décrivant le signal IRM qui serait mesuré en fonction des paramètres du système. Un ajustement du modèle au signal mesuré permet ensuite d'estimer les paramètres physiques recherchés.

Plusieurs modèles de niveaux de complexité variables ont été proposés au cours des dernières années (voir par exemple Ferizi et coll. (2014) et Panagiotaki et coll. (2012) pour une revue des modèles). Nous avons choisi dans la présente étude d'utiliser le modèle NODDI (*Neurite Orientation Dispersion et Density Imaging*) (Zhang et coll. 2012). Ce modèle vise à estimer la microstructure complexe reliée aux dendrites et aux axones à l'aide d'un modèle physiologique à trois compartiments. L'estimation par ce modèle de la densité ou de la dispersion neuronale représente un intérêt clinique, car ces aspects sont liés à la fonction cérébrale, et peuvent être affectés dans diverses pathologies.

Les compartiments modélisés par NODDI représentent :

- 1- L'espace intracellulaire, caractérisé par une diffusion restreinte, donc non gaussienne. Cet espace décrit les protons restreints dans le milieu défini par les membranes des axones et dendrites ;
- 2- L'espace extracellulaire, caractérisé par une diffusion gaussienne entravée par la présence des neurites. La diffusion des protons dans l'espace extracellulaire est décrite selon un modèle de tortuosité du premier ordre ;
- 3- Le liquide céphalo-rachidien (LCR), caractérisé par une diffusion gaussienne libre et isotrope.

En supposant qu'il n'y a pas d'échange de protons entre ces compartiments, chacun d'eux contribue à la diffusion de façon indépendante et génère sa propre contribution au signal.

Le signal total normalisé résultant de ces trois compartiments est donné par (Zhang et coll. 2012) :

$$A = (1 - v_{iso})(v_{ic}A_{ic} + (1 - v_{ic})A_{ec}) + v_{iso}A_{iso} \quad (3.8)$$

où  $A_{ic}$  et  $v_{ic}$  sont respectivement le signal normalisé et la fraction volumique du compartiment intracellulaire,  $A_{ec}$  est le signal normalisé du compartiment extracellulaire, et  $A_{iso}$  et  $v_{iso}$  sont le signal normalisé et la fraction volumique du compartiment isotrope. Les détails concernant la forme du signal de chaque compartiment sont donnés dans Zhang et coll. (2012).

L'espace intracellulaire est défini comme un ensemble de cylindres de rayon nul, pour modéliser la diffusion hautement restreinte perpendiculairement aux neurites ( $d_{\perp} = 0$ ), mais libre parallèlement. Afin de réduire le nombre de variables libres et de régulariser l'ajustement du modèle, le coefficient de diffusion parallèle est fixé à une valeur moyenne jugée représentative de l'ensemble du cortex ( $d_{\parallel} = 1.7 \mu m^2/ms$ ) (Zhang et coll. 2012).

L'orientation de ces cylindres est représentée par une distribution de Watson, qui peut varier de fortement parallèle à fortement dispersée. Le degré de dispersion de la distribution d'orientation est estimé à partir des données et représenté par un index de dispersion d'orientation variant de 0 (pas de dispersion) à 1 (dispersion maximale).

L'espace extracellulaire représente quant à lui l'espace à l'extérieur des neurites, qui est occupé par différents types de cellules. La diffusion dans ce compartiment est entravée par la présence des neurites, mais non restreinte. Les coefficients de diffusivité perpendiculaire et parallèle à la direction principale des neurites sont établis selon un modèle de tortuosité et définis en termes de la densité de neurites ( $v_{ic}$ ), de la diffusivité parallèle intrinsèque ( $d_{\parallel}$ ) et dépendent de la dispersion d'orientation de la distribution de Watson.

Finalement, le compartiment isotrope représente l'espace occupé par les protons à diffusion libre et est simplement modélisé comme une diffusion gaussienne isotrope, avec une diffusivité  $d_{iso}$  fixée à  $3.0 \mu m^2/ms$  afin de régulariser l'ajustement du modèle.

## 3.2. La diffusion dans le cortex

Bien que l'IRMd ait fait ses preuves quant à son utilité à caractériser la matière blanche, son potentiel pour l'étude de la matière grise corticale demeure à ce jour largement inexploité. Une des raisons de cette sous-utilisation est que l'environnement cortical est très complexe, et que la sensibilité des mesures dérivées de la diffusion doit généralement être validée par des études histologiques. La diffusion dans le tissu cortical se fait dans un milieu organisé de façon beaucoup moins cohérente que dans la matière blanche. La restriction de la diffusion dans la matière grise provient de multiples barrières, comme les corps cellulaires, les axones et les dendrites, avec diverses orientations structurelles, ce qui entraîne une complexité et une anisotropie accrues (Aggarwal et coll. 2015).

Dans une étude comparative d'IRMd à très haute résolution (242  $\mu\text{m}$  isotropes) et histologique, Leuze et coll. (2014) ont également été en mesure de distinguer les populations de fibres radiales et tangentielles des différentes couches corticales. Spécifiquement, les auteurs se sont intéressés à la population de fibres tangentielles superficielle. Bien que toutes les couches corticales comportent une certaine population de fibres tangentielles, celle-ci est plus dense dans certaines couches, qu'on appelle « bandes de Baillarger », ainsi que dans la couche moléculaire, soit la couche la plus superficielle du cortex. Les auteurs ont ainsi montré qu'il est possible d'effectuer une « tractographie » des fibres tangentielles de surface, c.-à-d. suivre le trajet de la population de fibres tangentielles de cette couche externe. De plus, les résultats de cette étude indiquent que les dendrites jouent un rôle important dans le signal de diffusion, et que l'anisotropie observée ne peut être expliquée uniquement par la présence d'axones myélinisés.

Dans une autre étude *ex vivo* combinant IRMd à très haute résolution (90  $\mu\text{m}$  isotropes) et histologie, Aggarwal et coll. (2015) ont montré que la diffusion dans la matière grise corticale permettait de différencier les différentes couches du cortex selon leur degré d'anisotropie et l'orientation des fibres. En analysant des échantillons *post mortem* provenant de différentes régions corticales, les auteurs ont montré que les résultats d'IRMd étaient en excellent accord avec les coupes histologiques sur les mêmes spécimens. Spécifiquement, ils ont montré que l'IRMd permettait la délimitation des couches corticales, dont les bandes intracorticales de fibres tangentielles spécifiques aux bandes de Baillarger.

Ces résultats montrent que l'IRMd est une modalité qui peut effectivement servir à caractériser la microstructure corticale selon son arrangement en population de fibres radiales et tangentielles, bien que cette structure soit plus complexe que dans le cas des faisceaux bien organisés de la matière blanche.

Outre la caractérisation des populations de fibres tangentielles, Leuze et coll. (2014) ont également observé que la diffusivité dans le cortex se fait préférentiellement de façon radiale, c.-à-d. perpendiculairement à la surface corticale. D'autres études rapportent également des résultats *in vivo* en accord avec une diffusivité anisotrope orientée principalement de façon radiale dans le cortex chez l'humain (Heidemann et coll. 2010; Jaermann et coll. 2008; Miller et coll. 2011; McNab et coll. 2009; Truong, Guidon, et Song 2014). Cette organisation majoritairement radiale serait due à la forte densité de neurones pyramidaux et de leur large dendrite apicale orientée radialement, ainsi qu'à la présence d'axones en provenance de la matière blanche sous-corticale qui montent des couches profondes du cortex jusqu'aux couches superficielles (Aggarwal et coll. 2015; McNab et coll. 2013; Budde et Annese 2013).

Finalement, une étude par Shepherd et coll. (2007), combinant encore une fois IRMd à très haute résolution (60  $\mu\text{m}$  dans le plan) et histologie, montre que la diffusivité moyenne observée par IRMd est dépendante de la densité cellulaire. Spécifiquement, cette étude montre que les régions denses en neurites (l'espace neuropile) ont une diffusivité moyenne basse, tandis que les régions denses en corps cellulaires ont une diffusivité moyenne et une isotropie plus élevées. Ces résultats suggèrent que la présence de structures de petite taille denses, comme les axones et neurones, tend à restreindre plus fortement la diffusion des molécules d'eau par rapport à un environnement composé de corps cellulaires plus volumineux et isotropes.

### 3.3. Méthodologie

L'imagerie de diffusion est une méthode unique pour étudier les propriétés microstructurelles du tissu cérébral de façon non invasive. Cependant, les données brutes de l'IRMd sont inévitablement affectées par divers artefacts liés aux limitations techniques de l'acquisition. Afin d'obtenir des paramètres estimés fiables et une qualité d'image accrue, il importe de procéder de façon optimale à des étapes de correction de ces artefacts. Le prétraitement des

données est donc une étape cruciale dans l'analyse de l'IRMd, et a ainsi fait l'objet d'une validation exhaustive, qui représente une facette importante de cette étude.

### 3.3.1. Prétraitement

#### Débruitage

Les données d'IRMd présentent un SNR généralement bas, dû à l'atténuation du signal induit par la pondération en diffusion et la relaxation T2 subie lors du temps d'écho long nécessaire pour l'application des gradients de diffusion (Jones 2010). Plus la valeur de  $b$  est élevée, plus le signal diminue, et donc plus le SNR est bas. À la valeur de  $b$  maximale choisie dans notre protocole ( $b = 2 \text{ ms}/\mu\text{m}^2$ ), les images sont fortement affectées par le bruit thermique. Le bruit présent dans les images brutes se propage inévitablement sur les cartes paramétriques dérivées de l'estimation des modèles statistiques ou physiologiques, ce qui peut affecter significativement l'inspection visuelle ou l'interprétation statistique des paramètres d'intérêt.

Plusieurs méthodes de débruitage, c.-à-d. des méthodes de traitement post-acquisition qui tentent de minimiser la variance du signal, sont offertes aujourd'hui et peuvent grandement améliorer la qualité d'image. Nous avons choisi d'utiliser dans ce projet une méthode récemment proposée par Veraart et coll. (2016) appelée MPPCA. Cet algorithme est spécifiquement adapté au traitement des données de diffusion en tirant profit de la redondance de l'information présente dans l'ensemble des données. Dans notre cas, les données de diffusion représentent un ensemble de 107 images, incluant les 7 images non pondérées en diffusion. Chaque image présente un contraste légèrement différent étant donné la pondération en diffusion selon plusieurs valeurs de  $b$  et selon plusieurs directions, mais il demeure que l'anatomie sous-jacente reste la même. Le jeu de données de diffusion présente donc une redondance intrinsèque de l'information.

L'algorithme MPPCA adopte la technique d'analyse par composantes principales (*principal component analysis*, PCA) pour extraire l'information utile tout en éliminant les composantes non significatives, qui sont dominées par le bruit thermique. En effet, la décomposition par PCA d'un signal redondant montre que la variance reliée au signal est

principalement contenue dans les quelques premières composantes principales, alors que le bruit est réparti sur tout le spectre (Veraart, Fieremans, et Novikov 2015).

Or, le nombre de composantes qui forment le spectre d'information utile est inconnu *a priori*, et dépend des paramètres d'imagerie, comme la résolution, la valeur de  $b$  et le SNR (Veraart et coll. 2016). Ainsi, le choix du seuil à partir duquel les composantes principales sont éliminées est incertain.

L'algorithme MPPCA exploite le fait que le spectre des valeurs propres issues de la décomposition PCA obéit à la loi de Marchenko-Pastur (MP), une fonction qui dépend de la variance du signal. Le seuil est donc déterminé de façon analytique par un ajustement aux données de la distribution MP, ce qui permet d'éliminer de façon certaine les composantes qui ne contiennent que du bruit thermique, tout en épargnant les composantes qui contiennent de l'information reliée à l'anatomie. Ce choix permet donc d'éviter la perte de données et le lissage qui surviennent généralement avec d'autres approches de débruitage.

L'algorithme MPPCA est par ailleurs basé sur une estimation du niveau de bruit (Veraart, Fieremans, et Novikov 2015) adaptée au signal IRM acquis avec une accélération parallèle, ce qui est notre cas ici. Dans ce cas, le niveau de bruit n'est pas homogène dans tout le volume, mais variable spatialement, et suit une distribution de Rice. Cette distribution inculque un biais dans les données, qui doit être soustrait, ce que permet la méthode de débruitage choisie ici.

Le débruitage doit être effectué comme première étape de traitement des données, car tout autre traitement préalable aurait pour effet de modifier la nature statistique et la structure du bruit, ce qui affecterait la performance de l'algorithme. Nous utilisons l'implémentation de l'algorithme MPPCA telle que fournie avec la commande *dwidenoise* dans le logiciel MRtrix3<sup>10</sup>.

### **Correction des oscillations de Gibbs**

Les oscillations de Gibbs sont des artéfacts présents inévitablement dans toutes les données IRM, qui sont acquises avec un échantillonnage de l'espace  $k$  (espace des fréquences) fini. Une

---

<sup>10</sup> <http://www.mrtrix.org/>

série de Fourier tronquée entraîne une approximation imparfaite du signal. En particulier, une transition abrupte (p. ex. une fonction porte) nécessite en théorie une infinité d'harmoniques pour être reconstruite parfaitement. Lorsque le nombre de composantes à haute fréquence est insuffisant, le signal reconstruit présente des oscillations autour des transitions à haut contraste.

Les données IRM sont typiquement reconstruites en appliquant une transformation de Fourier inverse discrète sur un ensemble de données fini acquis dans l'espace  $k$ . Cette reconstruction assume implicitement que les données dans l'espace  $k$  sont nulles partout à l'extérieur de la région échantillonnée (Perrone et coll. 2015).

Cette troncation de l'espace  $k$  peut être vue comme une multiplication par une fonction porte dans le domaine des fréquences, ce qui est équivalent mathématiquement à une convolution par une fonction *sinc* dans l'espace réel. Cette convolution donne lieu à ce qu'on appelle les oscillations de Gibbs (OG). Cet artéfact est particulièrement visible aux interfaces abruptes entre des tissus de différentes intensités (p. ex. entre le liquide céphalo-rachidien et la matière blanche) et se présente comme des bandes parallèles alternant clair-foncé et qui diminue d'intensité en s'éloignant de l'interface.

Bien que cet artéfact affecte tout type de données IRM, il est particulièrement problématique pour les modalités quantitatives à faible résolution, telle que l'IRMd (Perrone et coll. 2015). En particulier, bien que l'effet sur les images brutes puisse être de faible intensité, il peut en résulter une amplification importante sur les cartes paramétriques dérivées, car la distribution des oscillations varie selon la valeur de  $b$ . Lorsque les OG se retrouvent hors phase entre les données non pondérées ( $b = 0$ ) et pondérées ( $b \neq 0$ ) en diffusion, les paramètres estimés peuvent violer sévèrement les limites physiques plausibles (Veraart et coll. 2015).

Bien que l'artéfact d'OG est omniprésent dans les données IRM et qu'il s'agisse d'un phénomène bien connu, il a longtemps été négligé ou ignoré. Ce n'est que récemment que la communauté IRM a réalisé l'importance de tenter de corriger cet artéfact et que différentes approches ont commencé à être proposées (Kellner et coll. 2015; Perrone et coll. 2015; Veraart et coll. 2015).

Nous avons choisi pour notre projet l'algorithme de correction d'OG proposé par Kellner et coll. (2015). Cet algorithme a été démontré comme étant rapide, stable et efficace. La méthode

proposée est simple et robuste, et exploite le fait que la troncation de l'espace  $k$  correspond à une convolution par une fonction *sinc* dans l'espace réel.

Comme les images sont reconstruites sur une grille discrète, la sévérité des OG dépend de la position précise de la grille par rapport aux interfaces et aux oscillations, c.-à-d. comment la fonction *sinc* est échantillonnée. Si les lobes latéraux de la fonction *sinc* sont échantillonnés à leur extrema, alors l'amplitude d'OG est maximale, alors que si elle est plutôt échantillonnée aux points où elle est nulle, les OG ne sont plus visibles sur l'image reconstruite.

L'idée de l'algorithme de Kellner est de rééchantillonner l'image sur une grille en appliquant un déplacement inférieur à la taille du voxel et trouver le déplacement optimal pour lequel l'oscillation du signal autour des interfaces est minimale. Comme il existe plusieurs interfaces dans une image, il n'y a pas de déplacement global optimal, mais il doit plutôt être optimisé localement pour chaque voxel.

Il a été montré que cet algorithme simple permet d'éliminer efficacement les OG tout en minimisant la perte de détails dans l'image (Kellner et coll. 2015). L'algorithme est également robuste, dans le sens que l'application de celui-ci plus d'une fois de suite ne produira aucun changement supplémentaire dans l'image, car seulement les OG sont retirées, et ce dès la première application. Si aucune OG n'est présente, aucune opération n'est appliquée à l'image.

Nous utilisons l'implémentation dans Matlab de cet algorithme telle que fournie dans la fonction *reisert-unring.m*<sup>11</sup>.

### **Correction des distorsions géométriques et du mouvement**

Deux sources de distorsions géométriques affectent l'IRMd, soient la susceptibilité magnétique et les courants de Foucault. Ces distorsions doivent être corrigées pour que les cartes paramétriques dérivées correspondent spatialement avec l'image de référence anatomique. Sans cette correspondance, il serait impossible d'extraire adéquatement les valeurs du ruban cortical à l'aide des surfaces obtenues de l'image T1w, tel que discuté au chapitre 1.

---

<sup>11</sup> <https://bitbucket.org/reisert/unring>

Les protocoles d'acquisition IRM<sub>d</sub> utilisent généralement une séquence de type *spin-echo echo-planar imaging* (EPI). Ce type d'acquisition est privilégié, car il permet de réduire considérablement le temps requis, en faisant l'acquisition d'une image complète en quelques ms à l'aide d'une seule impulsion d'excitation RF. Ce genre de séquence est toutefois très sensible aux inhomogénéités du champ magnétique  $B_0$  étant donnée la faible bande passante dans la direction d'encodage de phase, ce qui cause des distorsions géométriques et d'intensité de signal (Matt A. Bernstein, Huston, et Ward 2006).

Ces inhomogénéités sont causées d'un côté par la présence de la tête du sujet dans le champ magnétique, autrement homogène, qui cause des variations spatiales de susceptibilité magnétique. Cet effet est principalement marqué aux interfaces air-tissu, comme près des sinus, où un changement rapide de susceptibilité induit une variation locale du champ magnétique.

D'un autre côté, les changements rapides dans les gradients magnétiques nécessaires dans la séquence de diffusion entraînent l'induction de courants non désirés, appelés courants de Foucault (CF) (*eddy current*), dans les structures conductrices du système IRM. Ces courants vont à leur tour produire une variation du champ magnétique, et par le fait même contribuer à la distorsion de l'image.

Les distorsions causées par les variations de susceptibilité sont approximativement constantes pour toutes les images de la série, considérant que l'anatomie de la tête du sujet ne change pas pendant l'examen. La méthode employée pour corriger cet artéfact est basée sur l'acquisition d'une paire d'images non pondérées en diffusion ( $b = 0$ ) avec une direction d'encodage de phase inversée (une méthode qu'on appelle *blip-up*, *blip-down*) avant le début de la séquence pondérée en diffusion. La première image est acquise avec un encodage de phase en direction antérieure → postérieure (A-P) tandis que la deuxième image utilise plutôt un encodage P-A. L'idée est que la distorsion géométrique induite par les changements de susceptibilité sera de même magnitude, mais dans des directions opposées pour les deux images (Andersson, Skare, et Ashburner 2003).

L'estimation des variations spatiales du champ magnétique est faite à l'aide de la commande *topup*, incluse dans la suite d'outils *FSL* (Smith et coll. 2004). Connaissant les paramètres d'acquisition et un modèle de formation et de distorsion d'image d'une séquence

EPI, *topup* utilise la paire d'images *blip-up*, *blip-down* pour tenter d'estimer le champ qui, lorsqu'appliqué aux deux volumes, maximise la similarité entre les deux images. L'estimation de ce champ hors résonance est ensuite fournie à l'étape suivante de correction de distorsion afin d'appliquer la correction en une seule étape, et ainsi minimiser le nombre d'interpolations appliquées sur les images.

Les distorsions causées par les courants de Foucault doivent être corrigées autrement, car contrairement à la distorsion globale de susceptibilité, celles-ci sont dépendantes des gradients d'encodage de diffusion et varient donc d'une image à l'autre. La méthode employée dans notre projet pour corriger les distorsions de CF, de même que le mouvement du sujet, utilise la commande *eddy* de la suite FSL (Andersson et Sotiropoulos 2015). Cet algorithme itératif construit une prédiction de ce que chaque volume devrait ressembler en fonction du champ de distorsion estimé, et compare la prédiction avec les données observées. La différence entre les deux images est utilisée pour corriger l'estimation du champ magnétique induit par les CF et la position du sujet. L'estimation du champ de susceptibilité produite par *topup* est également incorporée dans le modèle afin de fournir une information supplémentaire sur la forme du champ.

La combinaison des commandes *topup* et *eddy* telle qu'employée ici constitue présentement la méthode la plus efficace pour la correction des distorsions géométriques en IRMd (Yamada et coll. 2014).

### **Recalage géométrique**

La dernière étape du prétraitement des données IRMd consiste à aligner l'ensemble des images de diffusion afin d'obtenir une correspondance spatiale avec l'image de référence anatomique. Cette transformation de l'espace natif de l'IRMd vers l'espace structurel est nécessaire afin de procéder à l'extraction des cartes paramétriques sur la surface corticale. Nous utilisons pour ce faire les scripts du HCP, tels que décrits dans Glasser et coll. (2013).

Brièvement, l'image moyenne des volumes non pondérés en diffusion ( $b = 0$ ) est recalée sur l'image T1w grâce à une transformation linéaire à 6 degrés de liberté basée sur les frontières entre la matière blanche et la matière grise. Un préalignement est d'abord effectué à l'aide de la commande *FLIRT BBR* de la suite FSL. Un ajustement fin est ensuite obtenu à l'aide de la

commande *bbregister* de la suite FreeSurfer (Fischl 2012). Cet ajustement plus précis utilise la segmentation de la matière blanche déjà obtenue préalablement pour un alignement optimal.

Les paramètres de transformations obtenus avec ce recalage sont ensuite appliqués sur l'ensemble des images pondérées en diffusion, qui ont déjà été mises en correspondance spatiale avec l'image  $b_0$  à l'étape précédente. Finalement, la matrice des vecteurs d'encodage en diffusion est elle-même transformée selon les composantes de rotation de la matrice de transformation afin que les vecteurs pointent dans la bonne direction dans ce nouveau référentiel.

### 3.3.2. Estimation des cartes paramétriques

Suite à la validation des étapes de prétraitement des données, les deux approches d'analyse présentées plus haut ont été utilisées dans ce projet, soit la modélisation du signal par un modèle statistique de diffusion ou par un modèle physiologique.

Le tenseur de kurtosis est d'abord obtenu grâce à un ajustement linéaire pondéré (Veraart et coll. 2013) avec la commande *dki\_fit* implémentée dans Matlab dans la suite *Diffusion Kurtosis Imaging*<sup>12</sup>, puis les cartes paramétriques scalaires sont calculées avec la commande *dki\_parameters*. Les paramètres par défauts ont été utilisés, ce qui inclut une contrainte sur les valeurs de kurtosis apparent, qui est restreint à prendre des valeurs positives. Bien que le kurtosis en tant qu'entité mathématique peut être négatif, dans le cas de diffusion restreinte comme à l'intérieur des tissus, des valeurs négatives de kurtosis sont considérées comme non-physiques.

Les cartes paramétriques obtenues de ce modèle sont FA, MD, RD, AD, MK, RK et AK. Comme les paramètres moyens de diffusivité et de kurtosis (MD et MK) incluent implicitement les contributions des paramètres axial (AD, AK) et radial (RD, RK), seuls MD et MK ont été retenus pour les analyses subséquentes.

Le modèle physiologique NODDI est quant à lui estimé grâce à l'outil *AMICO*<sup>13</sup> (Daducci et coll. 2015). L'implémentation de NODDI dans AMICO permet une accélération de

---

<sup>12</sup> <https://github.com/NYU-DiffusionMRI/Diffusion-Kurtosis-Imaging>

<sup>13</sup> <https://github.com/daducci/AMICO>

l'estimation des paramètres par plusieurs ordres de grandeur (quelques minutes comparativement à des dizaines d'heures) que l'implémentation originale dans le *NODDI Matlab Toolbox*<sup>14</sup>, qui repose sur un ajustement non linéaire. L'accélération obtenue grâce à AMICO repose sur la transformation de l'équation non linéaire du signal de diffusion du modèle NODDI (cf. éq. (3.8)) en un système d'équations linéaires, qui peut être résolu efficacement à l'aide d'algorithmes très rapides. Tous les paramètres libres du modèle NODDI ont été retenus dans les analyses, soient la fraction volumique intracellulaire (ICVF), la fraction volumique isotrope (ISOVF) et la dispersion d'orientation (OD).

### 3.3.3. Cartes de groupe

Suite à la validation exhaustive de la chaîne de traitement des données, les cartes paramétriques décrites ci-haut ont été évaluées pour chaque sujet, transposées vers l'espace surfacique natif de chacun et rééchantillonnées sur la grille commune, définie au chapitre 1. Des cartes paramétriques moyennées sur l'ensemble des 26 participants permettent une appréciation des contrastes en bénéficiant d'un rapport signal à bruit accru.

Finalement, le coefficient de variation (COV) inter-sujets est également calculé pour chaque carte paramétrique et utilisé comme indice quantitatif de la stabilité des paramètres d'un sujet à l'autre.

## 3.4. Résultats

### 3.4.1. Validation

La chaîne de traitement présentée ci-haut a été implémentée dans des scripts Matlab (The Mathworks Inc.) et *bash*. Afin de s'assurer de la validité des résultats de notre analyse comparative des groupes Q555X et contrôle, il importe de procéder à une validation rigoureuse de cette chaîne de traitement des données.

---

<sup>14</sup> <http://mig.cs.ucl.ac.uk/mig/mig/index.php/?n=Tutorial.NODDI matlab>

## Débruitage

La première étape consiste à valider que l'opération de débruitage est efficace pour éliminer une part importante de bruit, tout en conservant l'intégrité du signal, c.-à-d. en évitant d'adoucir des détails qui sont reliés à l'anatomie, plutôt que purement du bruit thermique.

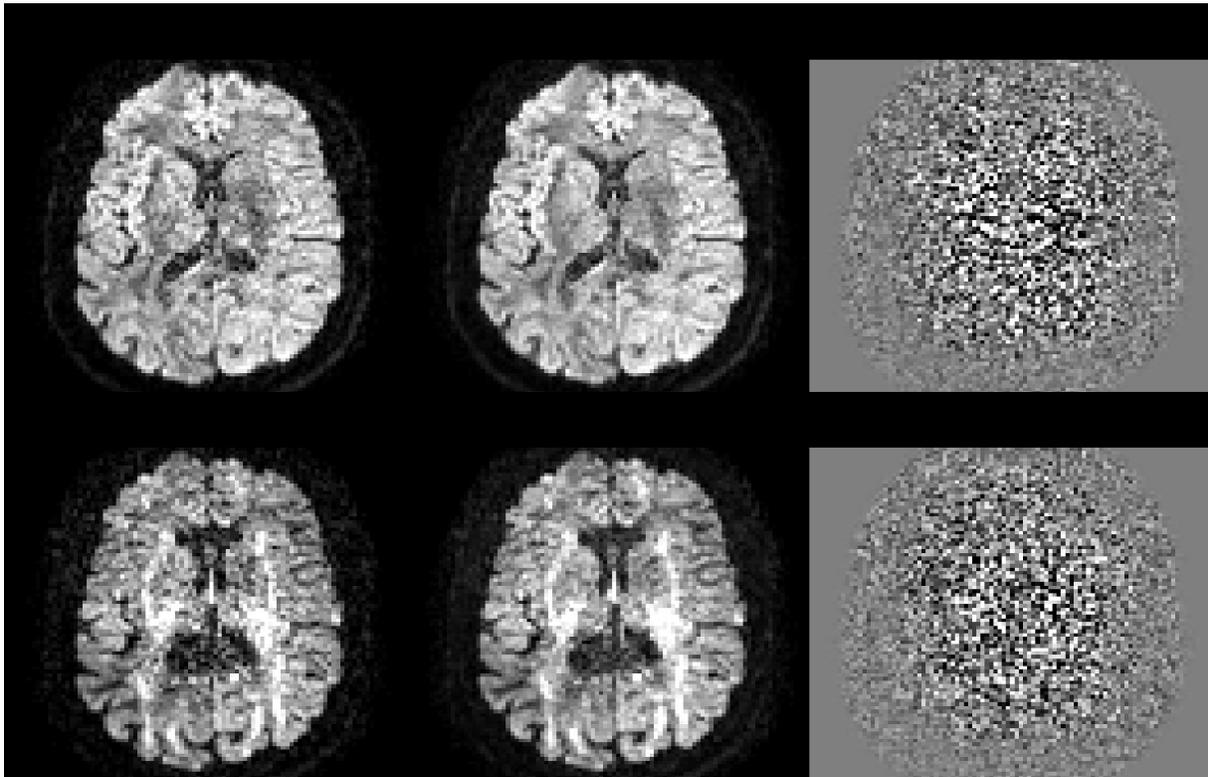


Figure 23 – Débruitage des données de diffusion. En haut, coupe axiale d'un volume pondéré en diffusion  $b = 1 \text{ ms}/\mu\text{m}^2$ ; en bas, volume pondéré en diffusion  $b = 2 \text{ ms}/\mu\text{m}^2$ . De gauche à droite : données brutes, données débruitées, différence entre avant et après débruitage.

La Figure 23 montre un exemple du résultat du débruitage sur deux volumes pondérés en diffusion. On peut voir que cette opération réduit effectivement le niveau de bruit thermique dans les données, bien que les données post-traitement présentent tout de même du bruit résiduel. En effet, une caractéristique du filtre de débruitage MPPCA choisi ici est qu'il est efficace pour retirer l'information qui représente *uniquement* du bruit, tout en évitant de retirer de l'information anatomique. On peut bien voir dans les cartes résiduelles, qui représentent l'information qui a été retirée du signal, qu'uniquement du bruit est soustrait, car aucune structure anatomique n'est visible sur ces cartes.

## Correction des oscillations de Gibbs

La validation de la correction des oscillations de Gibbs se fait de façon similaire à l'étape de débruitage, c.-à-d. par l'inspection visuelle des données de diffusion avant et après l'application de la correction, et en s'assurant que les cartes résiduelles montrent bel et bien une réduction des artefacts et une préservation de l'information anatomique.

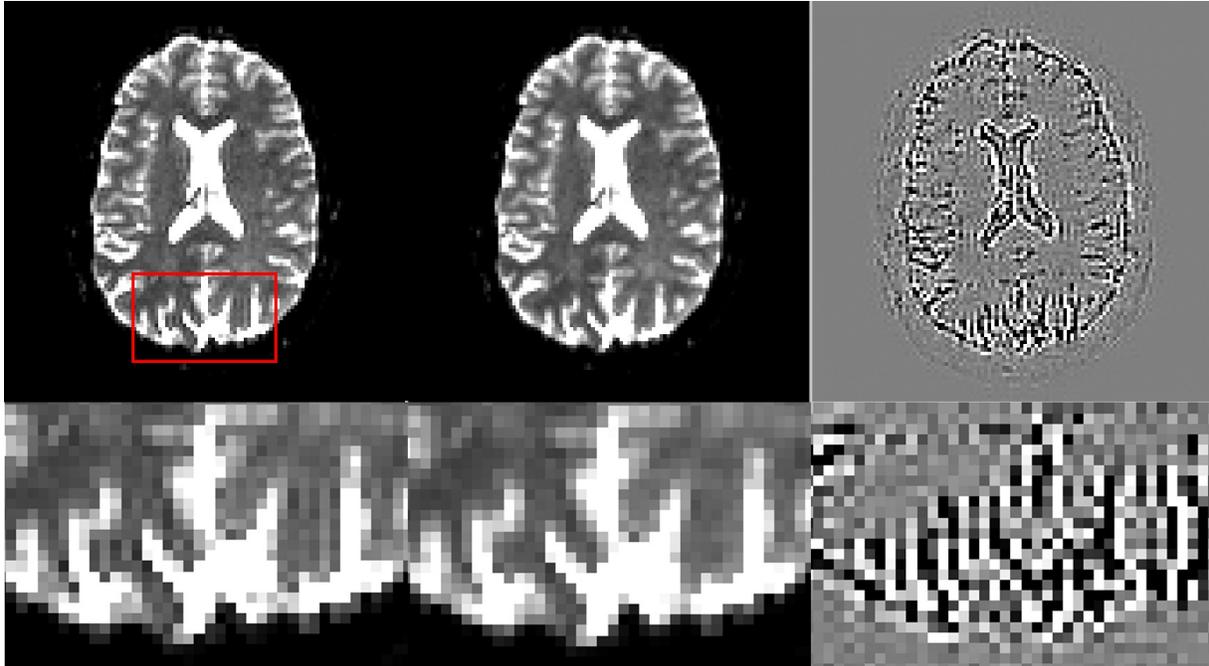


Figure 24 – Correction des oscillations de Gibbs sur les données de diffusion. Coupe axiale d'un volume non pondéré en diffusion ( $b = 0$  s/mm<sup>2</sup>). De gauche à droite : données brutes; après correction des artefacts; différence entre les deux. La rangée du bas montre un agrandissement de la région encadrée.

La Figure 24 montre le résultat de l'application de la correction des OG sur un volume non pondéré en diffusion ( $b = 0$  s/mm<sup>2</sup>). On peut voir que les données brutes présentent des artefacts évidents d'OG près des interfaces entre le tissu et le LCR. Les données corrigées montrent que les OG sont efficacement retirées, tout en conservant la précision de l'image, c.-à-d. sans perte de détails anatomiques.

La carte résiduelle reflète évidemment la structure anatomique de l'image, mais contrairement au cas du débruitage il ne faut pas interpréter cette image comme un signe de perte d'information, car c'est ici plutôt dû au fait que les OG suivent l'anatomie, c.-à-d. sont dépendantes du contraste de l'image.

Bien que l’algorithme de correction d’OG utilisé ici semble très efficace lorsqu’on regarde les données brutes, il importe également de vérifier le résultat sur les cartes paramétriques. Comme il a été démontré par Veraart et coll. (2015), les OG, même de faibles intensités, sont grandement amplifiées dans les mesures dérivées du DKI, particulièrement dans les cartes de kurtosis.

La Figure 25 montre deux coupes axiales d’une carte MK calculée sur des données sans application de correction d’OG (gauche) et avec correction (centre). On peut voir que les OG semblent se répercuter de façon dramatique sur les cartes MK, soit la présence de bandes noires suivant les structures qui présentent un contraste d’intensité. L’effet est particulièrement évident dans la périphérie des ventricules et à l’intérieur du ruban cortical.

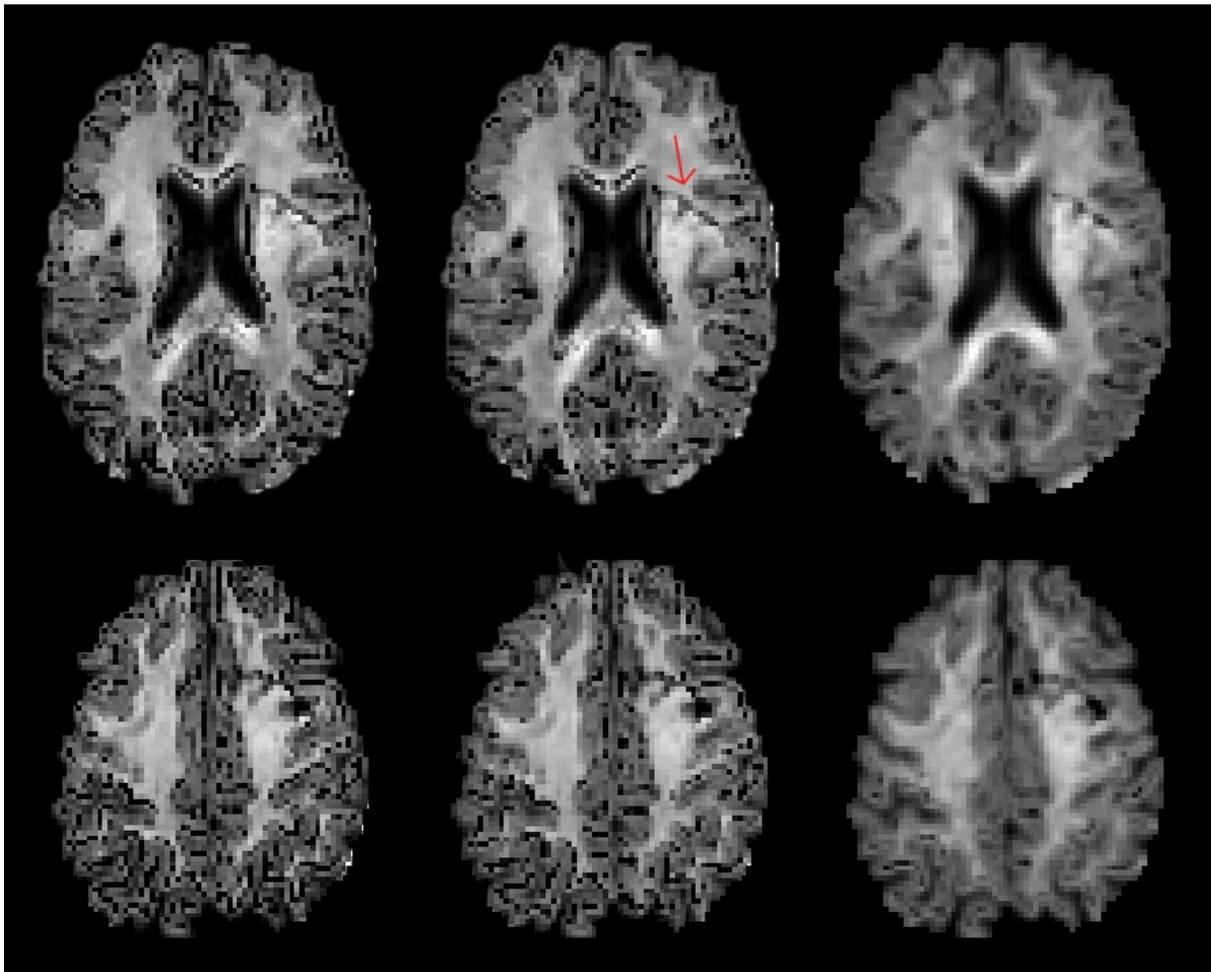


Figure 25 – Effet de la correction des artéfacts d’OG sur deux coupes axiales d’une carte paramétrique MK. De gauche à droite : sans correction; avec correction; avec correction et lissage gaussien des données. La flèche rouge montre un autre type d’artéfact causé par une saturation du gras imparfaite.

On observe que les cartes MK calculées sur les données qui ont été corrigées pour les OG présentent généralement moins d'artéfacts, mais que ceux-ci sont encore très présents malgré tout. Tel que discuté plus loin, il a été décidé suite à cette observation de contrer l'effet des OG résiduels par l'application d'un filtre gaussien léger de 1.25 mm de largeur à mi-hauteur sur les données IRM<sub>d</sub> prétraitées, avant le calcul des cartes paramétriques. L'application de ce filtre permet d'obtenir une carte MK présentant beaucoup moins d'artéfacts, tout en évitant une trop grande perte de détails, comme on peut le voir sur l'image de droite de la Figure 25.

Notons au passage la présence sur cette image d'un autre type d'artéfact causé par une saturation du gras incomplète (flèche rouge). Ce type d'artéfact de décalage chimique (*chemical shift*) est cependant difficilement corrigible, et aucun algorithme de correction n'est à notre connaissance disponible pour y remédier.

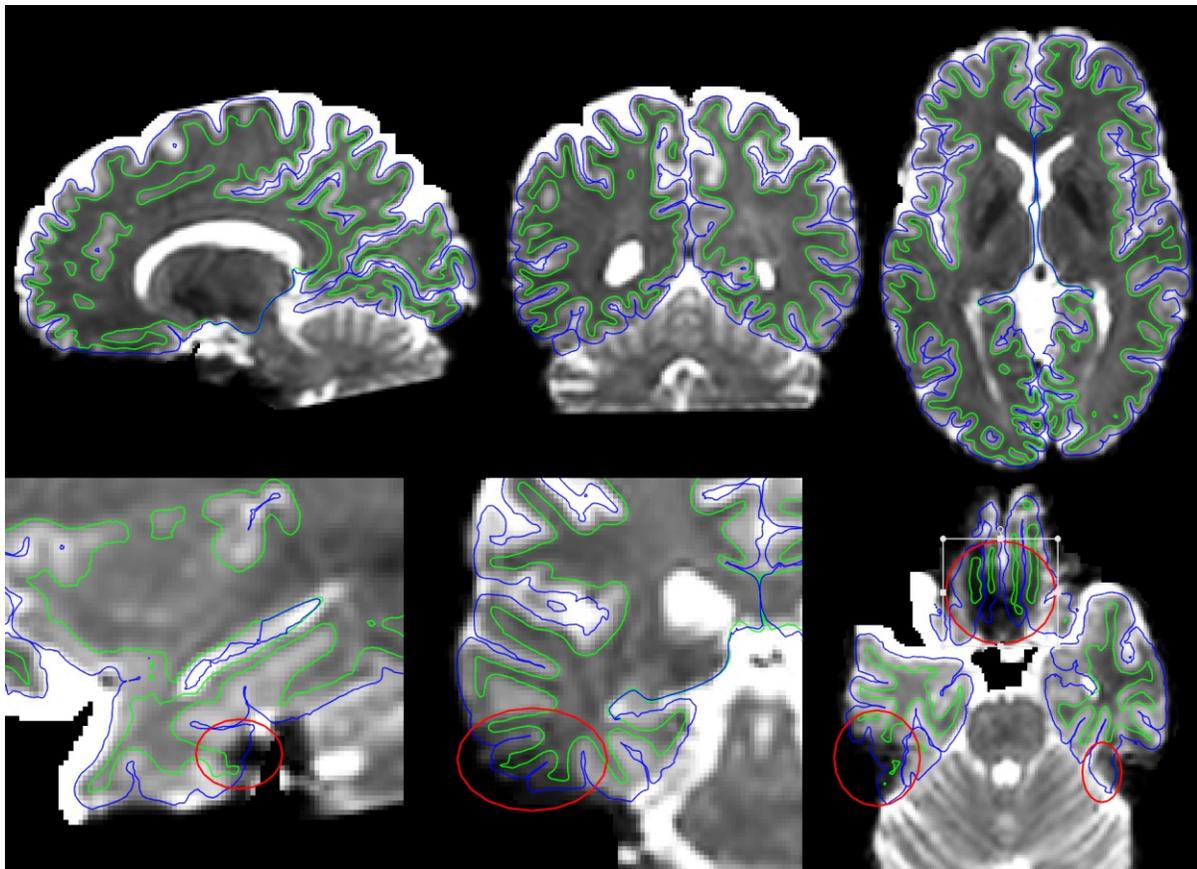


Figure 26 - Alignement d'un volume  $b_0$  sur la segmentation corticale (traits verts et bleus). Certaines régions présentent de la distorsion résiduelle ou une perte de signal (cercles rouges).

## Correction des distorsions géométriques et alignement spatial

La validation des étapes de correction des distorsions induites par la susceptibilité magnétique et les courants de Foucault peut être faite en même temps que la validation de l'étape de recalage spatiale, en inspectant visuellement la correspondance entre les données IRM<sub>d</sub> et la segmentation du ruban cortical. Cette inspection a été faite pour chaque sujet séparément, afin de s'assurer que toutes les étapes ont été réalisées correctement.

La Figure 26 montre un exemple d'un volume non pondéré en diffusion après la correction des distorsions et le recalage vers l'espace structurel. On peut voir que l'alignement des données IRM<sub>d</sub> sur la segmentation corticale est excellent en général pour l'ensemble du cerveau. Les contours issus de la segmentation suivent fidèlement la surface corticale et la frontière matière grise/blanche.

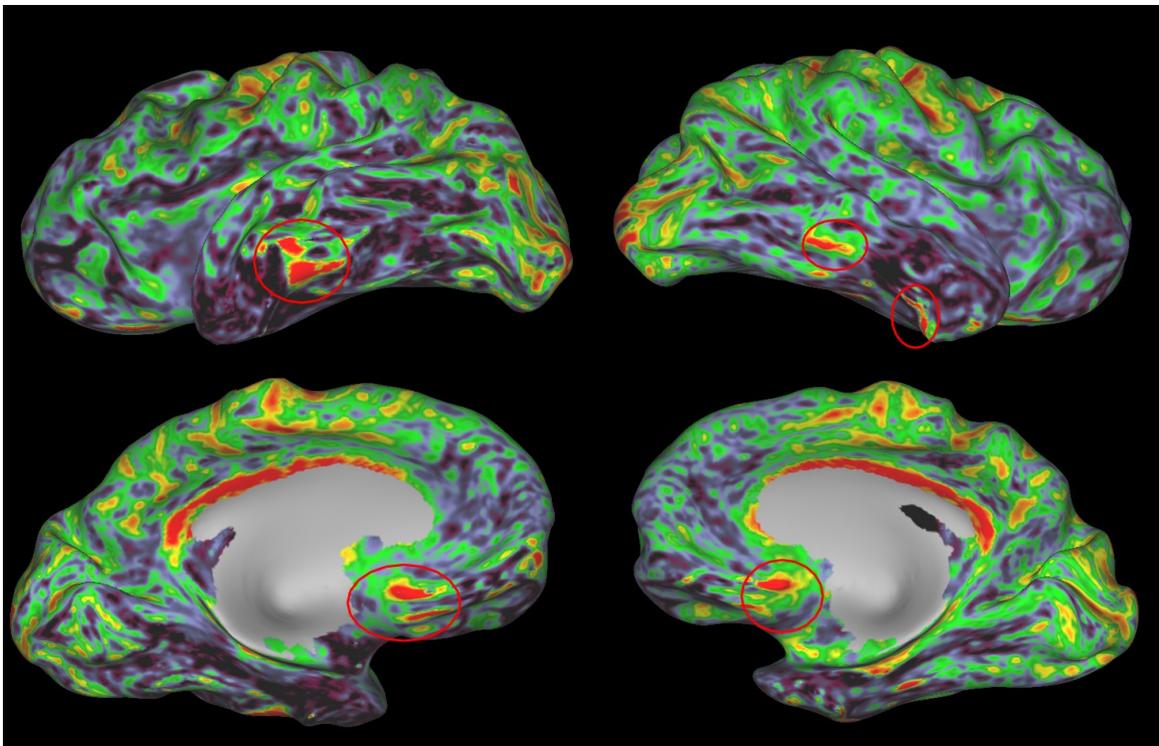


Figure 27 – Carte paramétrique surfacique MK d'un sujet individuel montrant des artefacts hyperintenses causés par une distorsion résiduelle ou une perte de signal dans les régions près des interfaces tissu-air.

Il faut noter cependant que certaines régions anatomiques fortement affectées par la distorsion demeurent problématiques. Notamment, les zones près des interfaces tissu-air, par

exemple les régions adjacentes aux canaux auditifs ou aux sinus frontaux, présentent parfois de la distorsion résiduelle ou une perte de signal. Cet effet a été observé chez plusieurs de nos sujets, et devient en général plus apparent lorsqu'on regarde les cartes paramétriques surfaciques. Par exemple, la Figure 27 montre la carte corticale MK pour un sujet où la distorsion résiduelle ou la perte de signal dans les régions près des interfaces tissu-air entraîne des artéfacts hyperintenses.

### 3.4.2. Cartes paramétriques

Les Figure 28 et Figure 29 montrent les cartes paramétriques d'un sujet arbitraire pour les modèles DKI et NODDI, respectivement. Ces figures permettent de constater que l'implémentation du protocole de traitement des données de diffusion a été réalisée avec succès. On remarque que la résolution plus faible de la séquence de diffusion par rapport à la séquence VFA-FLASH du chapitre précédent (2 mm vs 1 mm isotrope) fournit évidemment des cartes paramétriques qui semblent moins détaillées. Notamment, la carte volumétrique MD semble être floue et offrir peu de contraste. Par contre, la carte volumétrique FA permet de voir que la résolution est suffisante pour permettre de distinguer des faisceaux de matière blanche avec un niveau de détail intéressant.

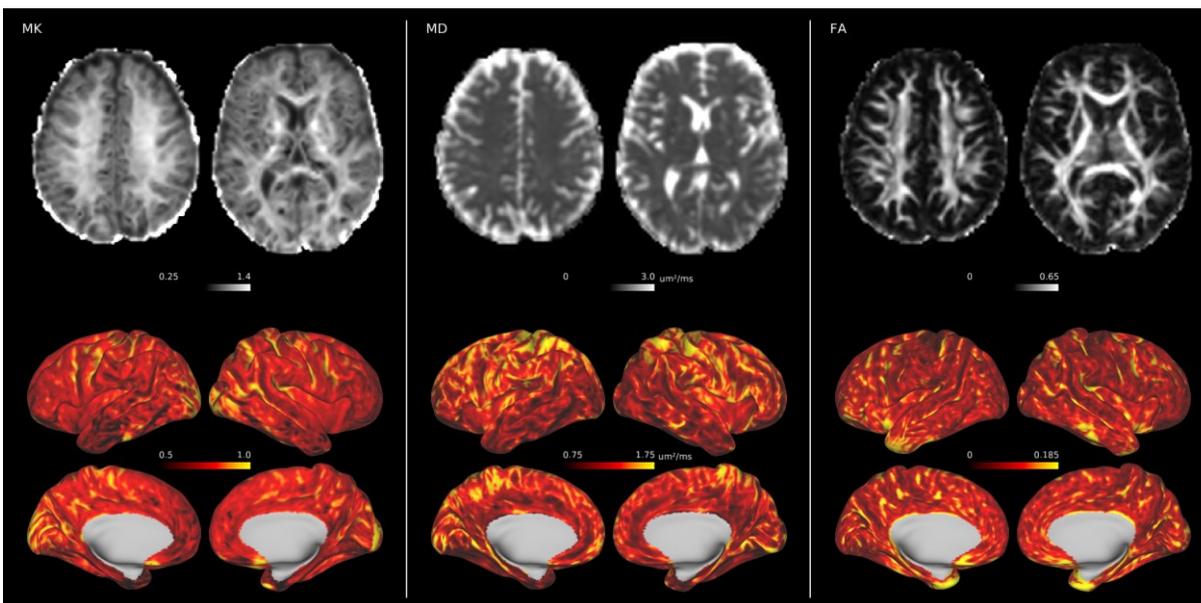


Figure 28 – Cartes paramétriques du modèle DKI pour un sujet. De gauche à droite : MK, MD et FA. En haut : deux coupes axiales des cartes volumétriques; en bas : cartes surfaciques.

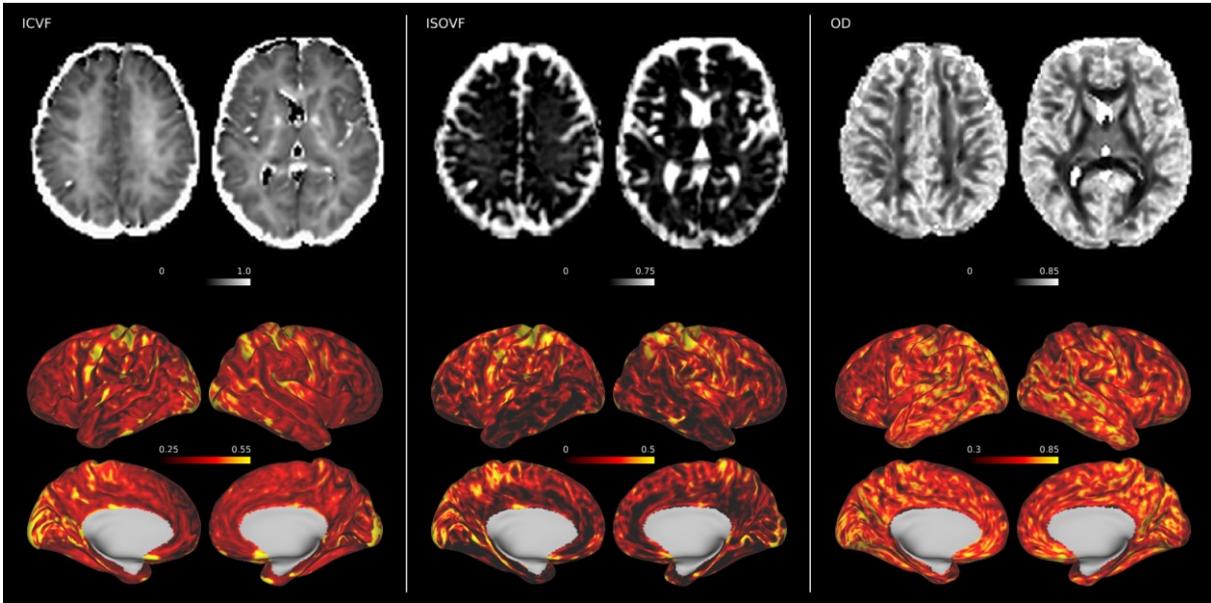


Figure 29 - Cartes paramétriques du modèle NODDI pour un sujet. De gauche à droite : ICVF, ISOVF et OD. En haut : deux coupes axiales des cartes volumétriques; en bas : cartes surfaciques.

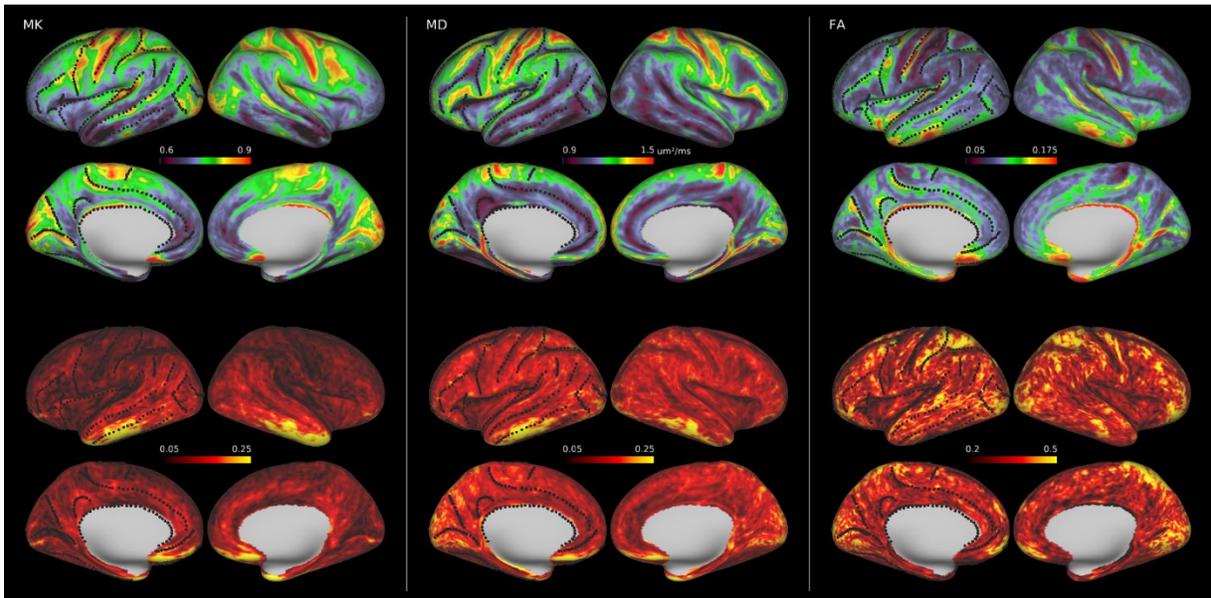


Figure 30 - Cartes paramétriques de groupe du modèle DKI. De gauche à droite : MK, MD, FA; en haut : cartes moyennes; en bas : coefficient de variation inter-sujets.

La Figure 30 montre les cartes paramétriques de groupe pour l'ensemble des 26 sujets de notre étude pour le modèle DKI. En haut, les cartes moyennes sont présentées, et en bas les cartes du coefficient de variation (COV) inter-sujets. Les traits pointillés représentent les sillons

principaux, tels qu'identifiés précédemment à la Figure 11, et sont utilisés comme repérage visuel des structures anatomiques.

La carte paramétrique MK montre des valeurs élevées ( $\approx 0.85-0.95$ ) dans le creux de plusieurs sillons majeurs, notamment le sillon central, pré- et post-central, intrapariétal, temporal supérieur et frontal supérieur. Des valeurs élevées sont également observées au niveau du lobe occipital, du lobule paracentral ainsi que dans la région du gyrus temporal transverse et la partie postérieure du gyrus temporal supérieur. Inversement, des valeurs basses ( $\approx 0.6-0.7$ ) sont présentes au niveau des lobes frontaux, temporaux inférieurs et insulaires ainsi que pour le gyrus cingulaire. Les parties inférieures des lobes temporaux et orbito-frontaux montrent conjointement des valeurs de MK très basses ( $\approx 0.5$ ) et très élevées ( $\approx 1.0$ ). Le COV élevé dans ces régions ( $> 0.2$ ) nous indique que les valeurs de MK y sont très variables d'un sujet à l'autre, vraisemblablement en raison de la présence d'artéfacts de susceptibilité magnétique, tel que discuté au chapitre précédent. Inversement, le reste du cortex présente de valeurs de MK beaucoup moins variable (COV  $\approx 0.05$ ).

À l'inverse du paramètre MK, la carte de MD montre des valeurs plus basses au creux des sillons principaux, et des valeurs plus élevées sur les gyros adjacents. Notamment, des valeurs élevées (MD  $\approx 1.4-1.6 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ ) sont observées au sommet du gyrus central, précentral, pariétal supérieur et frontaux, de même que dans la partie postérieure du lobule paracentral et dans la région parahippocampale. Des valeurs basses ( $\approx 0.9-1.1 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ ) sont visibles pour les lobes temporaux, le gyrus cingulaire et le précunéus. Le paramètre MD montre lui aussi un COV élevé ( $> 0.25$ ) dans les régions touchées par les artéfacts de susceptibilité magnétique, quoique ces régions semblent moins étendues que dans le cas de MK. Le reste du cortex présente quant à lui une valeur moyenne de COV légèrement supérieure que pour MK ( $\sim 0.12$ ) et est assez homogène.

Le paramètre FA montre un contraste frappant de valeurs élevées ( $\approx 0.15-0.2$ ) sur les parois rostrales (antérieures) des gyros central et précentral, alors que les parois caudales (postérieures) de ces mêmes gyros montrent des valeurs basses ( $\approx 0.05-0.08$ ). On observe également un contraste qui semble faiblement dépendant de la géométrie des circonvolutions, avec des valeurs plus élevées ( $\approx 0.12-0.17$ ) au creux des sillons frontaux, temporaux supérieurs, cingulaires et latéraux, ainsi que dans la région orbito-frontale et aux pôles temporaux. Le COV

de FA est plus élevé et inhomogène que pour les paramètres précédents et se situe en moyenne entre 0.2-0.4 pour l'ensemble du cortex. Les régions où le COV est le plus élevé sont le cortex pariétal supérieur, orbito-frontal latéral et occipital latéral.

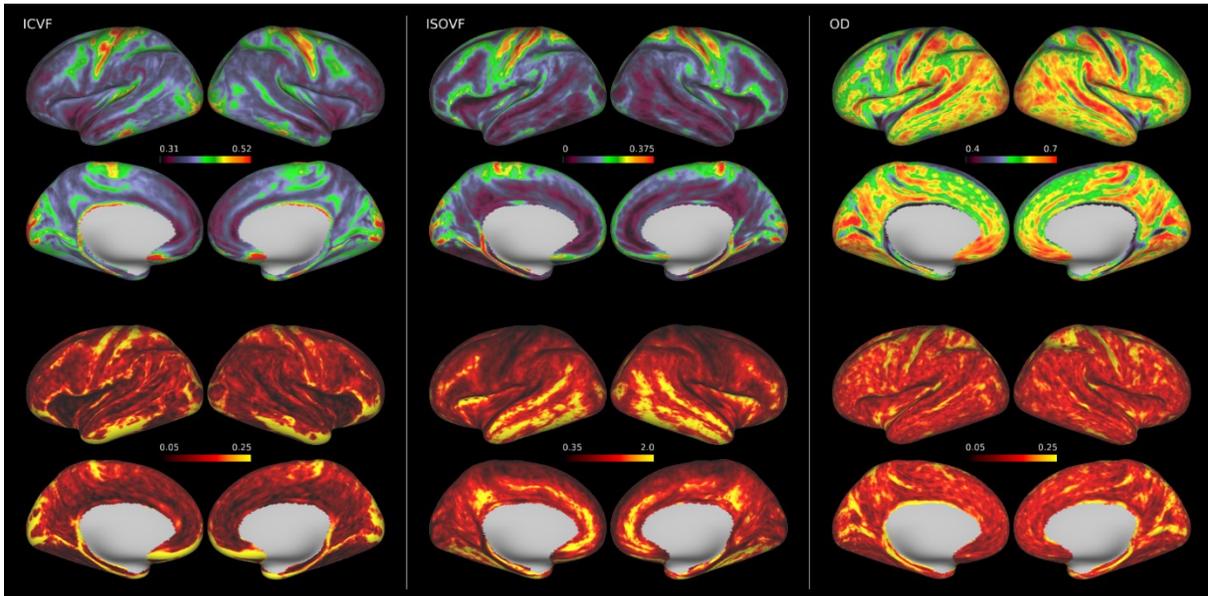


Figure 31 - Cartes paramétriques de groupe du modèle NODDI. De gauche à droite : ICVF, ISOVF, OD; en haut : cartes moyennes; en bas : coefficient de variation inter-sujets.

La Figure 31 montre quant à elle les cartes paramétriques de groupe moyennes et le COV inter-sujets pour le modèle NODDI. La carte du paramètre ICVF montre un contraste qui semble qualitativement similaire à ce qui a été observé ci-haut pour le paramètre MK. Ainsi, des valeurs élevées ( $\approx 0.5-0.6$ ) sont observées notamment au creux du sillon central, sur le gyrus central et précentral ainsi qu'au niveau du cortex occipital et du lobule paracentral. Des zones de valeurs élevées sont observées également où des artéfacts de susceptibilité magnétique sont probables, soit près des sinus frontaux et des canaux auditifs. Les régions de plus basses valeurs ( $\approx 0.3-0.4$ ) se situent au niveau du cortex frontal supérieur, du gyrus cingulaire antérieur, des gyrus temporaux moyens et supérieurs ainsi que dans la partie antérieure du cortex insulaire. Le COV de la carte ICVF est très inhomogène, avec des valeurs moyennes d'environ 0.1. Les régions de plus bas COV se situent dans la partie antérieure du cortex insulaire ( $\approx 0.05$ ) et dans la partie antérieure du gyrus cingulaire ( $\approx 0.6$ ). Des régions de COV élevé ( $\approx 0.3-0.4$ ) sont observées notamment sur les gyrus temporaux inférieurs, aux pôles temporaux, dans la région orbito-

frontale, au lobe occipital, sur les faces postérieures du sillon central et précentral ainsi que dans la région parahippocampale.

La carte paramétrique ISOVF montre de son côté un contraste qui semble généralement similaire au paramètre MD. Comme pour ce dernier, des valeurs basses ( $\text{ISOVF} \approx 0.01-0.1$ ) sont présentes dans le creux des sillons principaux, de même que pour les lobes frontaux, temporaux et cingulaires. Les régions de valeurs plus élevées ( $\approx 0.3-0.4$ ) se situent au niveau du lobe occipital, du gyrus central et précentral, dans la région parahippocampale ainsi que la partie postérieure du lobule paracentral. Le COV du paramètre ISOVF est très inhomogène et globalement élevé. La partie supérieure du cortex montre le COV le plus bas ( $\approx 0.3-0.4$ ), alors que la partie inférieure présente un COV très élevé ( $\approx 2-4$ ). On observe également que le COV est plus élevé au creux de certains sillons, notamment les sillons temporaux supérieurs et inférieurs, occipito-temporal, cingulaire antérieur, sous-pariétal et insulaire supérieur antérieur.

Enfin, la carte paramétrique OD montre pour sa part un contraste qui semble visuellement inversé par rapport au paramètre FA. Ainsi, la face antérieure du gyrus central et précentral montrent des valeurs basses ( $\text{OD} \approx 0.3-0.5$ ) alors que les parois postérieures ont des valeurs plus élevées ( $\approx 0.6-0.7$ ). Des valeurs élevées sont également présentes dans de nombreuses régions, notamment du gyrus temporal supérieur, du cunéus, du gyrus lingual et du cortex orbito-frontal médial. Le COV du paramètre OD montre des valeurs élevées ( $\approx 0.25-0.3$ ) en périphérie du sillon central, du lobule pariétal supérieur et du gyrus supramarginal.

En résumé, les cartes moyennées sur l'ensemble du groupe nous permettent de constater que les deux modèles de diffusion semblent montrer des caractéristiques communes, tout en montrant des particularités propres à chacune. Étant donné que les deux modèles sont effectivement deux façons de traiter les mêmes données, il est peu surprenant de constater certaines similitudes entre eux. La relation qui relie les différents couples de paramètres est explorée plus en détail au chapitre suivant.

Finalement, le Tableau 2 dresse un résumé des valeurs moyennes sur l'ensemble du cortex pour chacun des paramètres, de même que le COV inter-sujets moyen. Les données sont présentées sous la forme « moyenne  $\pm$ écart-type (minimum, maximum) ». Nous constatons que les paramètres MK, MD, ICVF et OD présentent un COV moyen assez similaire ( $\sim 0.1-0.16$ ),

alors que FA semble plus variable d'un sujet à l'autre, tandis que le paramètre ISOVF est celui qui semble le plus instable, avec un COV moyen très élevé ( $> 1$ ). On remarque également que dans l'ensemble les COV sont généralement plus élevés que ce qui était observé dans les cartes de la séquence multiparamétrique présentée au chapitre précédent.

Tableau 2 - Résumé des valeurs moyennes et des coefficients de variation inter-sujets.

	<b>Paramètre</b>	<b>COV</b>
<b>MK</b>	0.749 $\pm$ 0.067 (0.478, 1.032)	0.114 $\pm$ 0.049 (0.038, 0.581)
<b>MD</b> ( $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ )	1.152 $\pm$ 0.144 (0.794, 1.701)	0.147 $\pm$ 0.037 (0.039, 0.561)
<b>FA</b>	0.103 $\pm$ 0.025 (0.044, 0.218)	0.349 $\pm$ 0.075 (0.089, 0.708)
<b>ICVF</b>	0.391 $\pm$ 0.044 (0.293, 0.661)	0.141 $\pm$ 0.065 (0.032, 0.584)
<b>ISOVF</b>	0.127 $\pm$ 0.084 (0.001, 0.537)	1.040 $\pm$ 0.479 (0.252, 4.900)
<b>OD</b>	0.594 $\pm$ 0.064 (0.261, 0.767)	0.161 $\pm$ 0.039 (0.054, 0.648)

## 3.5. Discussion

### 3.5.1. Validation du traitement des données

Un protocole de traitement des données d'IRMd a été implémenté et validé avec succès. Le prétraitement des données brutes inclut des étapes de débruitage, de correction des oscillations de Gibbs, de correction des distorsions géométriques et du mouvement et un recalage sur les données structurelles. Ce prétraitement permet une estimation optimale des cartes paramétriques issues des modèles DKI et NODDI.

#### Débruitage

L'imagerie de diffusion est une technique de plus en plus populaire qui permet d'obtenir un contraste unique reflétant les propriétés microstructurelles des tissus. Malheureusement, cette modalité est également limitée par des contraintes techniques liées à l'acquisition qui font en sorte que la résolution spatiale et le rapport signal à bruit des images IRMd sont faibles comparativement à d'autres modalités.

Afin de compenser en partie le SNR bas, l'application d'un filtre de débruitage sur les données brutes peut être grandement bénéfique. Le domaine des algorithmes de débruitage appliqués aux données IRMd fait l'objet de recherches actives, et de nouvelles approches ou techniques sont régulièrement proposées (voir par exemple St-Jean (2016) pour une revue de quelques algorithmes récents).

Dans le cadre de ce projet, plusieurs algorithmes de débruitage ont été testés et évalués de façon qualitative (données non présentées ici), dont LPCA (Manjón et coll. 2013), AONLM (Manjón et coll. 2010), NLPCA (Manjón, Coupé, et Buades 2015), NLSAM (St-Jean, Coupé, et Descoteaux 2016) et MPPCA (Veraart et coll. 2016), soit celui retenu dans cette étude. Bien que certains de ces algorithmes permettaient d'obtenir des données qui semblaient visuellement moins bruitées que ce qui est obtenu avec l'algorithme MPPCA, ce débruitage plus agressif se fait inévitablement au coût d'une perte d'information anatomique. Nous avons plutôt fait le choix d'opter pour un débruitage moins agressif dans le but d'éviter de dénaturer l'information contenue dans le signal, ce qui pourrait affecter les cartes paramétriques finales de façon indésirable.

De plus, le transfert des cartes paramétriques volumétriques vers des cartes corticales surfaciques rend la présence de bruit résiduel moins problématique. En effet, il est possible d'appliquer un filtre gaussien sur les cartes paramétriques surfaciques elles-mêmes, sans risquer d'induire une contamination par volume partiel avec le LCR ou la matière blanche, puisque ces cartes surfaciques ne contiennent que l'information propre au ruban cortical.

De même, l'analyse statistique de groupe présentée au chapitre 5 repose sur une comparaison vertex à vertex entre chaque groupe de sujets. Afin d'adoucir les variations locales inter-sujets, un lissage surfacique est utilisé. De ce fait, l'utilisation d'un algorithme de débruitage pour obtenir des cartes paramétriques visuellement plus lisses n'est pas nécessaire. L'élimination des composantes de bruit thermique pur par la méthode MPPCA semble dans ce cas suffisante et appropriée.

### **Correction des oscillations de Gibbs**

Comme discuté plus haut, les artéfacts d'oscillation de Gibbs (OG) sont un problème commun à toutes les données IRM, mais qui est particulièrement exacerbé lors de l'application de certains

modèles quantitatifs, dont le DKI. L'utilisation d'une étape de correction des OG est donc recommandée dans notre cas.

L'algorithme de correction des OG par rééchantillonnage choisi dans ce projet (Kellner et coll. 2015) est ingénieux et très prometteur. Par contre, les résultats obtenus sur nos propres données sont quelque peu décevants. En effet, tel qu'observé à la Figure 25, bien que l'algorithme permette d'éliminer une partie des OG sur la carte MK, une quantité importante est encore visible sur la carte issue des données corrigées.

Suite à une discussion avec les auteurs de cette méthode, il a été suggéré que la sous-performance de la correction observée ici soit due, du moins en partie, au fait que notre séquence d'acquisition de diffusion utilise une acquisition partielle dans la direction de l'encodage de phase (*partial Fourier*). Cette acquisition partielle de l'espace  $k$  engendrerait des oscillations de Gibbs qui ne peuvent plus être décrites simplement par une convolution avec une fonction *sinc* dans l'espace réel, principe sur lequel repose fondamentalement l'algorithme utilisé ici. Les artéfacts d'oscillations dépendraient plutôt de façon non triviale sur les paramètres d'acquisition de même que du contraste de l'image.

Malheureusement, aucune technique n'est à notre connaissance disponible pour corriger efficacement et de façon ciblée ce genre d'artéfacts issus d'une acquisition partielle, tout en évitant l'introduction d'un lissage spatial. Nous avons déterminé empiriquement que l'application d'un filtre gaussien léger (largeur à mi-hauteur de 1.25 mm) sur les données avant l'estimation des modèles permet d'améliorer significativement l'apparence des cartes paramétriques. Ce lissage permet de diminuer grandement les effets des OG, tout en conservant un bon niveau de détails. D'un autre côté, un tel lissage implique nécessairement de contaminer les voxels du ruban cortical par une part plus importante de volume partiel avec les voxels du LCR ou de la matière blanche.

En rétrospective, si l'acquisition des données était à refaire, il semble qu'il serait préférable d'éviter d'utiliser une acquisition partielle de l'espace  $k$ . Évidemment, cela impliquerait une acquisition plus longue de la séquence de diffusion. Concrètement, la séquence de diffusion telle qu'exécutée dans ce projet était d'une durée de 16 min 35 sec, avec un facteur d'accélération en encodage de phase de 0.684. Sans cette accélération, la durée de la séquence

monte à 26 min et 30 sec. Cette augmentation du temps d'acquisition aurait pu être compensée par le retrait de la séquence d'imagerie fonctionnelle au repos (~9 min) puisqu'elle n'aura pas été utilisée finalement dans ce projet, bien qu'elle puisse faire l'objet d'une analyse future. Notons par contre que l'utilisation de l'acquisition partielle de l'espace k permet aussi d'utiliser un TE plus court, ce qui peut avoir un impact positif sur le rapport signal-à-bruit. Une étude plus poussée serait nécessaire afin d'évaluer l'impact de cette technique d'accélération sur les cartes paramétriques finales.

### **Artéfacts de susceptibilité magnétique**

Tel qu'observé plus haut, les régions près des interfaces tissu-air, soit près des sinus frontaux ou des canaux auditifs, montrent généralement de la distorsion résiduelle ou une perte de signal. Cet artéfact causé par un changement de susceptibilité magnétique est difficilement corrigible et se répercute sur les cartes paramétriques par des régions hyperintenses.

Comme discuté au chapitre précédent, ce genre d'artéfact est également visible sur les cartes T2\* et PD de la séquence multiparamétrique. Ainsi, la présence de ces artéfacts sur plusieurs de nos cartes paramétriques rend la caractérisation de différences de groupes dans ces régions isolées pratiquement irréaliste. Ces régions ne représentent cependant qu'une faible partie de toute la surface corticale, et sont généralement en bonne correspondance spatiale d'un sujet à l'autre.

### **3.5.2. Validation des valeurs moyennes de groupe**

L'utilisation de l'imagerie de diffusion est largement répandue dans l'étude de la matière blanche chez l'humain. Cependant, les études répertoriant des résultats de DKI dans le cortex humain adulte sont rares, et aucune étude utilisant l'approche actuelle d'une cartographie bidimensionnelle du cortex en entier n'a pu être trouvée. À cet égard, la présente étude offre une contribution unique dans ce domaine. Cependant, quelques études rapportent des valeurs pour certains volumes d'intérêts qu'il peut être utile de considérer.

Dans une étude sur la robustesse et la reproductibilité du modèle DKI, Lu et coll. (2006) rapportent les résultats de données acquises à 3T chez quatre volontaires sains (âge 28-44), pour une petite région d'intérêt non spécifiée dans la matière grise. Les valeurs moyennes dans cette

région d'intérêt sont de 0.74, 1.00  $\mu\text{m}^2/\text{ms}$  et 0.17 pour MK, MD et FA respectivement. Ces valeurs, bien que non représentatives de l'ensemble du cortex, sont comparables avec nos données rapportées ici de 0.75, 1.15  $\mu\text{m}^2/\text{ms}$  et 0.10 pour ces mêmes métriques. La conclusion de leur étude est que le DKI permet des mesures robustes et reproductibles complémentaires à celles obtenues du DTI traditionnel. Cette complémentarité étant d'ailleurs un aspect important ayant guidé le choix de ce modèle.

Dans une autre étude concernant l'effet de la suppression du signal du LCR sur les métriques issues du DKI, Yang et coll. (2013) rapportent des données acquises à 3T chez quatre volontaires sains âgés de 22 à 51 ans. Une seule coupe axiale est sélectionnée et segmentée en matière blanche et grise directement à partir des cartes paramétriques. Cette étude étant axée sur l'écart relatif entre les valeurs avec ou sans suppression du LCR, les valeurs absolues des paramètres ne sont pas directement rapportées, mais la Figure 6 de l'article permet d'estimer des valeurs moyennes de 0.7, 1.3  $\mu\text{m}^2/\text{ms}$  et 0.15 respectivement pour MK, MD et FA pour l'acquisition sans suppression du LCR. Ces valeurs sont encore une fois en accord avec nos données, bien que les deux études ne puissent être comparées directement puisqu'elles ne couvrent pas les mêmes régions. Cette étude conclut que les métriques dérivées du DKI sont relativement robustes face à la contamination du LCR. Dans la matière grise corticale, les métriques spécifiques au DKI varient de 7% à 11% lorsqu'une suppression du LCR est appliquée, alors que les métriques issues du DTI (FA, MD) varient de 19% à 52%. Les auteurs concluent aussi que le DKI semble un indicateur plus spécifique associé à la microstructure des tissus comparativement au DTI.

Les études utilisant le modèle NODDI pour une caractérisation de la microstructure corticale sont également peu nombreuses. Winston et coll. (2014) rapportent les résultats d'une étude sur 5 patients épileptiques pour lesquelles une dysplasie corticale (malformation focale du tissu cortical) est suspectée. Cette étude montre que dans certains cas, l'application du modèle NODDI permet de visuellement mieux discerner la présence d'une dysplasie, qui est difficilement discernable sur des IRM traditionnelles. Dans tous les cas, les dysplasies corticales sont caractérisées par une diminution du paramètre ICVF. Les valeurs absolues des métriques de NODDI ne sont cependant pas rapportées dans cette étude, ce qui limite notre capacité à les comparer avec nos résultats.

Finalement, dans une étude appliquée à la caractérisation de la microstructure corticale chez des sujets adolescents nés très prématurément, Melbourne et coll. (2015) rapportent des valeurs moyennes de ICVF de  $0.348 \pm 0.08$  chez le groupe contrôle, ce qui est en bon accord avec nos résultats.

### **3.5.3. Relation avec la morphologie**

Tel qu'observé au chapitre précédent dans le cas des cartes paramétriques issues de la séquence quantitative, un contraste gyri-sulcus est ici aussi apparent sur la plupart des cartes paramétriques de diffusion. Les contrastes les plus marqués sont observés pour les cartes MD et ISOVF. Une analyse des coefficients de corrélation entre l'indice de courbure et les cartes paramétriques moyennes indique d'ailleurs une corrélation positive avec un coefficient de corrélation de Pearson  $r = 0.458$  pour MD, et de  $r = 0.412$  pour ISOVF, la corrélation avec les autres paramètres étant faible ( $r < 0.25$ ).

Tel que discuté précédemment, ce contraste pourrait être expliqué en partie par la microstructure variable entre sulcus et gyri. Rappelons que certaines études histologiques ont montré une dépendance sur la courbure corticale de la densité de myéline, de même que des populations de fibres tangentielles ou radiales variables.

Or, le paramètre MD est plutôt sensible à l'organisation microstructurelle, plutôt qu'au contenu en myéline. Cette métrique montre des valeurs élevées au sommet des gyri, qui présentent une organisation de fibres principalement radiale, mais basses aux fonds des sillons, qui ont généralement une organisation de fibre plutôt tangentielle. Ces différences dans l'organisation des fibres pourraient expliquer les variations de MD observées, par exemple si la densité de fibres dans les sillons est plus importante que sur les gyri. Cette explication reste par contre pour le moment hypothétique et devrait être validée par des études histologiques.

Une autre explication plus probable de la dépendance de MD sur l'indice de courbure pourrait être reliée à la contamination par volume partiel. En effet, on observe que le sommet des gyri présente des valeurs très élevées comparativement au fond des sillons. Or, l'observation des cartes paramétriques volumiques de MD (voir par exemple la Figure 28) permet de constater que les voxels situés sur les gyri semblent beaucoup plus contaminés par les valeurs élevées de l'environnement de LCR que les voxels situés dans les sillons, pour

lesquels l'environnement est plutôt constitué d'autre voxels du cortex. Ainsi, il est probable que la corrélation positive entre MD ou ISOVF et l'indice de courbure soit médiée par un degré variable de volume partiel.

Cette hypothèse d'une contamination par volume partiel importante sur les gyrys semble être confirmée par une comparaison effectuée avec des données du *Human Connectome Project* (résultats non montrés ici). En effet, les données de diffusion du HCP sont acquises à une résolution plus élevée, soit 1.25 mm isotrope. Ainsi, les effets de volume partiels sont nettement moindres sur ces données que dans notre cas, où la résolution de 2 mm isotrope est faible par rapport à l'épaisseur corticale. Un ensemble de 25 sujets du HCP a donc été choisi et les cartes paramétriques des modèles DKI et NODDI ont été évaluées. Les cartes paramétriques moyennes sur ce groupe de sujets ne montrent pas le contraste entre sulcus et gyrus tel qu'observé dans notre étude. Ces résultats tendent à confirmer que les valeurs élevées de MD et ISOVF sur les sommets de gyrys, et dans une moindre mesure les faibles corrélations des autres cartes paramétriques avec la courbure, sont bel et bien le résultat d'une contamination par volume partiel avec le LCR.

Cet effet de volume partiel étant en pratique inévitable à la résolution limitée disponible pour les données de diffusion, nous prenons acte de leur présence. Le but ultime du projet étant de comparer les groupes de sujets porteurs de la mutation *SYN1<sub>Q555X</sub>* et les sujets contrôle, cet artefact pourrait être une source de biais, dans le cas par exemple où les deux groupes présenteraient des caractéristiques morphologiques différentes qui engendreraient des effets de volume partiel différents entre les groupes. Ainsi, une validation des résultats comparatifs nécessite une comparaison des propriétés morphologiques, telles que l'épaisseur et la courbure corticales.

### **3.5.4. Limitations**

Outre la limite imposée par la résolution des données de diffusion, d'autres points sont importants à considérer concernant l'interprétation des cartes paramétriques en fonction des caractéristiques biophysiques du tissu cortical.

Comme discuté précédemment, certaines études combinant IRM<sub>d</sub> à très haute résolution et analyses histologiques ont permis de relier certaines métriques de diffusion aux propriétés du

tissu. Ainsi, il apparaît vraisemblable que l'anisotropie fractionnelle dans le cortex, faible, mais non nulle, soit principalement reliée à la population de fibres radiales, c.-à-d. les axones reliant le cortex aux structures sous-corticales ainsi que les larges dendrites apicales des neurones pyramidales, mais aussi à la population de fibres tangentielles, c.-à-d. les connexions cortico-corticales (Heidemann et coll. 2010; Jaermann et coll. 2008; Miller et coll. 2011; McNab et coll. 2009; Truong, Guidon, et Song 2014; Aggarwal et coll. 2015; Leuze et coll. 2014).

De même, il semble que la diffusivité moyenne soit reliée à la densité de fibres, ou de manière équivalente à la fraction volumique du neuropile (Shepherd et coll. 2007). Par contre, cette dernière observation provenant d'une étude *ex vivo* sur l'hippocampe, soit une structure de matière grise sous-corticale, il est possible qu'elle soit non directement applicable pour le cortex. L'interprétation directe de ces résultats par rapport à la diffusivité moyenne dans le cortex est donc limitée, mais semble malgré tout plausible.

L'interprétation des cartes paramétriques spécifiques aux modèles DKI et NODDI reste quant à elle difficile. En effet, aucune étude comparant les métriques de ces modèles à l'histologie n'a été effectuée à ce jour. Par exemple, bien que l'on puisse relier le kurtosis moyen (MK) à la déviation de la diffusion d'une distribution gaussienne, il n'est pas clairement établi comment cette propriété peut être reliée aux caractéristiques du tissu cortical sous-jacent. De même, bien que NODDI tente une modélisation du signal de diffusion par un modèle à trois compartiments, censés représenter l'espace à l'intérieur et à l'extérieur des neurites, de même que la diffusion libre du LCR, ce modèle n'a à ce jour toujours pas été validé face à l'histologie.

En outre, les nombreuses suppositions faites dans l'évaluation du modèle NODDI afin de régulariser l'ajustement aux données peuvent être une source de biais importante. Par exemple, NODDI assume une seule population de neurites pour l'ensemble du voxel, et donc des propriétés homogènes du compartiment extracellulaire, ou de façon équivalente, un échange rapide à travers toutes les orientations de neurites, ce qui est cependant discutable, l'environnement parcouru par une molécule d'eau pendant le temps d'observation étant typiquement des ordres de grandeur inférieurs à la dimension du voxel (Kaden et coll. 2016). De même, le modèle NODDI fixe plusieurs paramètres à une valeur arbitraire. Par exemple, la diffusivité perpendiculaire dans l'espace intracellulaire est fixée à 0 (ce qui revient à modéliser

les neurites par des cylindres de rayon nul), tandis que la diffusivité parallèle est fixée à  $1.7 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ , autant dans l'espace intra- et extracellulaire.

Conséquemment, bien que l'application de ce modèle puisse être utile pour détecter des différences subtiles reliées à la pathologie ou à des conditions neurodéveloppementales, les nombreuses approximations faites par le modèle rendent l'interprétation des résultats difficile. De ce fait, il peut être trompeur de tenter d'assigner directement l'identification des paramètres du modèle à des caractéristiques fondamentales, telles que la densité neuronale, et ce en dépit de la nomenclature utilisée pour représenter les divers compartiments.

### 3.6. Conclusion

Un protocole de traitement des données de diffusion a été élaboré et implémenté avec succès. Ce protocole permet la correction d'une grande partie des artéfacts indésirables, tels le bruit thermique, les oscillations de Gibbs et la distorsion géométrique.

Les données ainsi corrigées permettent l'estimation des cartes paramétriques issues de deux types de modèles, soit un modèle statistique, DKI, et un modèle physiologique, NODDI. Ces modèles nous fournissent des paramètres quantitatifs qui permettent la caractérisation de la microstructure corticale. Bien que la relation entre ces paramètres et les propriétés biophysique du tissu cérébral soit complexe, les études récentes montrent que la diffusion dans le cortex dépend généralement de la densité des populations de fibres radiales et tangentielles, et inversement à la densité de corps cellulaires.

## 4. Analyse des relations inter-paramétriques

Notre acquisition de données multiparamétriques sur un nombre de sujets non négligeable ( $n = 26$ ) nous permet de calculer des cartes paramétriques statistiquement significatives en considérant la moyenne sur tout le groupe. Outre l'utilisation de ces données dans l'analyse comparative entre les groupes contrôles et Q555X, ces cartes paramétriques corticales moyennes représentent une contribution intéressante dans le développement des connaissances fondamentales des propriétés physiques du cortex. Une compréhension accrue de ces propriétés nous semble importante à approfondir préalablement à une analyse des différences qui pourraient être décelées entre nos groupes de sujets, et ce afin d'aider à l'interprétation des résultats.

C'est dans cette optique que nous présentons dans ce chapitre une brève analyse exploratoire sur les relations qui peuvent exister entre les différentes cartes. Le choix de conserver l'ensemble des sujets dans cette analyse plutôt que seulement les sujets sains, alors qu'il est vraisemblable que les sujets Q555X puissent présenter des anomalies, repose sur l'hypothèse que la relation entre les divers paramètres demeure présente même en cas d'anomalies. Ce choix a été fait afin de bénéficier d'un pouvoir statistique et d'un rapport signal à bruit accrus en doublant le nombre de sujets.

## 4.1. Méthodologie

La corrélation pancorticale entre les cartes paramétriques moyennées sur l'ensemble des sujets est estimée en effectuant une régression linéaire sur les valeurs de tous les vertex entre chaque couple de paramètres. Le coefficient de détermination ( $R^2$ ) est utilisé comme indice quantitatif de corrélation. Le coefficient de détermination est un indice variant entre 0 et 1 qui indique la proportion de la variance d'une variable dépendante qui peut être prédite par la variable indépendante. Un  $R^2$  de 0 indique que les deux variables sont complètement indépendantes, alors qu'une valeur de 1 indique une relation linéaire parfaite entre les deux paramètres. Cette analyse est utile afin de prédire quelles cartes paramétriques sont susceptibles de fournir des informations similaires ou au contraire des informations uniques.

Dans un second volet, la relation entre les cartes paramétriques et l'épaisseur corticale est évaluée. Cette analyse est importante afin de valider si les contrastes observés ou les relations entre les paramètres sont le résultat d'une véritable variation locale des propriétés physiques, ou plutôt médiées par divers degrés de contamination par volume partiel en fonction de l'épaisseur corticale. On pourrait en effet s'attendre à ce que les régions corticales les plus minces soient plus grandement affectées par une contamination avec le LCR et la matière blanche, surtout pour les métriques dérivées de la séquence de diffusion, dont la résolution d'acquisition (2 mm isotropes) est faible par rapport à l'épaisseur corticale (~1.5-4 mm).

Afin de quantifier l'effet de volume partiel, des cartes paramétriques moyennes ont été calculées à différentes profondeurs d'échantillonnage, établies en tant que fraction de l'épaisseur corticale locale. Pour ce faire, des surfaces à différentes profondeurs corticales ont été calculées pour chaque sujet, et ces surfaces ont été utilisées pour obtenir un échantillonnage des paramètres à divers niveaux dans le ruban cortical.

Ainsi, les métriques sont échantillonnées à 5 profondeurs différentes, en partant de l'interface matière blanche/grise (0%), jusqu'à la surface externe du cortex (100%), par intervalles de 25% de l'épaisseur corticale locale. Ces cartes sont ensuite moyennées entre les sujets. Un exemple de ces surfaces est présenté à la Figure 32, pour une région de cortex épais ou mince.

Afin de déceler des tendances possiblement différentes en fonction de l'épaisseur, la carte d'épaisseur corticale moyenne a été segmentée en trois régions d'intérêt, soient les aires où le cortex est mince (<2.5 mm), d'épaisseur moyenne (2.5-3.0 mm) ou épais (>3.0 mm). Ces seuils ont été déterminés empiriquement afin d'obtenir une segmentation qui délimitait visuellement bien les zones minces ou épaisses sur la carte d'épaisseur corticale moyenne de groupe. Cette carte ainsi que la segmentation corticale établie sont présentées à la Figure 33.

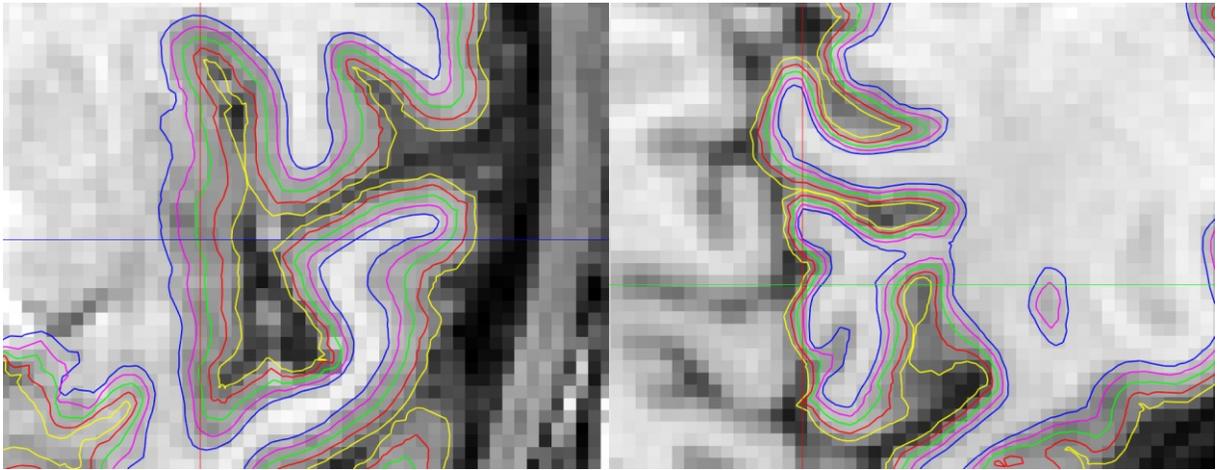


Figure 32 – Échantillonnage selon des surfaces à 5 profondeurs différentes, sur une région de cortex épais (gauche) ou mince (droite).

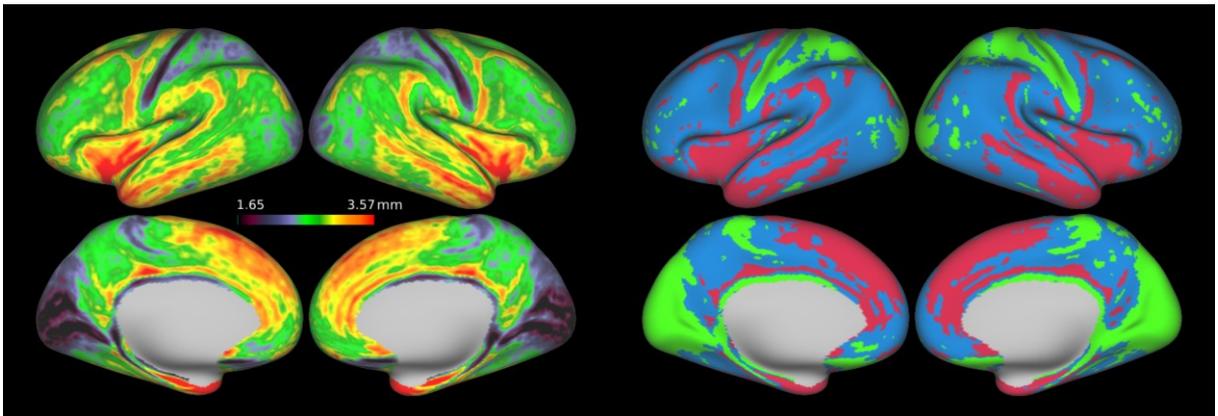


Figure 33 – Carte d'épaisseur corticale moyenne (gauche) et segmentation en trois régions (droite).

## 4.2. Résultats

### 4.2.1. Corrélations entre les paramètres

Tel qu'observé aux chapitres 2 et 3, certaines des cartes moyennes semblent montrer des contrastes similaires ou reliés entre eux. Afin de quantifier les relations possibles, une analyse de la corrélation entre chaque paire de paramètres a été effectuée.

La Figure 34 montre un résumé des coefficients de corrélation ( $r$ ) et de détermination ( $R^2$ ) pour toutes les paires de paramètres sous forme d'une matrice de corrélation. Les nombres indiqués sur la matrice représentent le coefficient de Pearson ( $r$ ) correspondant à la régression linéaire entre chaque paire de métriques, alors que les couleurs représentent le coefficient de détermination ( $R^2$ ), égal à  $r^2$  dans le cas d'une régression linéaire.

Ce graphique permet de voir que plusieurs des cartes paramétriques étudiées ici semblent corrélées entre elles, dont les corrélations les plus significatives ( $|r| \geq 0.5$ ,  $R^2 \geq 0.25$ ) sont, en ordre décroissant, MD-ISOVF ( $r = 0.94$ ), MK-ICVF ( $r = 0.78$ ), FA-OD ( $r = -0.73$ ), T1-T2\* ( $r = 0.63$ ), ICVF-T2\* ( $r = -0.61$ ), ISOVF-T1 ( $r = -0.56$ ), MK-T2\* ( $r = -0.54$ ) et MD-T1 ( $r = -0.50$ ).

La relation entre ces paires de paramètres fortement corrélés peut aussi être visualisée plus directement à l'aide de diagrammes de points, qui montrent la distribution des valeurs vertex à vertex. La Figure 35 montre ces diagrammes de points pour toutes les paires de paramètres dont le coefficient de détermination est supérieur ou égal à 0.25. Les nuages de points dans cette figure sont encodés en couleur selon la densité de points pour une plus grande clarté (bleu = faible densité de points, rouge = haute densité), alors que la courbe en noir représente la régression linéaire entre chaque paire.

### 4.2.2. Corrélations avec l'épaisseur corticale

Une autre relation qu'il est d'intérêt d'analyser est celle qui relie l'épaisseur corticale avec les diverses cartes paramétriques. La carte d'épaisseur corticale moyenne (Figure 33) montre en effet certains éléments de contrastes qui semblent s'apparenter à ce qui a été observé aux chapitres précédents sur les cartes paramétriques moyennes.

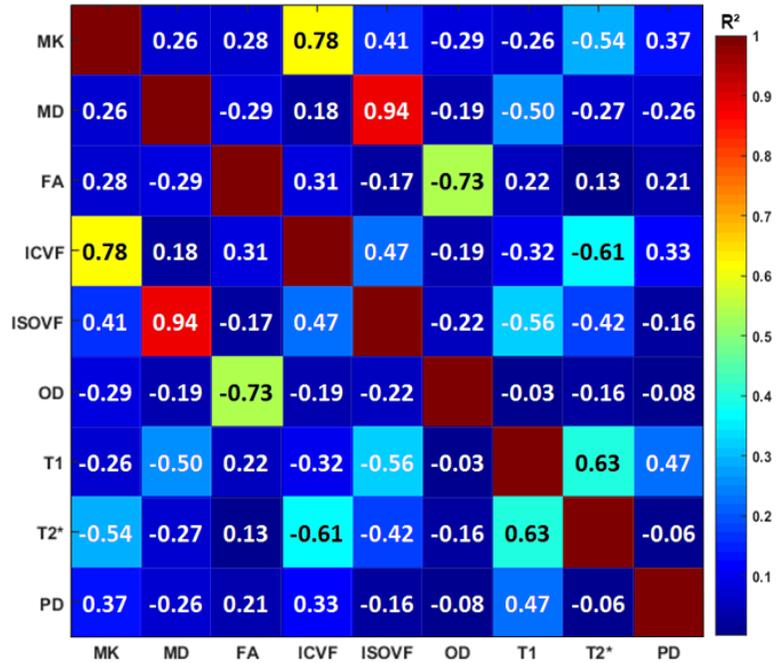


Figure 34 – Matrice de corrélation entre chaque paire de paramètres.

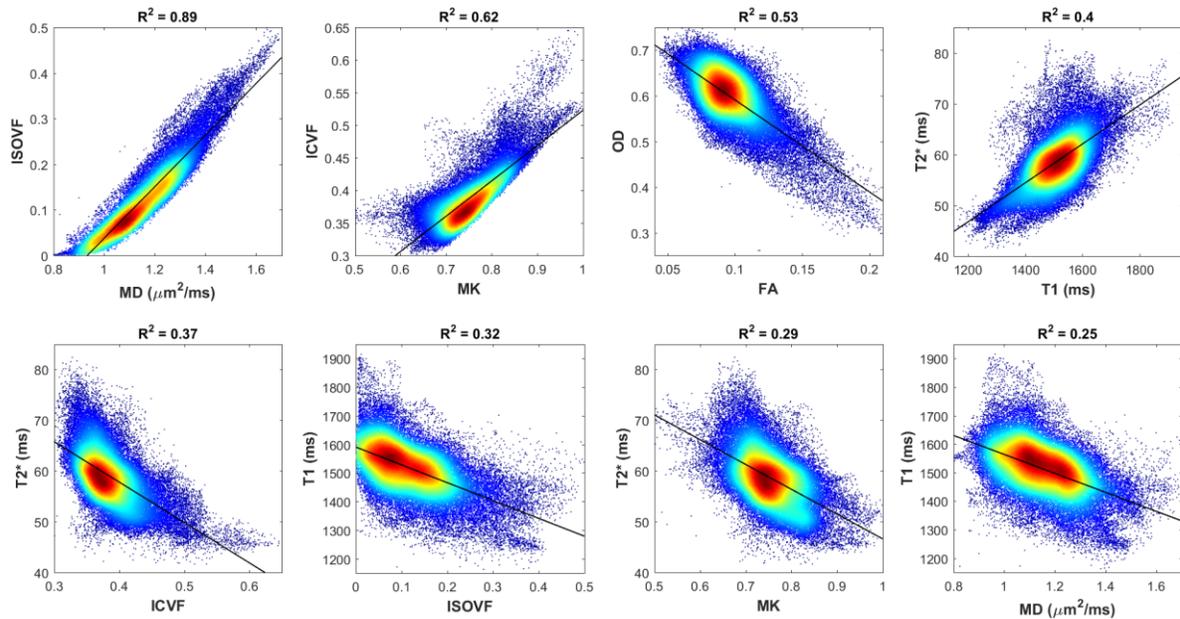


Figure 35 – Diagrammes de points montrant la distribution vertex à vertex pour les paires de paramètres fortement corrélés ( $R^2 \geq 0.25$ )

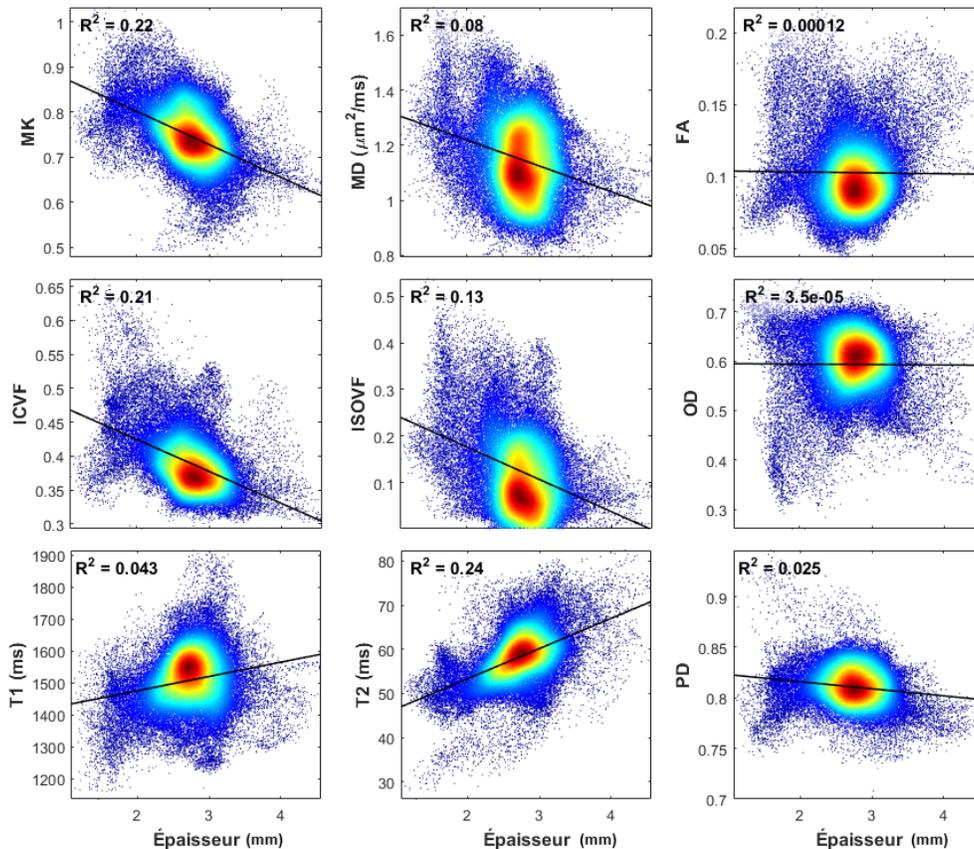


Figure 36 - Corrélation entre les cartes paramétriques et l'épaisseur corticale.

La corrélation entre les diverses cartes paramétriques et l'épaisseur corticale peut être évaluée encore une fois à l'aide d'une régression linéaire entre elles. La Figure 36 montre les diagrammes de points entre l'épaisseur corticale et les cartes paramétriques, de même que la régression linéaire (courbe noire) et l'indice  $R^2$  associé. Les métriques MK, ICVF et T2\* montrent toutes une corrélation modérée avec l'épaisseur corticale ( $R^2 = 0.21-0.24$ ), de même que ISOVF qui présente une corrélation modeste ( $R^2 = 0.13$ ), alors que les autres cartes paramétriques semblent peu corrélées.

### Impact des effets de volume partiel

Un moyen de vérifier l'impact de la contamination par volume partiel avec la matière blanche et/ou le LCR consiste à échantillonner les cartes paramétriques volumétriques à différentes épaisseurs corticales lors de la transposition vers l'espace surfacique. Un échantillonnage à l'interface entre la matière blanche et grise ou à la surface corticale devrait présenter une

contamination par volume partiel uniforme d'environ 50% avec la matière blanche ou le LCR respectivement, indépendamment de l'épaisseur corticale. À l'inverse, un échantillonnage à 50% de l'épaisseur corticale devrait présenter le moins de contamination par volume partiel, et cette contamination pourrait être variable en fonction de l'épaisseur corticale. Ainsi, si les corrélations observées avec l'épaisseur sont dues principalement à divers degrés de volume partiel, on devrait observer que les valeurs moyennes à 0% et 100% soient semblables pour les trois régions d'intérêt définies plus tôt (cortex mince, moyen ou épais), où l'effet de la contamination devrait être uniforme, mais devraient diverger pour les profondeurs intermédiaires, où les effets de volumes partiels sont variables avec l'épaisseur corticale.

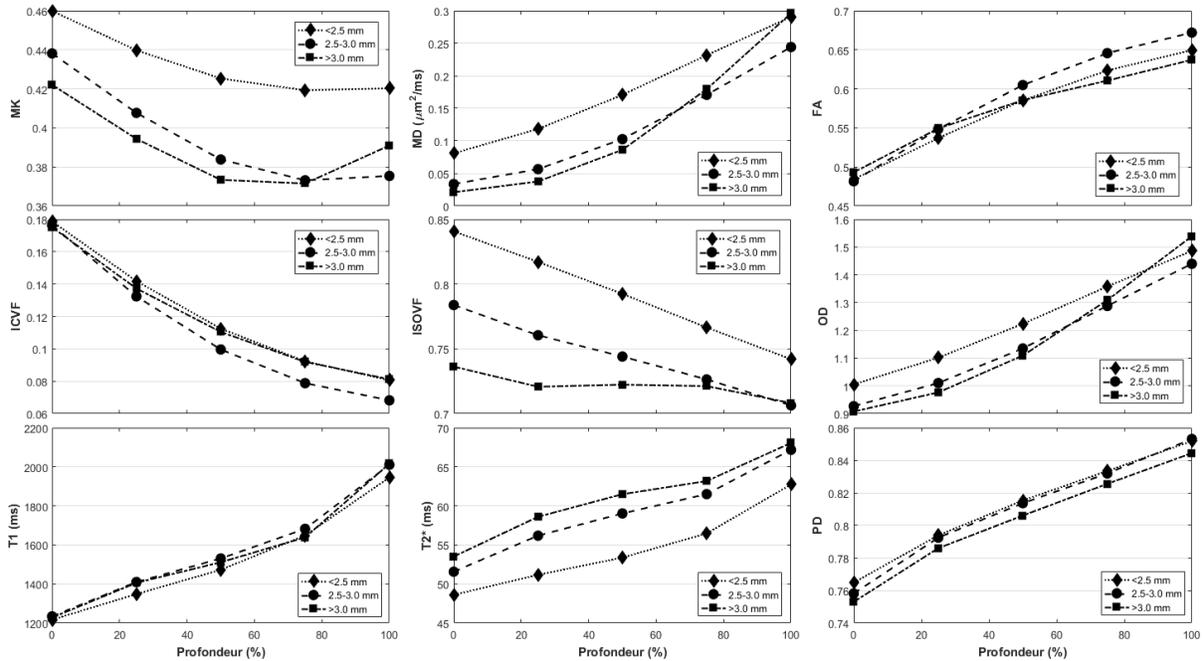


Figure 37 – Valeurs moyennes en fonction de la profondeur corticale d'échantillonnage.

La Figure 37 montre l'évolution des valeurs moyennes en fonction de la profondeur d'échantillonnage pour chaque carte paramétrique, pour les trois régions d'intérêts établies en fonction de l'épaisseur corticale (cortex mince, moyen ou épais). Une dépendance des valeurs moyennes selon la profondeur d'échantillonnage est observée pour l'ensemble des paramètres. On observe également un décalage entre les courbes des régions de cortex mince ou épais pour certaines métriques, notamment MK, MD, ISOVF et T2\*. À l'inverse, les cartes paramétriques

FA, ICVF, OD, T1 et PD montrent des courbes similaires pour les régions de cortex mince, moyen ou épais.

## 4.3. Discussion

### 4.3.1. Corrélations inter-paramétriques

Dans le but d'obtenir une meilleure connaissance des liens entre les diverses métriques retenues dans cette étude, les coefficients de corrélation pancorticale entre chaque couple de cartes paramétriques ont été évalués.

#### **Relation entre les modèles de diffusion**

Étant donné que les deux modèles retenus pour l'analyse des données de diffusion (DKI et NODDI) sont évidemment évalués sur les mêmes données, il est attendu que les cartes paramétriques issues de ces modèles soient vraisemblablement reliées. En effet, il apparaît que chacune des trois cartes paramétriques d'un modèle est fortement corrélée avec un paramètre de l'autre modèle.

Ainsi, une très forte relation linéaire est observée entre MD et ISOVF ( $R^2 = 0.89$ ). Cette corrélation est attendue étant donné que le compartiment de diffusivité isotrope représenté par ISOVF dans le modèle NODDI représente un compartiment de diffusion rapide, donc de diffusivité moyenne élevée. Une augmentation de la diffusivité moyenne pourrait donc être interprétée par une augmentation proportionnelle de la fraction volumique isotrope, selon ce modèle.

Une corrélation élevée ( $R^2 = 0.62$ ) est aussi observée entre les paramètres MK et ICVF. La distribution des points du diagramme (Figure 35) semble montrer deux composantes indépendantes, soit une composante non linéaire pour la partie supérieure de la distribution et une composante linéaire pour la partie inférieure. Cette double composition pourrait être reliée par exemple à des comportements variables des paramètres en fonction de la distribution spatiale sur le cortex. On remarque également que la partie inférieure de cette distribution est beaucoup moins dispersée que la partie supérieure, ce qui semble indiquer qu'une contrainte dans

l'estimation du modèle NODDI restreint la plage dynamique que peut prendre ICVF en fonction de MK.

On observe une relation inversement proportionnelle assez significative ( $R^2 = 0.53$ ) entre les paramètres FA et OD. Cette relation est attendue puisque OD, représentant la dispersion d'orientation des neurites, est en quelque sorte une description physiologique inverse de FA, mais qui prend également en compte l'effet de la densité de neurites sur FA. Ainsi, dans le modèle NODDI, FA est séparé en deux composantes, soit OD et ICVF.

### **Relations entre les cartes de la séquence multiparamétrique**

Les trois paramètres dérivés de la séquence VFA-FLASH sont théoriquement indépendants, en termes de signal IRM, mais sont tous issus d'un ajustement sur des données communes. Il convient donc d'analyser les corrélations qui relient les paramètres T1, T2\* et PD.

Une relation linéaire assez élevée est observée entre T1 et T2\* ( $R^2 = 0.4$ ). Bien que ces deux métriques soient issues de la même séquence d'acquisition, il est important de mentionner qu'ils demeurent fondamentalement distincts. En effet, le paramètre T1 est obtenu grâce à une régression linéaire du signal en fonction de l'angle d'excitation, alors que T2\* est plutôt obtenu à l'aide d'une régression linéaire en fonction du temps d'écho. La relation qui lie ces deux paramètres est donc plus vraisemblablement le résultat d'une dépendance sur une propriété physiologique sous-jacente commune. Tel que discuté au chapitre 2, la concentration de myéline est un facteur qui influence à divers degrés les temps T1 et T2\*, et pourrait donc expliquer la relation observée ici.

De même, la densité protonique, ou plus spécifiquement 1-PD, est reliée à la fraction macromoléculaire, et donc dépendante de la concentration en myéline. Cette relation commune avec la myéline pourrait expliquer la corrélation non négligeable observée entre T1 et PD ( $r = 0.47$ ).

### **Relations intermodales**

Le choix des deux modalités utilisées ici, soient une modalité multiparamétrique quantitative et une modalité de diffusion, a été guidé *a priori* par la notion que la première serait sensible plutôt à la composition des tissus, alors que la seconde serait plus sensible à la structure. Ainsi, ces

deux modalités nous semblaient complémentaires quant à l'information qu'elles pourraient nous apporter concernant la microstructure corticale. Or, il est évident que ces modalités n'en demeurent pas moins sensibles à divers degrés à des aspects communs de la structure biophysique sous-jacente. Ainsi, il est attendu que certaines corrélations entre les deux modalités peuvent être observées.

De fait, une relation décroissante monotone d'apparence non linéaire (Figure 35) semble relier les paramètres  $T2^*$  et ICVF ( $R^2 = 0.37$ ). Cette corrélation suggère qu'une diminution de  $T2^*$  pourrait être interprétée en partie comme une augmentation de la densité de neurites, si on accepte le paramètre ICVF du modèle NODDI comme représentatif de cette densité, ce qui n'est pas nécessairement certain, tel que discuté au chapitre précédent.

Une relation apparemment inversement proportionnelle relie également  $T1$  et ISOVF, de même que MD. Cette relation apparaît contre-intuitive, car si on relie l'augmentation de ISOVF/MD avec une augmentation de la fraction de LCR, nous devrions nous attendre à ce que  $T1$  augmente avec ISOVF, puisque les protons libres du LCR ont un temps  $T1$  beaucoup plus long que ceux liés à la matière grise. Ce comportement semble indiquer que la relation entre MD et  $T1$  observée ici n'est peut-être pas médiée uniquement par la fraction volumique de LCR, mais plutôt par un autre mécanisme. Il semble plutôt vraisemblable que cette relation s'explique par le biais de la courbure corticale.

Tel que discuté au chapitre 2,  $T1$  est fortement relié à la présence de myéline, dont la distribution est variable entre les sulcus et les gyrus. Une relation inverse entre  $T1$  et l'indice de courbure avait donc été observée. Or, le paramètre MD avait également été noté comme dépendant de la courbure corticale, la relation étant cette fois-ci positive. Cette relation avait alors été jugée médiée par une contamination par volume partiel avec le LCR variable entre les sulcus et les gyrus, étant donné la plus faible résolution disponible pour la séquence de diffusion (2 mm isotropes comparativement à 1 mm isotrope pour la séquence multiparamétrique). Il apparaît donc que la relation inverse observée entre  $T1$  et MD est plutôt le résultat de la corrélation entre ces paramètres et la courbure corticale, relation qui apparaît reliée à la densité de myéline dans le cas de  $T1$ , mais artéfactuelle dans le cas de MD.

Finalement, on observe une relation inversement proportionnelle modeste entre les paramètres MK et T2\* ( $R^2 = 0.29$ ). Cette relation suggère une augmentation de MK avec la concentration de myéline et/ou de fer, qui influencent tous deux à la baisse le temps de relaxation T2\*.

### **4.3.2. Relation avec l'épaisseur corticale**

La dépendance des cartes paramétriques avec l'épaisseur corticale a été évaluée, afin de tenter de discriminer la contribution de la contamination par volume partiel, qui pourrait engendrer des corrélations inter-paramétriques artéfactuelles.

Certaines cartes paramétriques (notamment MK, ICVF et T2\*) montrent une corrélation modérée avec l'épaisseur corticale, alors que les autres cartes paramétriques semblent peu corrélées. Or, le cortex présente effectivement des caractéristiques microstructurelles variables selon l'épaisseur corticale, par exemple une distribution différente des diverses couches corticales, ou encore une concentration en fibres myélinisées variables. Ainsi, il est normal d'observer certaines corrélations entre les cartes paramétriques et l'épaisseur corticale.

L'échantillonnage à des profondeurs de l'épaisseur corticale variables, tel que présenté à la Figure 37, permet une meilleure évaluation de l'effet de la contamination par volume partiel. Sans surprise, une dépendance évidente selon la profondeur d'échantillonnage est observée pour l'ensemble des paramètres. Cette dépendance sur la profondeur d'échantillonnage montre que la contamination par volume partiel joue un rôle important sur les valeurs mesurées, étant données les valeurs très différentes des métriques dans la matière blanche ou le LCR par rapport à la matière grise.

Cependant, l'observation la plus importante à faire est probablement qu'aucune carte paramétrique ne montre le comportement prévu si la dépendance des cartes paramétriques en fonction de l'épaisseur était due principalement à divers degrés de contamination par le LCR ou la matière blanche, c.-à-d. des valeurs similaires pour toutes les épaisseurs à 0% et 100%, mais divergentes pour les profondeurs intermédiaires. Seule la carte paramétrique MD montre des courbes séparées pour le cortex mince ou épais, mais qui se rejoignent en se rapprochant de la surface corticale, ce qui indique dans ce cas que le contraste observé sur cette carte est possiblement dû à divers degrés de volume partiel.

De plus, les cartes paramétriques qui présentaient une certaine corrélation avec l'épaisseur corticale, soit MK, ICVF et T2\*, ne montrent pour leur part pas de caractéristiques conséquentes avec l'hypothèse que ces corrélations soient médiées par des niveaux variables de volume partiel selon l'épaisseur corticale. Les résultats de cette analyse confirment au contraire plutôt que les variations des métriques co-localisées avec des variations d'épaisseur corticale représentent vraisemblablement deux aspects distincts reflétant de réelles différences structurelles et microstructurelles locales.

## 4.4. Conclusion

Afin d'explorer l'utilité et la complémentarité des modalités d'imagerie de diffusion et d'imagerie quantitative multiparamétrique, les corrélations entre les cartes paramétriques moyennes ont été évaluées.

Qualitativement, certaines caractéristiques globales semblent concorder dans les contrastes observés sur les cartes paramétriques moyennes. Nous suggérons que cela puisse s'expliquer par la sensibilité de chaque métrique à certaines caractéristiques du même environnement sous-jacent, tous les marqueurs choisis étant affectés à divers degrés par la cyto- et myéloarchitecture.

Quantitativement, les corrélations les plus significatives se révèlent être entre les métriques dérivées des deux modèles de diffusion, soient MD-ISOVF, MK-ICVF et FA-OD.

En dépit de ces similitudes générales, nous observons également que les cartes paramétriques dérivées de la séquence de diffusion sont en général plus faiblement corrélées avec les métriques de la modalité quantitative. Cela suggère que la combinaison des données de ces deux modalités pourrait effectivement s'avérer utile pour caractériser la microstructure, en exploitant la sensibilité de ces mesures à différentes propriétés physiques sous-jacentes du cortex.

## 5. Impacts de la mutation *SYN1*<sub>Q555X</sub>

La motivation première de la présente étude était de caractériser les effets de la mutation *SYN1*<sub>Q555X</sub> sur la microstructure corticale. Cette mutation génétique a été découverte chez plusieurs sujets d'une famille étendue lors d'une étude de dépistage génétique sur l'épilepsie (Fassio et coll. 2011). Fassio et coll. (2011) rapportent les résultats d'une étude *in vitro* sur des neurones de souris génétiquement modifiés par cette mutation, et ont observé que celle-ci entravait la synaptogénèse et la relâche vésiculaire synaptique. De plus, ils ont également observé un impact majeur sur le développement des neurites chez les neurones affectés par cette mutation. Ces observations laissent croire que les sujets porteurs de la mutation puissent présenter une microstructure corticale anormale.

Outre l'aspect méthodologique important présenté dans le présent ouvrage, les résultats concernant les impacts de la mutation *SYN1*<sub>Q555X</sub> sur la microstructure corticale représentent un apport significatif dans le domaine d'étude des troubles du langage, de l'épilepsie et des TSA. Conséquemment, les trouvailles réalisées dans le contexte de ce projet ont fait l'objet de la rédaction d'un article scientifique destiné à la publication dans une revue à haut facteur d'impact. Le texte original dans sa version actuelle (en préparation) est présenté ici sous sa forme intégrale (en anglais).

## **Titre**

Microstructural alterations in cortical grey matter of *SYN1*<sub>Q55X</sub> mutation carriers: in vivo characterization of the impacts of a gene linked to autism, dyslexia, at epilepsy.

## **État**

En préparation pour soumission à la revue *Nature Neuroscience*, pour une publication de type *short communication*.

## **Apport des co-auteurs**

Jean-François Cabana : recrutement des sujets, contrôle de qualité des données d'imagerie, analyse des données, interprétation des résultats, production des figures, écriture du manuscrit;

Guillaume Gilbert : développement du protocole d'imagerie, interprétation des résultats, écriture du manuscrit;

Laurent-Létourneau Guillon : titulaire de la subvention du RBIQ pour ce projet, interprétation des résultats, écriture du manuscrit;

Dima Safi : interprétation des résultats, écriture du manuscrit;

Isabelle Rouleau : évaluation neuropsychologique des sujets;

Patrick Cossette : analyses génétiques;

Dang Khoa Nguyen : subventionnaire du projet, recrutement et évaluation neurologique des sujets, interprétation des résultats, écriture du manuscrit;

## 5.1. Microstructural alterations in cortical grey matter of *SYNI*<sub>Q555X</sub> mutation carriers: *in vivo* characterization of the impacts of a gene linked to autism, dyslexia, at epilepsy

*Jean-François Cabana, Guillaume Gilbert, Laurent-Létourneau Guillon, Dima Safi, Isabelle Rouleau, Patrick Cossette, Dang Khoa Nguyen*

**A new mutation on the *SYNI* gene was recently found in several members of a family segregating dyslexia, epilepsy, and autism spectrum disorder. To describe the effects of the *SYNI*<sub>Q555X</sub> mutation on cortical grey matter microstructure, we performed a surface-based group study using novel diffusion and quantitative multiparametric imaging. Results showed significant microstructural alterations in an occipito-temporo-insulo-parietal network, predominantly affecting the right hemisphere.**

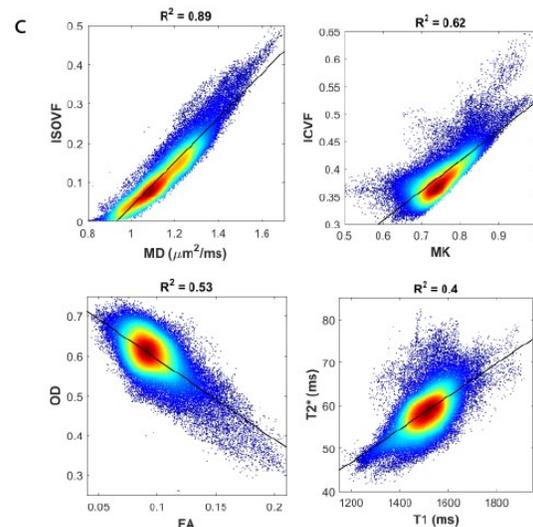
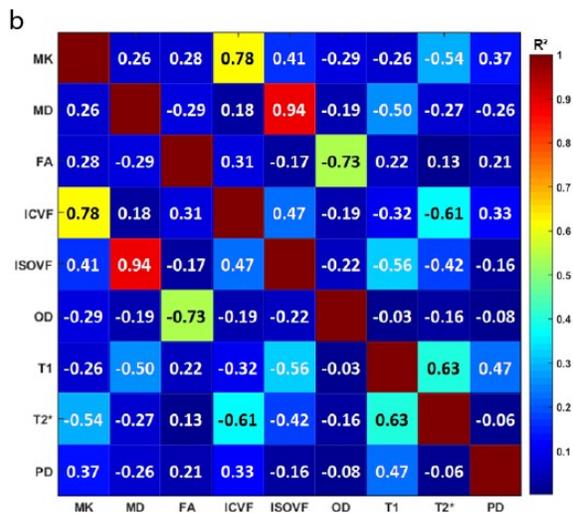
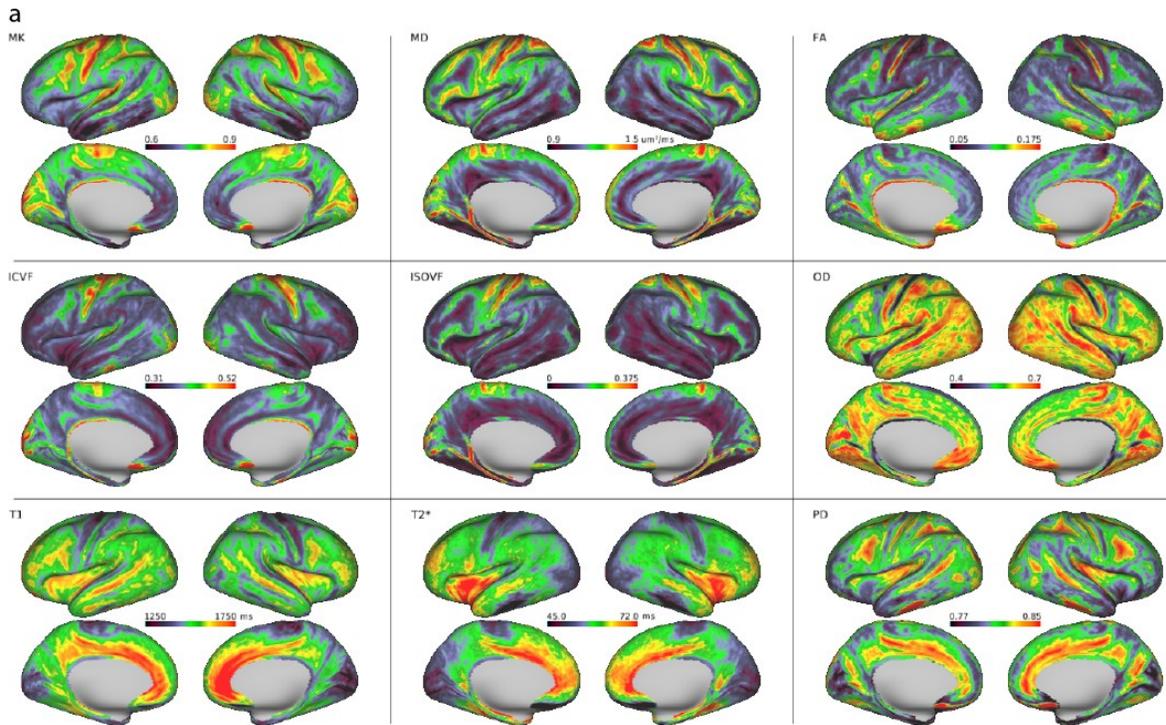
Many neurodevelopmental conditions are believed to have a strong genetic origin. Among these conditions, some are often observed in associations, such as autism spectrum disorder (ASD), dyslexia, dyspraxia, and epilepsy (Tuchman and Rapin 2002; Tuchman, Moshé, and Rapin 2009; Schachter, Galaburda, and Ransil 1993; Richardson and Ross 2000; Pagnamenta et al. 2010). The increased co-occurrence of these phenotypes suggests that they may share common risk genes. Indeed, we recently reported a *Q555X* mutation on the *SYNI* gene, found in several members of a large French-Canadian family (Fassio et al. 2011). Carriers of both genders show heterogeneous language impairments of different degrees of severity (dyslexia, specific language impairment, speech dyspraxia), while men are furthermore afflicted with focal epilepsy, with two of them also suffering from ASD (Nguyen et al. 2015).

*SYNI* is a gene on chromosome X involved in encoding synaptic proteins called synapsins, a family of neuron-specific phosphoproteins implicated in vesicular release and transport, synaptogenesis and synaptic maintenance. *In vitro* studies also showed that this gene plays an important developmental role in neurite outgrowth, and an ongoing role in the

distribution of neurotransmitter vesicles and synaptic excitability (Fassio et al. 2011; Garcia et al. 2004; Lignani et al. 2013; Fornasiero et al. 2010).

Although no apparent macroscopic cerebral anomalies were identified with previous MRI of *SYNI<sub>Q555X</sub>* subjects, we hypothesized that state-of-the-art quantitative MRI modalities sensitive to tissue microstructure and composition could help identify the presence of subtle grey matter alterations. Therefore, we acquired multimodal MRI data from 26 participants: 13 *SYNI<sub>Q555X</sub>* subjects (9F, 18-67 y.o.; 4M, 17-52 y.o.) and 13 age- and sex-matched controls. Two different MRI modalities were chosen for their complementarity: First, an advanced multi-shell diffusion sequence was acquired. Although diffusion MRI (dMRI) has to date been mostly used to study white matter, recent studies have shown it is also sensitive to cortical microstructure properties, such as radial and tangential fiber populations, and neuropil volume fraction (Leuze et al. 2014; Jespersen et al. 2012; Seehaus et al. 2015; Shepherd et al. 2007; Kleinnijenhuis et al. 2013). Diffusion data was used to estimate diffusion kurtosis imaging (DKI) metrics, including mean kurtosis (MK), fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) (Jensen and Helpert 2010). The NODDI model was also used to estimate the following metrics: intracellular volume fraction (ICVF), isotropic volume fraction (ISOVF), and orientation dispersion index (OD) (Zhang et al. 2012). Next, a multi-contrast sequence was used to compute quantitative longitudinal and apparent transverse relaxation times (T1 and T2\*), and proton density (PD) (Jutras et al. 2016). While these metrics are also sensitive to the underlying tissue architecture, they are thought to be more sensitive towards tissue *composition*, as opposed to dMRI metrics which are more sensitive to *microstructure*. For example, T1 and T2\* are known to be sensitive to myelin and iron content, while PD and T1 are also non-specific markers of water concentration (Stüber et al. 2014; Lutti et al. 2014; Cohen-Adad 2014; Neil Gelman, 1 James R. Ewing, 1 Jay M. Gorell, 1\* Eric M. Spickler et al. 2013).

A surface mapping of all these quantitative MRI metrics allowed their characterization and visualization over the full cortical sheet. Compared to the traditional voxel-based approach, bidimensional surface mapping allows for better inter-subject registration of the cortex, and lessens the partial volume contamination with CSF, white matter, or opposite banks of sulci (Glasser et al. 2016).



Supplementary Figure 1 – Group-averaged parametric maps. To explore the utility and complementarity of diffusion and multiparametric mapping, the metrics were averaged across the whole cohort. The maps were visually examined for qualitative contrast correlations between metrics. Vertex-wise correlation coefficients between each metric pair were also computed. **a**: Mean parametric maps for all 26 subjects. Qualitatively, some global features in contrasts are found to be concordant in several cortical maps. We suggest that this could be explained by the fact that each metric is sensitive to some characteristics of the same underlying environment, with all chosen markers being affected to various degrees by the cyto- and myeloarchitecture. Despite these overall similarities, we also observe that parametric maps derived from the diffusion sequence (top two rows) looks quite different from the metrics from the multiparametric mapping sequence (bottom row). This suggests that combining diffusion data with quantitative multiparametric mapping might prove useful in characterizing the microstructure, by exploiting the sensitivity of these measures to different underlying physical properties of the cortex. **b**: Across cortex vertex-wise correlation coefficient between each metric pair. The matrix is color-coded with respect to the  $R^2$  determination coefficient, and numbers on the figure are the Pearson  $r$  coefficients. From this graph, the most significant correlations are found to be, in descending order, MD-ISOVF ( $r = 0.94$ ), MK-ICVF ( $r = 0.78$ ), FA-OD ( $r = -0.73$ ), T1-T2\* ( $r = 0.63$ ) and ICVF-T2\* ( $r = -$

0.61). These results suggest that any alteration found in MD should most likely be also seen in ISOVF, given the very high correlation. This behavior is expected since the isotropic diffusivity compartment represented by ISOVF in the NODDI model is related to the free protons, which exhibit maximum diffusivity. c: Vertex-wise scatter plots of the four most correlated metric pairs, color-coded by density.

---

To get a better understanding of the overall properties of these metrics, we first explored their correlations and complementarity across the cortex for the group-averaged parametric maps (see Supplementary Fig. 1). We found that both diffusion models were somewhat correlated, with the most significant pair of similar metrics being MD-ISOVF ( $r = 0.94$ ). On the other hand, diffusion metrics generally correlated poorly with the multiparametric mapping metrics. This suggests that our choice to use a combination of these modalities might prove useful in characterizing the cortex, by exploiting the sensitivity of these measures to different underlying physical properties.

To integrate all these metrics in a unified and comprehensive way for the group comparison, a non-parametric combination (NPC) statistical model was used in a two-tailed permutation test (Winkler et al. 2016). While the NPC statistic is not informative as to *which* metric might be affected, its increased power is useful to identify *where* clusters of significantly altered regions are found. Fig. 1 shows the distribution of statistically significant differences between the subjects and control group, all metrics combined. Twenty-two clusters of highly significant group differences were identified and numbered on the figure. Clusters anatomical location, size and mass are described in Supplementary Table 1.

Using the mass index as a quantitative measurement of significance, we found that the most affected regions were located in the right hemisphere, i.e. the inferior-anterior part of the supramarginal gyrus (cluster #16, normalized mass = 1.0), the occipito-parieto-temporal junction (#13, mass = 0.806), the superior temporal gyrus (#11, mass = 0.468) and posterior collateral sulcus (#22, mass = 0.355). In the left hemisphere, the most significant clusters were located on the anterior part of the superior frontal gyrus (#10, mass = 0.283), the posterior part of the middle temporal gyrus (#2, mass = 0.260) and the insula (#1, mass = 0.185).

Interestingly, the seven most massive clusters are all located on the right hemisphere, although clusters #9 and #10 in the superior frontal gyrus could arguably have been considered together, which would make this combined cluster the fourth most massive overall. Inclusion of

three left-handed subjects in each group did not contribute significantly to this observed left-right asymmetry, as similar results were obtained when excluding left-handed subjects from the analysis, or when excluding laterality by averaging data from both hemispheres together prior to statistical analysis (see Supplementary Fig. 2).

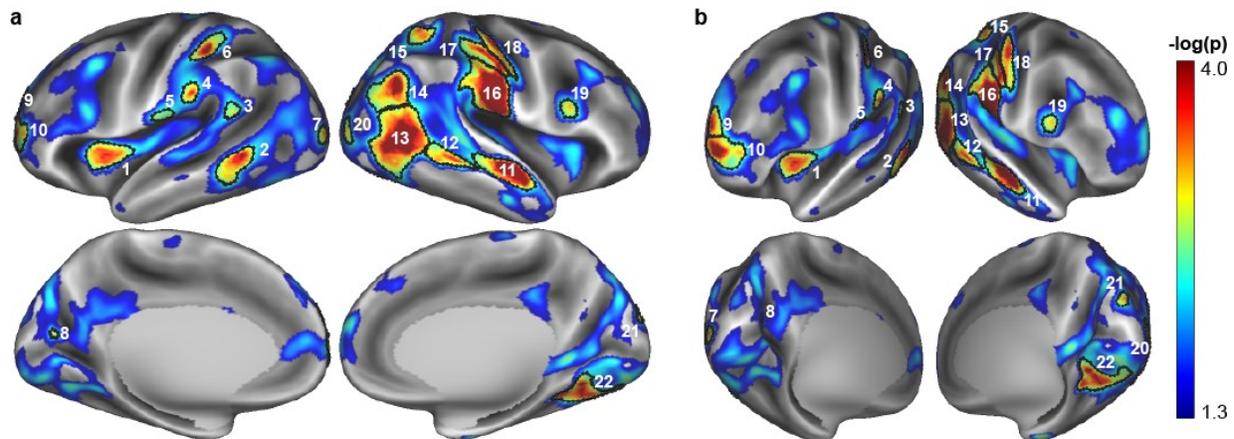
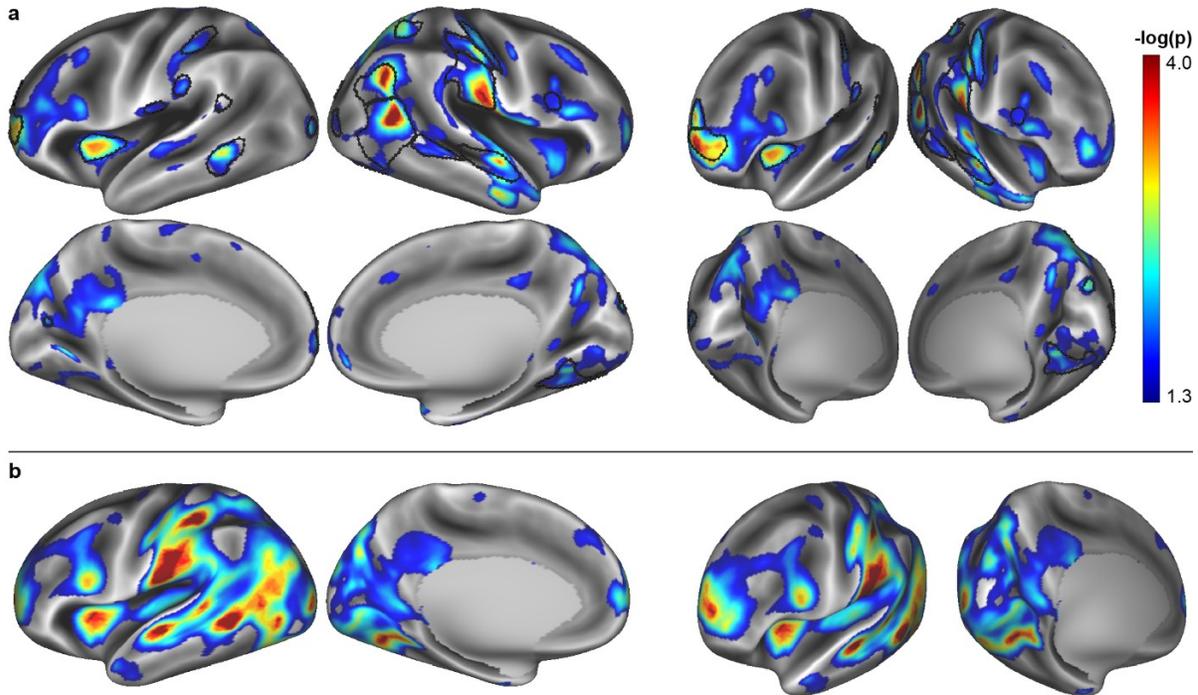


Fig. 38 – Non-parametric combination statistics of all metrics showing clusters of significant differences between *SYN1<sub>Q555X</sub>* and control groups. Uncorrected p-values are shown as  $-\log(p)$ , from  $p = 0.05$  (blue) to  $p = 0.0001$  (red). Clusters of FDR-corrected  $p$ -value  $\leq 0.05$  and area  $\geq 50$  mm<sup>2</sup> are identified with a black border and a number used throughout this paper. Grayscale background image represents the group-averaged curvature map, i.e. sulcus in light gray and gyrus in dark gray. **a**: Lateral-medial view on inflated, group-averaged surfaces; **b**: antero-posterior oblique view.

#	Location	Position	Size (mm <sup>2</sup> )	Mass
<b>Left hemisphere</b>				
1	Insula	superior / anterior	272	0.185
2	Middle / inferior temporal gyrus	posterior	346	0.260
3	Supramarginal gyrus	inferior / posterior	62	0.058
4	Supramarginal gyrus	inferior / anterior	94	0.084
5	Postcentral gyrus	inferior	73	0.061
6	Postcentral gyrus	posterior	147	0.185
7	Lateral occipital sulcus	posterior	85	0.059
8	Cuneus / pericalcarine cortex	anterior	57	0.019
9	Superior frontal gyrus	anterior	170	0.108
10	Superior frontal gyrus	anterior	447	0.283
<b>Right hemisphere</b>				
11	Superior temporal gyrus	inferior / anterior	547	0.468
12	Middle temporal gyrus	posterior	362	0.204
13	Inferior parietal lobule / Lateral occipital cortex	anterior	831	0.806
14	Inferior parietal lobule	posterior	435	0.306
15	Superior parietal lobule	anterior	163	0.174
16	Supramarginal gyrus	inferior / anterior	727	1.000
17	Postcentral gyrus	posterior	286	0.284
18	Postcentral gyrus	anterior	451	0.328

19	Precentral sulcus	inferior	49	0.048
20	Lateral occipital sulcus	posterior	70	0.054
21	Superior parietal lobule	inferior / posterior	64	0.039
22	Collateral sulcus	posterior	572	0.355

Supplementary Table 1 - Identification of significantly altered clusters location, size, and mass. Clusters were identified on the NPC map as regions of contiguous FDR-corrected p-value < 0.05 and area > 50 mm<sup>2</sup>. Location was determined from the group-averaged gyrus-based segmentation and curvature maps. Mass is defined as the sum of all statistics inside a cluster, normalised to the largest cluster mass.



Supplementary Figure 2 – Effect of laterality on NPC results. **a**: Same as Fig. 1, but excluding left-handed subjects ( $n = 3$  in each group) from the analysis. Black borders show the clusters identified previously on the full dataset. The smaller sample size obviously decrease the statistical power, and thus the extent of most clusters appears reduced, but the overall identification of altered regions appears similar. **b**: Same as Fig. 1, but excluding effect of hand dominance by averaging data from both hemispheres together prior to performing the statistical test. Results are shown here on the left hemisphere surface, but are independent of laterality.

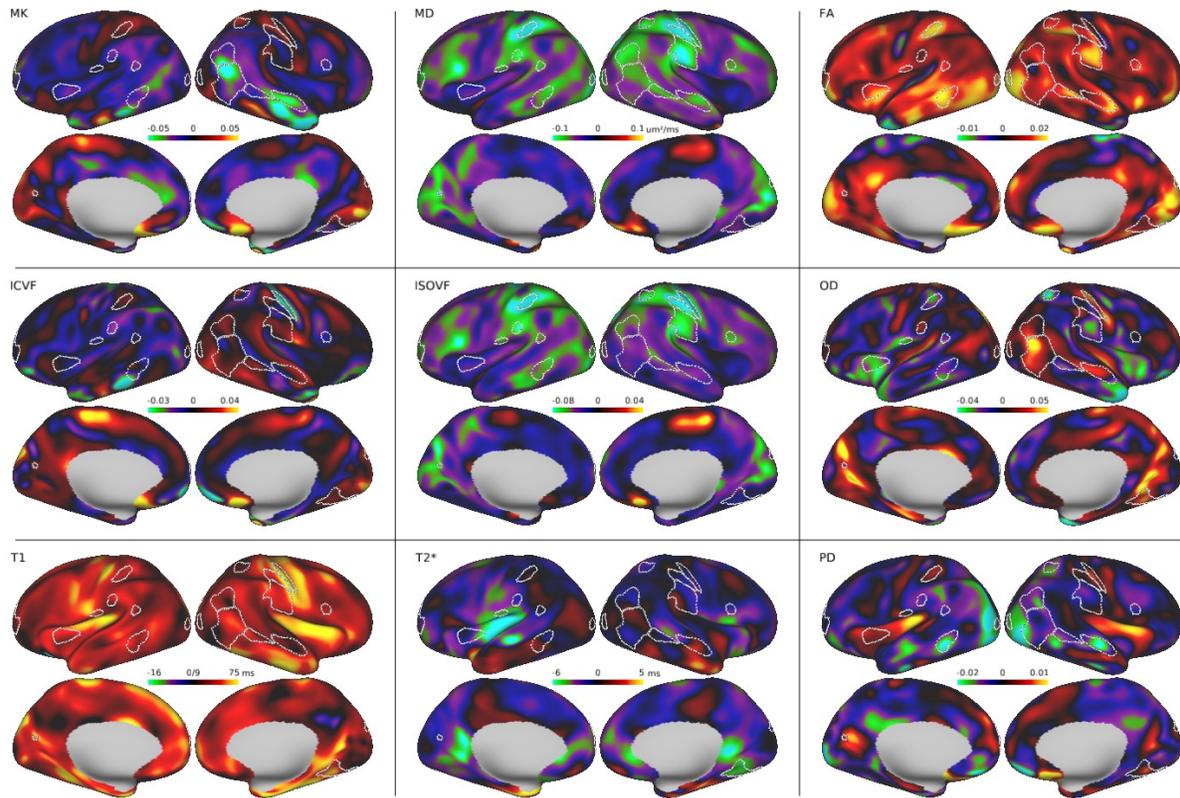
The surface-based approach and combinatory analysis used in this study allowed for a much higher sensitivity and specificity than what is usually seen in traditional voxel-based studies. Indeed, it is difficult to get a proper inter-subjects registration of the complex and variable cortical structure using a volume-based approach. Because of this, most cortical studies have been severely affected by a lack of proper inter-subject alignment over the full cortex, which limits sensitivity to detect changes in small, localized regions. Moreover, this study is, to our knowledge, the first to use quantitative metrics sensitive to tissue microstructure and

composition over the whole cortex in a population with a well-defined genotype linked to dyslexia, epilepsy and ASD. Nevertheless, we can compare our unique results with previous studies to validate if our findings agree with results from other imaging modalities. As the main condition throughout our subjects group is a language impairment, we first compare our results with reported studies in dyslexia.

Our study is the first to investigate grey matter microstructure in dyslexia. Indeed, all prior research examined cerebral volumetrics, functional activation, structural and functional connectivity in grey and/or white matter structures but none has yet considered grey matter microstructure. Our results showed an alteration in grey matter microstructure in dyslexic subjects in several regions, with the most affected ones being the supramarginal gyrus (SMG), the occipito-parieto-temporal junction, the superior temporal gyrus (STG) in the right hemisphere as well as the superior frontal gyrus (SFG), the middle temporal gyrus (MTG) and the insula in the left hemisphere. Several altered regions (e.g. bilateral MTG, SMG and the occipito-temporal junction) are in good agreement with previous findings of neuroimaging studies in reading and dyslexia. Indeed, these regions are generally viewed as part of the “reading-writing” pathway and have been showed to be either under- or over-activated in dyslexics (Barquero et al. 2014; Maisog et al. 2008; Price 2012; Richlan, Kronbichler, and Wimmer 2009; Richlan, Kronbichler, and Wimmer 2011; Rimrodt et al. 2009; Shaywitz et al. 2008). On the other hand, a new finding of our study is the alteration observed in the SFG. We suggest that this alteration can be explained by the contribution of the SFG to higher cognitive functions, executive processing and working memory, which are particularly involved in reading comprehension (Cain 2006; Carretti et al. 2009; Boisgueheneuc et al. 2006).

With regards to our clinical observations on the epileptic subjects reported before, the significant group differences found here are concordant with the ‘parieto-insulo-temporal epileptic network’ initially proposed based on seizure semiology, ictal electroencephalographic (EEG) recordings and functional imaging (Nguyen et al. 2015). Indeed, affected males had seizures often featuring early somatosensory symptoms and frequently triggered by the contact of water, suggesting activation of the parietal cortex but also the insula, a key integrative multisensory region. In addition, seizures captured on scalp EEG in a patient showed epileptiform discharges over the right temporal region. Finally, single photon emission

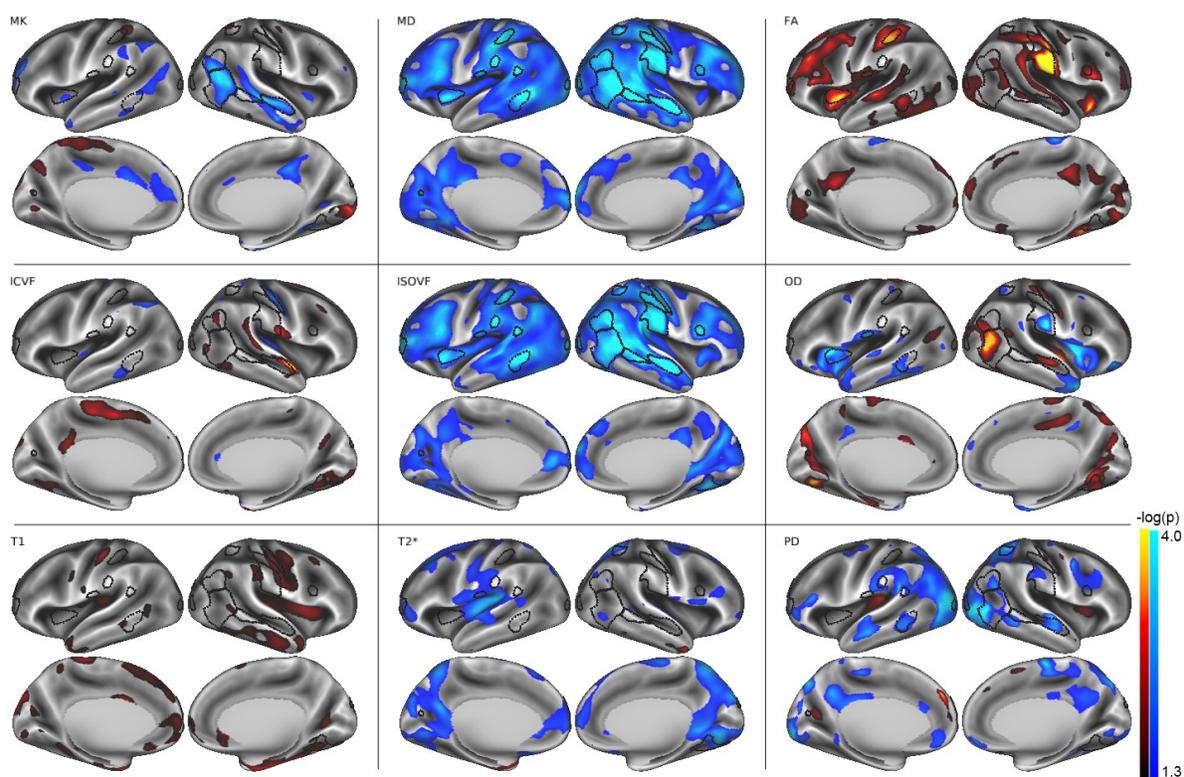
computed tomography (SPECT) showed in two patients right temporo-insular hyperperfusion during seizures.



Supplementary Figure 3 – Group difference maps, computed as the difference of the across subjects mean of the *SYN1<sub>Q555X</sub>* group minus control group. Negative and positive data thus correspond respectively to lower and higher values in the *SYN1<sub>Q555X</sub>* group. The white borders superimposed represents the cluster borders identified on the NPC map and are shown for reference. Some general trends are observed, such as globally decreased MD/ISOVF, increased FA, increased T1, decreased T2\* and mostly decreased PD, except in the insular cortex where an increase is observed. More focal features are also observed, such as a decrease in MK and increase in OD in the right parieto-temporal region and an increase in MD/ISOVF in the right paracentral lobule. Maps from the multiparametric mapping acquisition (bottom row) also seem to show some differences in the posterior part of the left insula and superior/anterior part of the right insula, that do not appear in the metrics from the diffusion sequence (top two rows). Interestingly, while the MK-ICVF metric pair was found to be quite highly correlated across the cortex in the group mean maps ( $r = 0.78$ ), the group difference maps shown here looks quite different. The same remark can be made regarding the T1-T2\* metric pair, which were found to be positively correlated across the cortex ( $r = 0.63$ ), while the group differences are globally in opposite directions.

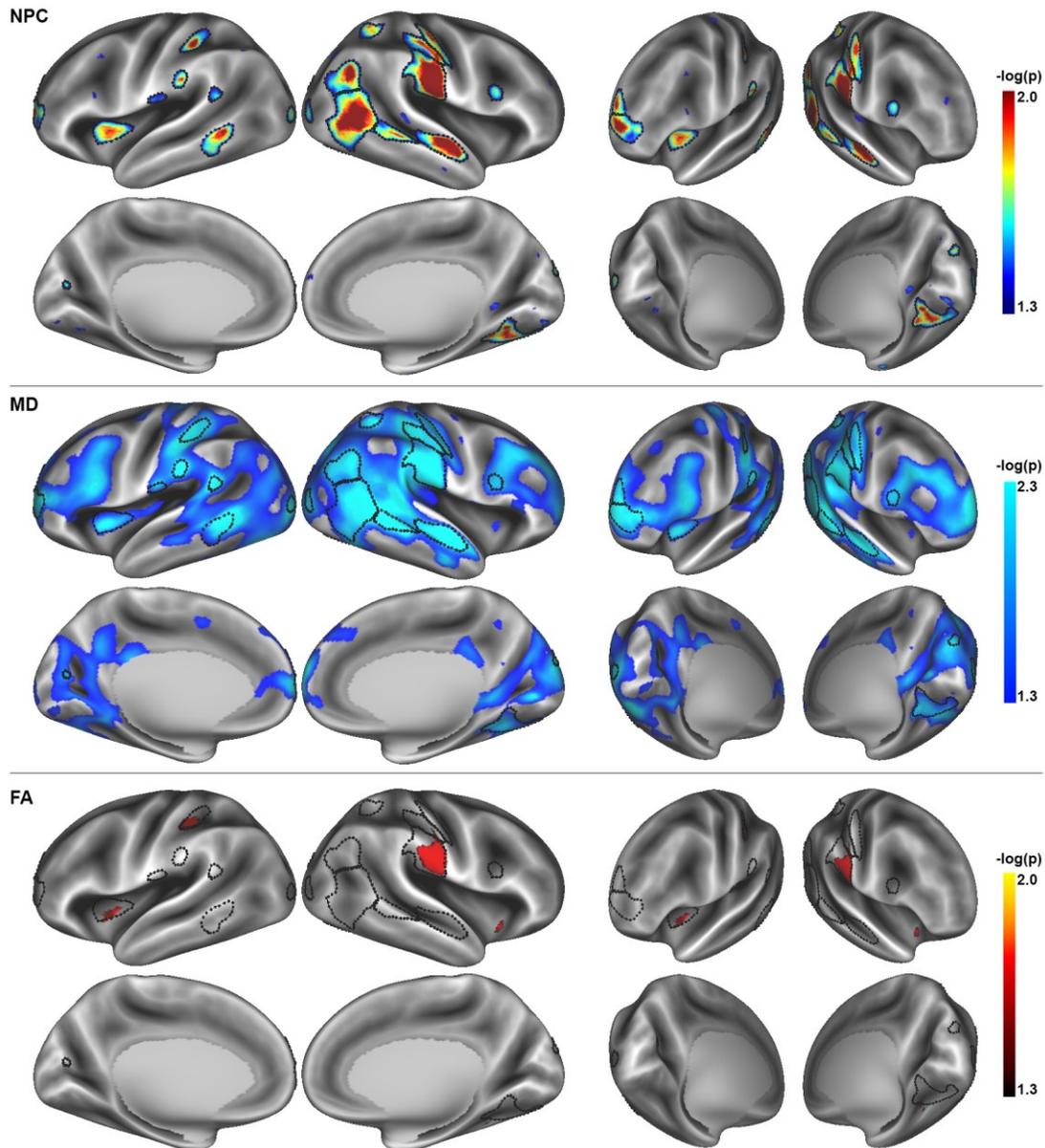
To further characterize the cortical alterations and gain insight about the microstructural effect of the mutation, it is of interest to look at mean group difference maps (Supplementary Fig. 3) and at the partial test results (Supplementary Fig. 4), i.e. statistics results for all metrics separately. The most apparent feature is a widespread decrease in MD and ISOVF for the *SYN1<sub>Q555X</sub>* group compared to control. The essentially identical behavior of MD and ISOVF was

expected, given the very strong vertex-wise correlation between those metrics reported above. A very significant increase in FA is also observed, but appear to be more focal than the decrease seen in MD, with clusters #1, #6 and #16 being the most affected. Another interesting and unique feature is the significant decrease in MK and concomitant increase in OD seen around clusters #13 and #14. The characteristics seen in this temporo-parietal region seem to point to a different alteration pattern than other regions, e.g. the right supramarginal gyrus, which seems mostly characterized by a strong increase in FA. Diffuse and barely significant differences are also observed throughout the cortex for other metrics, though the clusters identified on the NPC map seem to be mostly driven by the changes in MD/ISOVF and FA. This is confirmed by looking at the results after correction for false discovery rate (see Supplementary Fig. 5).



Supplementary Figure 4 – Results of the one-tailed t-test for each metric, shown as  $-\log(p)$ . Regions in blue represent  $SYN1_{Q555X} < \text{control}$ , whereas red represents  $SYN1_{Q555X} > \text{control}$ . The black borders superimposed represent the clusters identified on the NPC map. The most conspicuous feature in this figure is a very significant decrease in the MD parameter over very large regions on the two hemispheres, covering the occipital lobe, the lateral part of the parietal lobe as well as the posterior part of the temporal lobe. Several focal regions of very high significance ( $p < 0.0001$ ) agree with the localization of the clusters. In fact, the MD parameter appears to have a major contribution in NPC statistics, as there is a good agreement between the cluster boundaries and the regions of high significance for MD. A remarkable similarity is observed between the statistical results of the MD map and ISOVF. This correspondence is expected given the very strong correlation observed between these parameters (see Supplementary Fig. 1). Another interesting feature is the observation of regions of very significantly increased FA. These areas correspond to clusters #1, #6, #16 and #17, and are concomitant with a very significant decrease in MD. A small localized

region where FA also appears to be significantly higher but which does not appear in the regions of interest determined on the NPC map nor on the MD result is observed in the anterior part of the right insular cortex. There is also a noticeable change around regions #13-14, and #11 to a lesser extent, where a significant reduction in the MK parameter concurs with an increase in OD. These regions also correspond to a reduction in MD, but do not correspond to the increase in FA observed in several other regions. Finally, the maps derived from the multiparametric sequence (T1, T2 \* and PD) show some rather diffuse and poorly significant changes. A notable observation is a reduction of T2\* in the posterior part of the left insula. The most significant change appears to be a reduction of PD in the lateral part of the occipital lobe of the two hemispheres.



Supplementary Figure 5 – Results of the group comparison after FDR correction. Black borders indicate the clusters of FDR-corrected p-value < 0.05 and area > 50 mm<sup>2</sup>, as identified on the NPC map (top row). The observed decrease in MD is still significant after FDR correction (middle row). The previously observed increase in FA is severely diminished after FDR correction, but some regions survived, most notably cluster 16 (right supramarginal gyrus). No significant changes are found on the FDR-corrected maps for the other metrics, except ISOVF which is similar to MD.

To better characterize the observed cortical alterations, we performed a region of interest based one-tail permutation test on the clusters defined above. Furthermore, to validate that the changes were not due to a group difference in partial volume effects with CSF or white matter, cortical thickness and curvature index were included in the test. Results of this test show that the very significant decrease in MD/ISOVF is found across all clusters (see Fig. 2). An increase in FA is also notable for all regions, but not significant everywhere. Four clusters (1, 6, 16 and 17) with  $p < 0.005$  were found in FA, and seven others (2, 5, 10, 19, 20, and 21) with  $p < 0.05$ . Proton density (PD) is also found to be decreased in clusters 2, 7, 11, 13 and 15. Except for cluster 8, no significant change is observed in cortical thickness or curvature, eliminating partial volume effect as a possible leading cause of the observed changes.

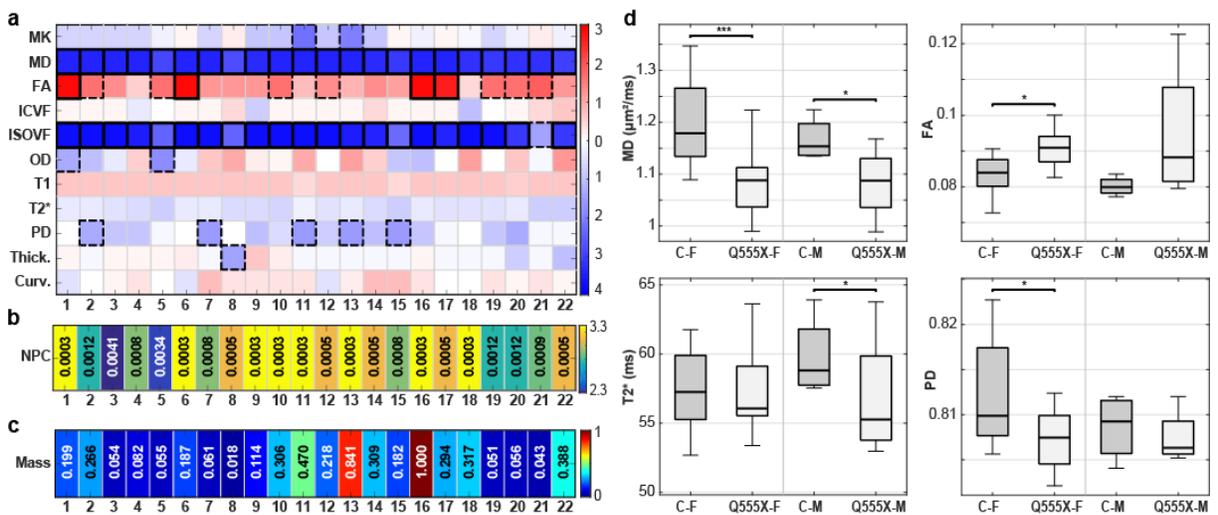
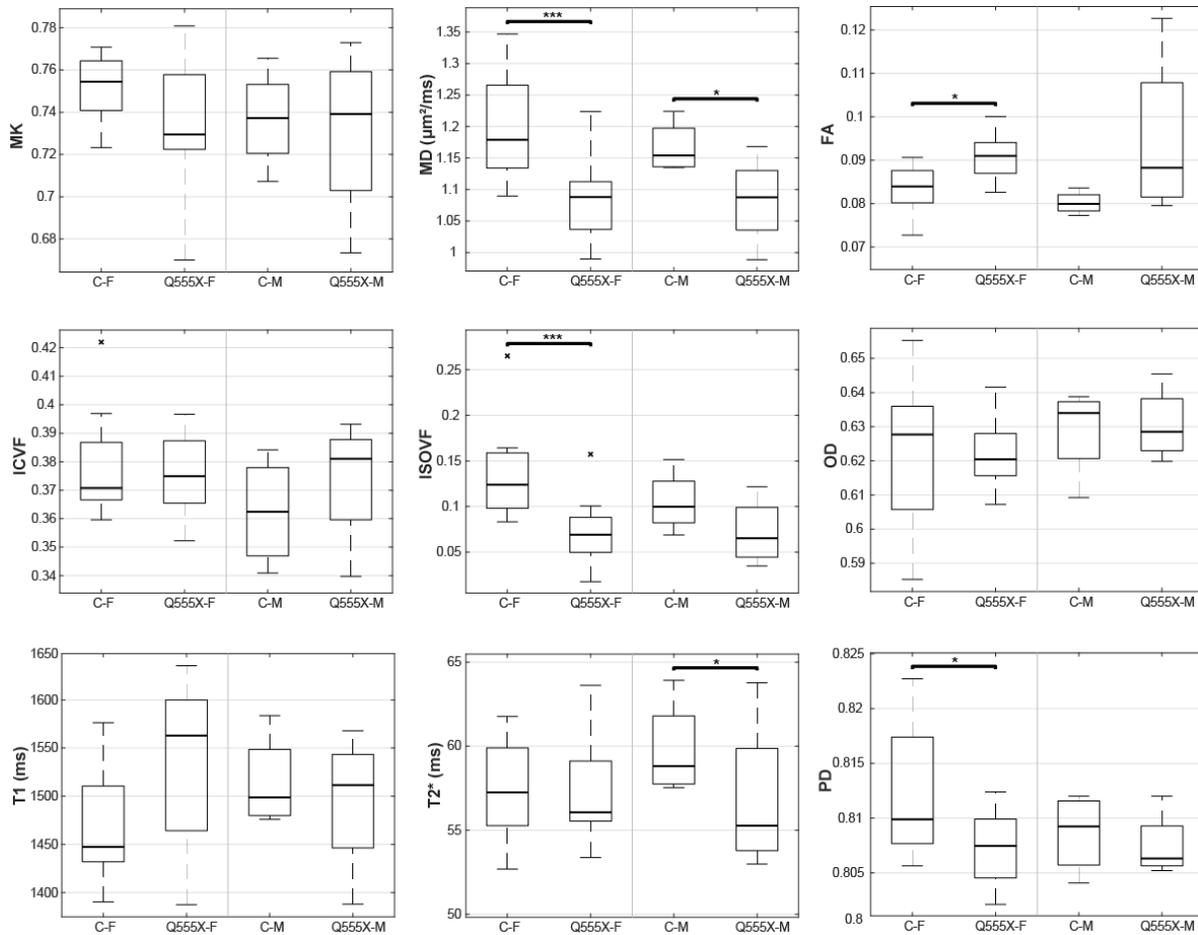


Fig. 39 – Detailed results on the clusters identified above. Numbers on x-axis represent clusters # as in Fig. 1. **a:** One-tailed statistics for all metrics, displayed as  $-\log(p_{FDR})$ . Blue:  $SYNI_{Q555X} < \text{control}$ ; Red:  $SYNI_{Q555X} > \text{control}$ . Results for  $p_{FDR} < 0.05$  and  $p_{FDR} < 0.005$  are highlighted with dashed and solid lines respectively. **b:** NPC statistics of the ROI test. Color scale is displayed as  $-\log(p_{FDR})$ , and numbers on the figure show the actual  $p_{FDR}$  value. **c:** Normalised cluster mass. **d:** Subgroup comparison of the mean values over all identified clusters. C-F: female control group, Q555X-F: female  $SYNI_{Q555X}$  group, C-M: male control group, Q555X-M: male  $SYNI_{Q555X}$  group. Stars and lines show results of a two-tailed t-test comparing male and female groups separately: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ .

Given the observed sex-dependent phenotype, i.e. male subjects being clinically more affected than females, we hypothesized that we would find more severe alterations in the male group than the female group. To verify this hypothesis, we looked at the distribution of mean values across all the clusters taken as a region of interest. Fig. 2d shows box plots of subjects groups separated by gender. Overall, the very significant decrease in MD and increase in FA is

quite evident, but we did not observe a stronger effect in the male group. Interestingly though,  $T2^*$  seems to be affected more in the male group, while the decrease in PD seems more prominent in the female group. It is however worth mentioning that segregating our subjects in subgroups lowers the statistical power considerably given the limited number of subjects. Results for the gender-based test for all metrics are given in Supplementary Figure 6.



Supplementary Figure 6 – Gender-based group differences. Data represents the mean value across all identified clusters for each subject, separated by gender and by group (control vs *SYN1<sub>Q555X</sub>*). On each box, the center mark indicates the median value, and the top and bottom edges indicate the 25th and 75th percentiles, respectively. Whiskers extend to extreme values not considered outliers. Lines and stars above box pairs indicate a significant difference was found (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ) on a two-tail t-test. Separating our groups by gender limits the power of the statistical analysis due to the low number of subjects (F: 9 subjects per group, M: 4 subjects per group). Nevertheless, the significant diminution in MD/ISOVF and augmentation in FA is quite apparent. Based on the observed phenotype of males being more strongly affected than females (more severe dyslexia, addition of epilepsy and/or ASD), we hypothesized that the observed group differences in FA and MD would be larger in the male group. This was not observed in this data, although FA of the male group does extend to higher values. Interestingly, the slight decrease in  $T2^*$  observed earlier seems to be mostly driven by the male subjects, while the lower PD values seem to be mostly observed in females.

In summary, the clusters studied here show some general characteristics: MD/ISOVF very significantly decreased, no changes in ICVF, FA significantly increased, OD and MK variable across regions, T1 increased but not significantly, T2\* decreased but not significantly, and PD generally decreased but not very significantly.

Although the exact action mechanism of the *SYNI* gene in the human brain is not fully understood, it is known that synapsins play an important role in neuronal development, cytoskeletal regulation, neurite elongation and branching, synaptic vesicles spatial localization, and synapses formation and maturation (see Fornasiero et al. 2010 for a review). To date, the role of the *SYNI* gene has been mostly studied *in vitro* on mouse hippocampal neurons, an approach that, while informative, does not allow a complete picture of the possible outcome on the extremely complex neuronal development of the human brain. In this sense, this study represents the first observations of the effects of a *SYNI* mutation on cerebral microstructure *in vivo* in the mature human brain.

The observations of altered diffusivity metrics points to changes in the cortical structure at the microscopic level, as opposed to changes in tissue composition, such as water or myelin content. Given that *SYNI* is known to be implicated in neuropil development, and that diffusion in the cortex is mostly restricted by the presence of neurites (Leuze et al. 2014; Jespersen et al. 2012; Seehaus et al. 2015; Shepherd et al. 2007; Kleinnijenhuis et al. 2013), we hypothesize that these observations are consistent with an increase in radial and/or tangential fiber population density (see Fig. 3). This increase in the overall number of neurites would indeed impair the free diffusivity of water and increase the anisotropy, in the case where the radial population increase is greater than the tangential component increase (Fig. 3c). This could be tentatively explained in different ways.

First, this could be the result of a cortical structure of smaller, thinner, and more densely packed neurites (Fig. 3d). In this model, the isotropic diffusion compartment (ISOVF) is decreased, while the intra-cellular volume fraction (ICVF) remains unchanged, as is observed in our data. This would also likely lower the fraction of free water protons (lower PD) and T2\*, due to an increase in the overall cell membrane surface area. Another possible explanation could be that the cell morphology remains unchanged, but the ratio of somatic to neuropil volume fraction is lowered. For example, an arrangement of wider minicolumn driven by an increase in

neuropil width is possible (Fig. 3e). An alteration of cortical minicolumnar morphometry would agree with histological observations in the cortex of dyslexic and ASD subjects (Opris and Casanova 2014; Casanova et al. 2002). Finally, a denser arrangement of neurites would also presumably lead to increased local connectivity, which could in turn induce hyperexcitability, a defining feature of epilepsy. It is also plausible that this increase in neuropil volume fraction could be indicative of an increased number of fibers connecting the cortex to sub-cortical structures, as significant alterations in the right caudate nuclei and thalamus were also observed (see Supplementary Fig. 7).

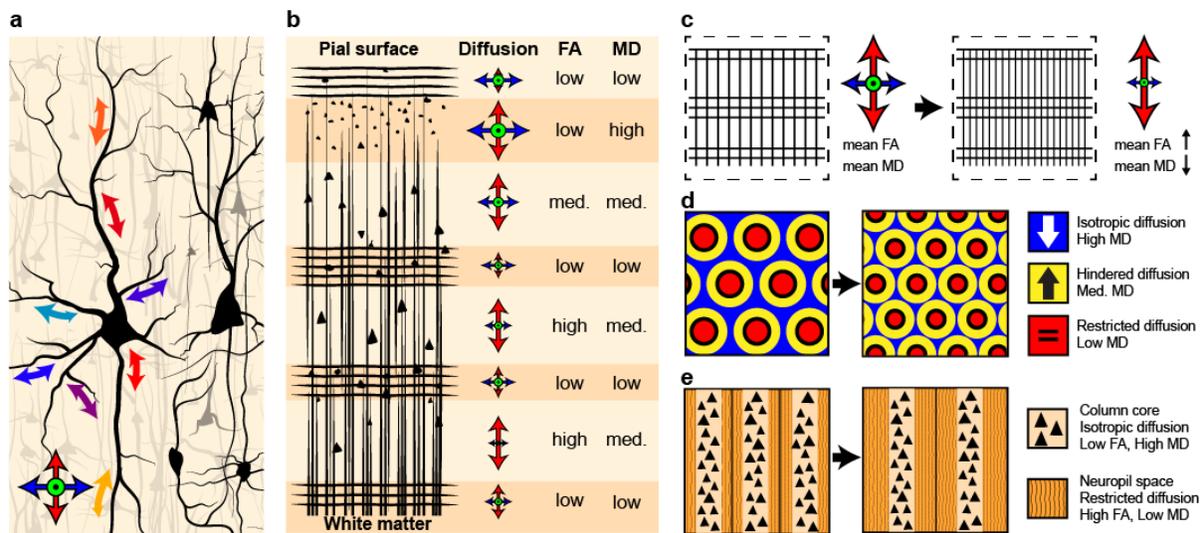
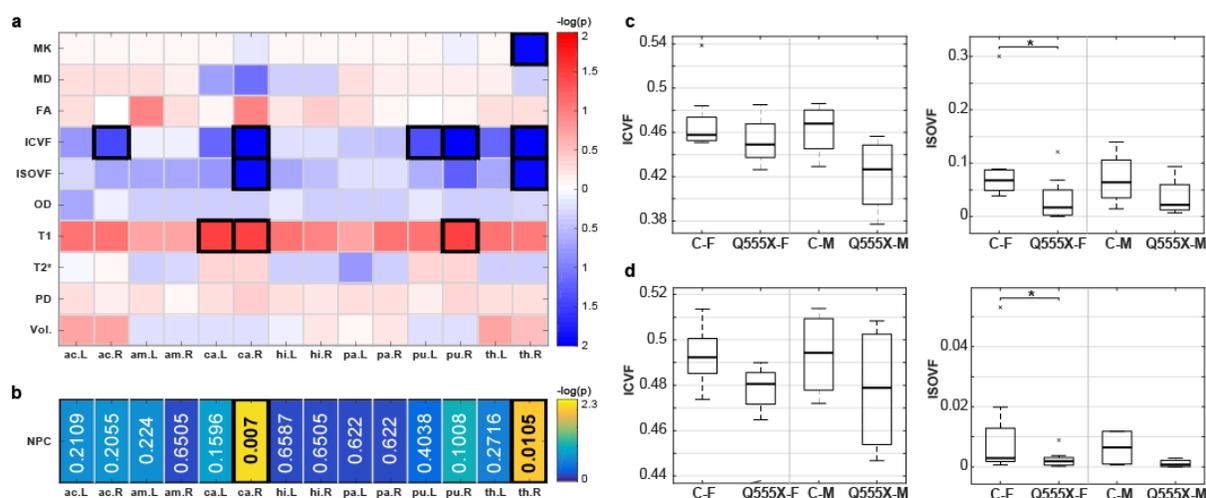


Fig. 40 – Microstructural interpretation of diffusion results. **a**: On a microscopic (cellular) scale, diffusion in the cortex is complex. Water molecules movement is restricted by the presence of barriers, which are mainly cell membranes of myelinated or unmyelinated neurites. Given the dense and complex structure of cortical grey matter, the mean diffusivity is quite low and mostly isotropic. **b**: On a mesoscopic scale, diffusion is found to be sensitive to the layered cortical structure of radial (perpendicular to the cortex surface) and tangential (parallel to the surface) fibers. **c**: On a macroscopic scale, i.e. at the resolution of the MRI experiment, diffusion metrics represent an average over the full cortex thickness. Increased density of radial and/or tangential fiber populations in variable proportions could explain the increase in FA and decrease in MD observed in the *SYN1<sub>Q555X</sub>* group. **d**: A three-compartment model demonstrates how a structure of thinner and more densely packed neurites can change various metrics, as observed in our data. In this model, ISOVF (in blue) is lowered, while ICVF (in red) is unchanged. The third compartment ( $= 1 - (\text{ISOVF} + \text{ICVF})$ , in yellow) thus needs to increase. The increase in overall membrane surface area (black circles) increases the macromolecular protons fraction, which would lower the measurement of PD and  $T2^*$ . **e**: The increased population of neurites could also be explained by a model where the neurites morphology is unchanged, but occupy a larger volume fraction overall. In this model, the neuropil space is increased, which could be for example a result of increased space between minicolumn core, i.e. columns of dense cells soma. Assuming the NODDI intra-cellular volume fraction correctly estimates the space occupied by neurites, this model would lead to increased ICVF, which is not observed in our data. However, the NODDI model still needs validation in the cortex and in pathology, and assuming that ICVF truly represents neurites is risky.

In conclusion, this study is the first to use diffusion imaging and quantitative multiparametric mapping successfully in a surface-based approach to detect cortical anomalies

in a group of subjects with a well-defined genotype, linked to language impairments, epilepsy and ASD. In summary, microstructural alterations were found bilaterally in several regions usually involved in oral and written language as well as dyslexia. The most significant changes in these regions were lowered MD and increased FA, suggesting an increase in neuropil density or volume fraction.

Importantly, this study also shows that surface-based diffusion MRI can effectively be used to characterize subtle cortical pathology not detectable otherwise, even when only a relatively small group of subjects is available. We hope the unique results we presented here will encourage more research groups to use this promising method.



Supplementary Figure 7 – Results for the group comparison of subcortical grey matter structures. ac: accumbens, am.: amigdala, ca.: caudate nuclei, hi.: hippocampus, pa.: globus pallidus, th: thalamus, L: left hemisphere, R: right hemisphere. **a**: One-tailed statistics for all metrics, displayed as  $-\log(p_{FDR})$ . Blue:  $SYN1_{Q555X} < \text{control}$ ; Red:  $SYN1_{Q555X} > \text{control}$ . Results for  $p_{FDR} < 0.05$  are highlighted with solid lines. Contrary to what is found in the cortex, MD and FA do not seem to be significantly affected, but ICVF, ISOVF, and T1 are altered in some structures. **b**: NPC statistics. Color scale is displayed as  $-\log(p_{FDR})$ , and numbers on the figure show the actual  $p_{FDR}$  value. These results show that two structures in the right hemisphere are significantly affected in the  $SYN1_{Q555X}$  group, i.e. caudate nuclei and thalamus. These structures both show lowered ICVF and ISOVF compared to control. An increase in T1 is also observed, though only significant in the caudate nuclei, while the thalamus show a significant decrease in MK. **c**: Gender-based group difference in ICVF and ISOVF for the right caudate. **d**: Same as c but for the right thalamus. Although separating the groups by gender limits the statistical power of this test, it seems to show that the decrease in ICVF is more severe in the male group than female. The alterations found in the right hemisphere agree with what is observed in the cortex, and could be indicative of altered connectivity in the cortico-striato-thalamic network.

## ONLINE METHODS

### Participants

The research protocol was approved by the *Centre Hospitalier de l'Université de Montréal* (CHUM) Research Ethics Committee. All seventeen (17) members of an extended family carrying the *SYN1Q555X* mutation identified in a previous study (unpublished) were recruited. Of these, four subjects had to be excluded from the current study. The eldest female subject (90 years old) could not participate due to precarious health. Another female subject was excluded as she previously suffered a cerebral aneurysm. A male subject carrying a pacemaker could not pass an MRI examination. Finally, another male subject with more severe autism spectrum disorder was unable to remain motionless during the MRI examination and could not complete the protocol adequately. Finally, thirteen (13) *SYN1Q555X* mutation carriers were included (9 females, 18-67 years old., mean 45 years old.; 4 males, 17-52 years old., mean 36 years old). Thirteen (13) healthy subjects (with no history of neurological or psychiatric disorders) matched for age and sex were also recruited for the control group (9 females, 22-67 years old, mean 45 years old; 4 males, 19-55 years old, mean 37 years old). All subjects gave written informed consent.

### MRI acquisition

All MRI acquisitions were performed at the CHUM Notre-Dame Hospital on a Philips Achieva 3T system equipped with a 32-channel head coil and a high-performance gradient system (80 mT/m). The protocol included the sequences necessary for morphological assessment, multi-shell diffusion weighted imaging, and multi-contrast imaging targeting quantitative tissue assessment. Sequences parameters are given below:

*Sagittal 3D T1*: Gradient-echo sequence with inversion recovery. TR: 8.1 ms, TE: 3.7 ms, TI: 1000 ms, spatial resolution: 1 mm isotropic, FOV: 240×240×170 mm, BW: 191.4 Hz/pixel, SENSE acceleration factor: 2.

*Sagittal 3D T2*: Turbo spin echo sequence with variable angles. TR: 2500 ms, TE: 242 ms, spatial resolution: 1 mm isotropic, FOV: 240×240×170 mm, BW: 934.8 Hz/pixel, SENSE acceleration factor: 4 (2×2).

*Sagittal 3D multi-contrast mapping:* Variable flip-angle multi-echo gradient-echo sequence. TR: 31 ms, TE: 2.3, 4.6, 6.9, 9.2, 11.5, 13.8, 16.1, 18.4, 20.7, 23, 25.3 and 27.6 ms, spatial resolution: 1 mm isotropic, FOV: 240×240×170 mm, BW: 517 Hz/pixel, SENSE acceleration factor: 4 (2×2), flip angles: 6° and 34°.

*Axial diffusion:* Single-shot spin-echo EPI sequence. TR: 8500 ms, TE: 78 ms, spatial resolution: 2 mm isotropic, FOV: 224×224×100 mm, BW: 2744.0 Hz, SENSE acceleration factor: 2. Multi-shell acquisition with 8 b=300 mm<sup>2</sup>/s directions, 32 b=1000 mm<sup>2</sup>/s directions, 60 b=2000 mm<sup>2</sup>/s directions and 6 interleaved b=0 mm<sup>2</sup>/s acquisitions. A reference image with reversed phase encoding direction is acquired for the correction of EPI distortions.

## **Structural data processing**

### *Cortical surface generation and registration*

Structural data (T1-weighted and T2-weighted images) was processed using the Human Connectome Project (HCP) processing pipelines (Glasser et al. 2013). The processing includes registration across modalities, bias field correction, cortical and white matter surface generation, conversion of *FreeSurfer* output to GIFTI and CIFTI files, and surface registration to the *fs\_LR* template (Van Essen et al. 2012). Parametric maps described below were transferred on the subjects' native cortical surface mesh using a ribbon-constrained volume-to-surface mapping, with the ribbon defined from 25% to 75% of cortical thickness to reduce partial volume contamination with CSF and white matter. Parametric surface maps were then resampled to the common *32k\_fs\_LR* mesh for group processing.

### *Sub-cortical grey matter segmentation*

To avoid registration issues, we opted to compute metrics for the subcortical grey matter structures using a segmentation-based approach. A precise segmentation for each subject was obtained on the T1-weighted image using *volBrain* (<http://volbrain.upv.es>), an online brain volumetry platform (Manjón and Coupé 2016). The mask files from this platform were examined for each subject to make sure the segmentation was accurate. Comparison of the segmentation results of *volBrain* to those of the *FreeSurfer* pipeline showed that the former was more robust. The segmentation mask was then used to extract median values for each parametric map, while the volume was given directly in the *volBrain* output. Subcortical structures included

left and right caudate nuclei, putamen, thalamus, globus pallidus, hippocampus, amygdala and accumbens.

## **Diffusion data processing**

### *Preprocessing*

Raw images were first denoised with the MPPCA algorithm (Veraart, Fieremans, and Novikov 2015; Veraart et al. 2016), which exploits DWI data redundancy in the PCA domain, as implemented in MRtrix3 (<http://www.mrtrix.org/>). A Gibbs ringing correction based on local subvoxel shifts was then applied (Kellner et al. 2015), as it was found that DWI-derived metrics can be very sensitive to this artefact (Veraart et al. 2015; Perrone et al. 2015). The reverse phase-encoded pair of b0 images was used to estimate the susceptibility-induced off-resonance field using FSL *topup* command (Smith et al. 2004; Andersson, Skare, and Ashburner 2003). This field estimation output was then fed to FSL *eddy* command, for the simultaneous estimation and correction of eddy current-induced distortions and subject movements (Andersson and Sotiropoulos 2015). The distortion-corrected dataset was then registered to the T1-weighted image, using the method implemented in the HCP diffusion processing pipeline (Glasser et al. 2013). DWI data was finally slightly smoothed with a 1.25 mm full width at half maximum (FWHM) kernel to reduce the effect of any residual noise or Gibbs ringing artefacts, as it was found to significantly improve the appearance of DWI-derived metrics, without losing much details due to smoothing. Results of all intermediate steps were examined visually to assess the quality of the data in each subject. Two diffusion models were then used to compute quantitative parametric maps.

### *Diffusion Kurtosis Imaging*

Diffusion Kurtosis Imaging (DKI) uses a statistical description of the diffusion-weighted signal (Lu et al. 2006). It is a natural extension of diffusion tensor imaging (DTI) that accounts for the non-Gaussian nature of diffusion distribution in restricted environments, such as in biological tissues (Jensen and Helpert 2010). It was shown to be more accurate than DTI, especially at higher b-values (Veraart et al. 2011), and could be more sensitive to microstructure changes in disease and aging (Lee et al. 2014; Bonilha et al. 2015; Guglielmetti et al. 2016; Grinberg et al. 2016; Steven, Zhuo, and Melhem 2014; Falangola et al. 2008). In addition to traditional DTI

metrics, DKI also provides indices of radial, tangential, and mean kurtosis, unitless values that quantify the deviation of the diffusion distribution from a Gaussian (Veraart et al. 2013). DKI metrics were computed using the *Diffusion Kurtosis Imaging* software (<https://github.com/NYU-DiffusionMRI/Diffusion-Kurtosis-Imaging>), and the following metrics were used in the group comparison: Mean Kurtosis (MK), Fractional Anisotropy (FA) and Mean Diffusivity (MD). We should note that metrics common to DTI and DKI (e.g. FA and MD) are not quantitatively the same if computed using one model or the other (Yan et al. 2013; Lanzafame et al. 2016).

### *Neurite Orientation and Density Imaging*

Neurite Orientation and Density Imaging (NODDI) is a physiological model that aims at increasing specificity and sensitivity of diffusion-derived metrics (Zhang et al. 2012). It estimates the complex microstructure related to dendrites and axons using a three-compartment physiological model. The estimation of neuronal density or dispersion is of clinical interest since these aspects are related to cerebral function and can be affected in various pathologies and normal aging (Billiet et al. 2015; Winston 2015; Kunz et al. 2014; Caverzasi et al. 2016; Winston et al. 2014; Mueller et al. 2015). NODDI was shown to be useful in disentangling the contribution of neurite (axons/dendrites) orientation dispersion and density that can be confounded in FA (Zhang et al. 2012). The model was fitted using the Matlab (The MathWorks Inc., Natick, USA) implementation of AMICO (Daducci et al. 2015) (<https://github.com/daducci/AMICO/>), and the following metrics were used in the group comparison: intra-cellular volume fraction (ICVF), isotropic volume fraction (ISOVF), and orientation dispersion index (OD).

## **Multi-contrast data processing**

### *Preprocessing*

In order to improve the quality and robustness of the parameters estimation, denoising of the individual echoes was first performed using the AONLM algorithm (Manjón et al. 2010), as implemented in the *MRI Denoising* software (<https://sites.google.com/site/pierrickcoupe/software/denoising-for-medical-imaging/mri-denoising>). This algorithm was chosen amongst many others as it was found to reduce significantly the noise level while also preserving the

details in fine structures. The third echo image of both flip angles series was then extracted and a masked brain image obtained using the FSL BET tool (Smith 2002). The choice of the third echo was determined as that resulting in optimal brain extraction and registration. Each of the series of images was then individually registered to the T1-weighted reference image. The alignment parameters were determined by using the image of the previously masked brain image and then applied to the complete echo series using cubic b-spline interpolation. The 34° series showed a contrast very similar to the T1-weighted image, and it has been determined that a simple rigid alignment using FSL FLIRT (Mark Jenkinson et al. 2002) resulted in excellent alignment with the reference image. The 6° series showed a different contrast, closer to a PD-weighted image. In this case, the rigid alignment on the T1-weighted image using the FLIRT command has proved ineffective. For this reason, we used a boundary-based alignment, as implemented for the registration of diffusion data in the HCP diffusion processing pipeline (Glasser et al. 2013), which was found to work flawlessly in all subjects. Results of all intermediate steps were examined visually to assess the quality of the data in each subject.

#### *Metric estimation*

Preprocessed multi-contrast imaging data was then processed using the VFA-FLASH method presented in Jutras et al. (Jutras et al. 2016) with slight adaptations. The proposed parameters for the N4ITK B1 bias field correction (Tustison et al. 2010) were found to be suboptimal in our case, and the default options as implemented in the *N4BiasFieldCorrection* command of ANTs v2.1.0 (<https://github.com/stnava/ANTs/releases>) were used instead. Another difference from the method presented in Jutras (2016) is that no smoothing was applied to the T2\* map, as denoising of the raw data prior to parameter estimation proved to give better results, without the introduction of additional partial volume effect and loss of details. The following parametric maps were used in the group comparison: longitudinal relaxation time (T1), apparent transverse relaxation time (T2\*) and relative proton density (PD).

#### **Statistics**

Individual subjects' parametric maps were first surface-smoothed with a 5 mm FWHM Gaussian kernel. Group-wise differences were assessed for statistical significance via permutation-based t-tests using the PALM software (Winkler et al. 2014). All analyses were

conducted with age, sex, age  $\times$  sex, age<sup>2</sup> and age<sup>2</sup>  $\times$  sex included as covariates, using 10,000 permutations, assuming independent and symmetric errors (*-ise* option in PALM), and corrected for false discovery rate (FDR).

#### *Non-Parametric Combination*

To gather all metrics into a unified and comprehensive statistic, a two-tail non-parametric combination (NPC) of all metrics was first obtained, using the Fisher method (Winkler et al. 2016). NPC combines the statistics from all partial tests (i.e. p-values for a single parametric map) into a single p-value, representing the probability that a significant difference is present given all metrics taken together. While the NPC statistics is not informative as to *which* metric might be affected, its increased power is useful to identify *where* clusters of significantly altered regions are found.

#### *Regions of interest analysis*

The NPC map was used to identify clusters of highly significant group differences. The clusters were defined as contiguous regions of FDR-corrected p-values  $< 0.05$  spanning an area greater than 50 mm<sup>2</sup>. ROIs were manually drawn over the identified clusters, to be able to separate groups of clusters that were apparently connected. The size and mass of each cluster, defined as the sum of the Fisher statistic of all data points inside a cluster, were computed as quantitative measures of their significance (Bullmore et al. 1999). Median value for each map and each individual subject were obtained in these ROIs, and a one-tail t-test was done to characterize group differences in these clusters.

#### **Data and code availability**

Data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon request. Matlab scripts files can also be requested from the corresponding author.

## 5.2. Discussion

Une analyse statistique sur des cartes paramétriques sensibles à la microstructure corticale a été effectuée afin d'établir les effets de la mutation *SYNI<sub>Q555x</sub>*. Nos résultats démontrent une altération significative dans plusieurs régions du cortex, principalement distribuées dans un réseau occipito-pariéto-temporal.

Un modèle biophysique simple, mais plausible a été proposé pour expliquer les observations, soit une diminution de la diffusivité moyenne, de même qu'une augmentation de l'anisotropie fractionnelle.

L'observation que la mutation *SYNI<sub>Q555x</sub>* semble principalement se répercuter sur les paramètres issus de la séquence de diffusion, et peu sur ceux de la séquence multiparamétrique, semble indiquer que l'impact de cette mutation soit principalement sur la *structure* du tissu cortical, plutôt que sur la *composition* de celui-ci.

Tel que discuté au chapitre précédent, les paramètres T1, T2\* et PD sont généralement peu corrélés avec les paramètres de l'IRMd. Notamment, MD et ISOVF montraient la corrélation la plus élevée avec T1, bien que cette corrélation semble avoir été artéfactuelle.

Malgré cette complémentarité supposée entre les deux modalités, il semble vraisemblable de penser que le modèle structurel proposé pour expliquer les observations pourrait également se répercuter sur les cartes issues de la séquence multiparamétrique. Or, les résultats statistiques des tests partiels semblent très différents entre les deux modalités. Ainsi, il est justifié de se questionner sur de possibles sources d'erreurs, notamment la contamination par volume partiel, de même que sur l'interprétation des résultats.

### 5.2.1. Effet de volume partiel

L'imagerie de diffusion étant limitée ici à une résolution de 2 mm isotrope, l'effet du volume partiel avec le LCR ou la matière blanche pourrait être une source potentielle de biais pour l'étude des propriétés du cortex, qui est généralement mince face à cette résolution (~2-4 mm). Tel qu'observé dans les chapitres précédents, le paramètre MD semble particulièrement sensible à cet artéfact, puisqu'il a été observé qu'un contraste entre sulcus et gyrus pour ce paramètre semblait être dû principalement par une contamination accrue avec le LCR au sommet des gyri.

Ainsi, la présente étude comparative assume implicitement que les effets de volume partiel sont comparables pour les deux groupes de sujets. Cette supposition pourrait se révéler fautive si des différences morphologiques importantes étaient présentes entre les groupes. Par exemple, une *augmentation* de l'épaisseur corticale chez le groupe de sujets porteurs de la mutation entraînerait vraisemblablement une diminution de la contamination avec le LCR, et donc une diminution de MD, telle qu'observée ici. Or, l'inclusion de l'épaisseur corticale dans l'analyse par régions d'intérêts présentée ci-haut démontre qu'une seule région montre une *diminution* significative de l'épaisseur corticale, ce qui va à l'encontre de l'hypothèse d'une contamination par volume partiel différente.

De même, il aurait pu être possible que des différences notables dans la géométrie des circonvolutions puissent également engendrer des effets de volume partiel variables. Cependant, l'inclusion de l'indice de courbure corticale dans cette même analyse par région d'intérêt ne montre aucune différence significative.

De plus, il a été noté que le cortex de l'hémisphère droit semblait plus fortement affecté que l'hémisphère gauche. Or, l'étude des structures de matière grise sous-corticale démontre également une altération affectant principalement l'hémisphère droit. Ainsi, l'observation de cette latéralisation sur les structures sous-corticales, qui ne souffrent pas d'une contamination importante par volume partiel avec le LCR, est en accord avec ce qui est observé au niveau du cortex.

Compte tenu de ces observations, il semble justifié de conclure que les différences significatives entre les groupes de sujets ne sont pas une conséquence d'une morphologie altérée, mais sont bel et bien indicatives d'une microstructure anormale.

### **5.2.2. Interprétation des résultats**

Tel qu'il a été discuté au chapitre 3, l'imagerie de diffusion demeure à ce jour largement inexploitée dans l'étude du cortex. Ainsi, une validation histologique des modèles de diffusion récents, tel que le DKI et NODDI employés ici, demeure inexistante. L'interprétation de nos observations sur les changements microstructuraux possibles demeure donc pour l'instant hypothétique. Cependant, le fait que les paramètres les plus affectés soient des paramètres traditionnels du DTI, soit MD et FA, nous est avantageux, car ceux-ci ont déjà fait l'objet d'une

validation histologique. Ainsi, le modèle proposé, bien que simple et spéculatif, semble vraisemblable compte tenu de ces observations.

### **5.2.3. Taille de l'échantillon**

La présente étude était limitée par un nombre de sujets restreints, soit 13 sujets par groupe. Bien que cet échantillon semble à première vue peu significatif, l'homogénéité du génotype de même que l'approche de pointe utilisée d'une cartographie de surface nous ont permis de maximiser la sensibilité de l'analyse statistique.

En effet, les études « traditionnelles » de conditions neurodéveloppementales, p. ex. la dyslexie, se basent généralement sur un phénotype clinique pour constituer un groupe de sujets présentant des conditions similaires. Or, il est vraisemblable que ces conditions puissent représenter la conséquence de causes variées à l'intérieur d'un groupe de sujets hétérogène. La présente étude bénéficie d'un groupe de sujets dont la cause probable des conditions neurodéveloppementales est homogène, soit une mutation génétique spécifique. Ainsi, il est probable que cette mutation ait des impacts microstructurels similaires chez tous les sujets, bien que la sévérité des conséquences cliniques soit variable.

Un autre aspect ayant contribué à augmenter la sensibilité de notre étude est l'approche utilisée d'une cartographie corticale de surface. Contrairement à l'approche traditionnelle d'un recalage non linéaire volumétrique vers un espace commun, cette approche a permis un alignement géométrique inter-sujets précis pour toute la surface corticale. De même, l'application d'un lissage gaussien sur la surface, plutôt que sur le volume, préalablement au test statistique, permet de rehausser significativement le pouvoir statistique, en évitant la contamination avec le LCR ou la matière blanche, ou même les parois opposées d'un sillon. Ainsi, il est fort probable qu'étant donné notre échantillonnage limité, une approche volumétrique traditionnelle n'aurait pas permis d'aboutir à des résultats aussi concluants.

### **5.2.4. Population**

Outre la taille de l'échantillon, nous n'avons bien entendu aucun contrôle sur l'âge des sujets. Conséquemment, le groupe sujet couvre une plage d'âge étendue, soit de 17 à 67 ans. Or, certaines propriétés du cortex subissent des changements au cours du vieillissement. Cette

progression avec l'âge est d'ailleurs bien visible lorsque l'on affiche les valeurs corticales moyennes de chaque sujet en fonction de l'âge (Figure 41). Cependant, le modèle linéaire utilisé dans le test statistique tient compte de l'effet de l'âge, et une régression de cette contribution est effectuée. De plus, l'appareillage pour l'âge et le sexe effectué dans le recrutement des sujets du groupe contrôle implique que les deux groupes sont comparables.

Par contre, un aspect qui n'a pas été contrôlé lors du recrutement des sujets est le niveau de scolarité. Il demeure donc possible qu'un niveau d'éducation systématiquement différent entre les groupes de sujets puisse induire un certain biais.

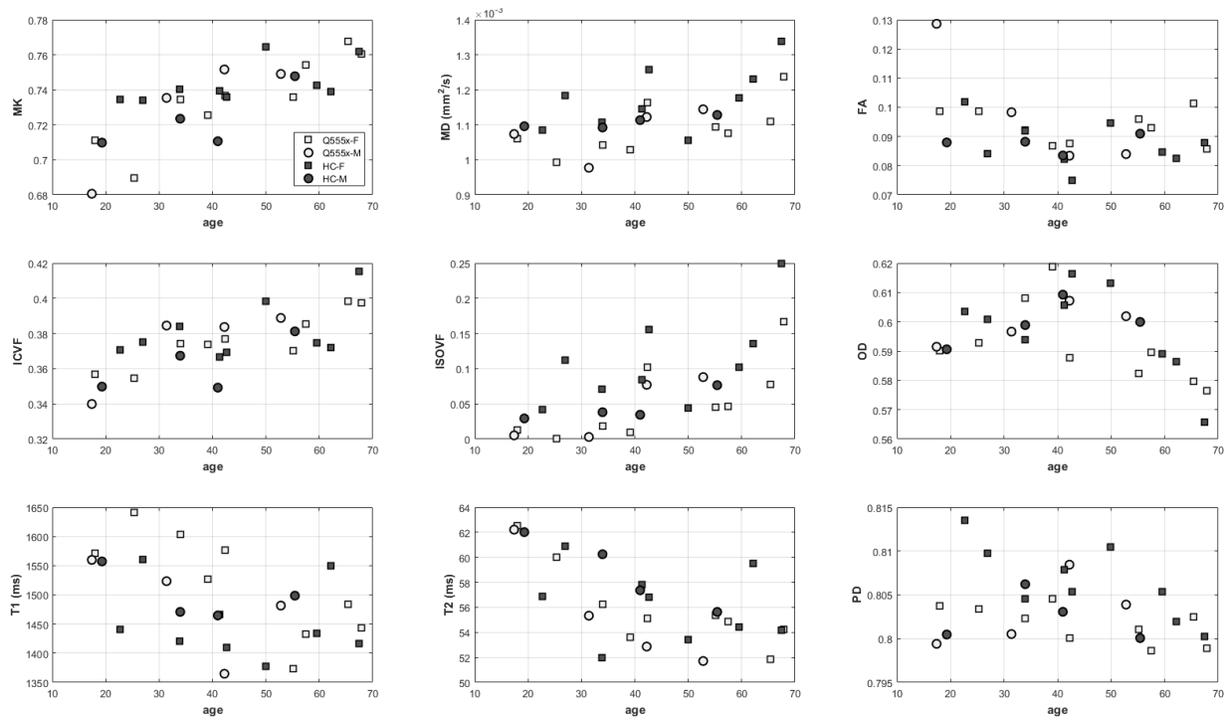


Figure 41 – Valeurs corticales moyennes pour chaque sujet, en fonction de l'âge.

## 6. Conclusion

La question sous-tendant l'ensemble du travail effectué dans ce projet peut se résumer ainsi : quels sont les impacts de la mutation *SYN1<sub>Q555x</sub>* sur la structure et la fonction cérébrale?

Répondre à cette question de façon rigoureuse a nécessité la collaboration d'une équipe d'intervenants dans une approche multidisciplinaire visant à intégrer les données de neuro-imagerie et de génétique et ainsi établir un modèle reliant gènes, fonction et structure cérébrale. Spécifiquement, la contribution de l'auteur de cet ouvrage a été de :

- 1- Déterminer une approche méthodologique appropriée permettant de répondre à la question posée de façon optimale ;
- 2- Participer de concert avec le spécialiste en IRM à l'élaboration et la validation d'un protocole d'acquisition d'IRM multimodale permettant la caractérisation et la quantification de paramètres physiques sensibles à la microstructure corticale ;
- 3- Recruter les sujets pour l'étude, planifier leur rendez-vous en IRM, superviser le bon déroulement de l'acquisition des données chez ces sujets et s'assurer de la qualité des données recueillies ;
- 4- Développer et valider une routine de traitement et d'analyse des données permettant de maximiser la qualité et la spécificité des paramètres physiques quantitatifs ;

- 5- Réaliser une analyse statistique comparative afin de détecter, décrire et interpréter d'un point de vue biophysique les différences de propriétés physiques corticales entre les groupes de sujets porteurs de la mutation *SYNI<sub>Q555X</sub>* et de sujets contrôles.
- 6- Participer à la diffusion des résultats de l'étude par la présentation d'affiches lors d'événements scientifiques locaux et internationaux, et par la rédaction d'un article pour la publication dans une revue à haut facteur d'impact.

Tel que le lecteur aura pu le découvrir lors de l'examen de cet ouvrage, ces objectifs ont tous été atteints avec succès.

Une étude statistique comparative a donc été réalisée afin de caractériser l'impact de la mutation *SYNI<sub>Q555X</sub>* sur la microstructure corticale. Spécifiquement, une acquisition de données d'imagerie par résonance magnétique multimodale a été effectuée afin d'obtenir un ensemble de cartes paramétriques sensibles à la cyto- et myéloarchitecture chez un groupe de 13 sujets porteurs de la mutation *SYNI<sub>Q555X</sub>*, de même que chez un groupe de 13 sujets contrôles.

Ces cartes paramétriques ont été utilisées pour comparer les caractéristiques entre les deux groupes de sujets, et ainsi établir une relation entre la mutation génétique et les propriétés de la microstructure corticale. Les résultats démontrent que plusieurs régions du cortex, dans un réseau pariéto-occipito-temporal, sont significativement affectées chez les porteurs de la mutation.

Les régions affectées sont situées principalement dans les aires reliées au langage, et une latéralisation anormale de celles-ci vers l'hémisphère droit a été observée. Ces résultats sont généralement en bon accord avec les études précédentes d'imagerie fonctionnelle chez des sujets dyslexiques. Les résultats sont également en bon accord avec les précédentes observations cliniques reliées au phénotype épileptique présent chez les sujets masculins.

Les principales observations dans les régions touchées sont une diminution très marquée de la diffusivité moyenne pour toutes ces régions, de même qu'une anisotropie fractionnelle augmentée dans plusieurs d'entre elles. Une diminution de la densité protonique a également été observée dans certaines régions, bien que cette observation ait été moins significative statistiquement.

Un modèle biophysique simple a été proposé pour expliquer ces observations. Spécifiquement, celles-ci pourraient être expliquées par une augmentation de la densité ou de la fraction volumique du neuropile.

Cette étude est, à notre connaissance, la première à utiliser avec succès l'imagerie de diffusion et multiparamétrique conjointement à une méthodologie de cartographie surfacique pour détecter des anomalies corticales chez un groupe de sujets avec un génotype bien défini lié aux troubles du langage, à l'épilepsie et aux TSA.

Finalement, cette étude démontre également que l'IRM de diffusion, bien que traditionnellement considérée comme une modalité spécifique à la matière blanche, peut effectivement être utilisée grâce à une cartographie de surface pour caractériser une pathologie corticale subtile non détectable autrement, même si seul un groupe relativement restreint de sujets est disponible.

### **Directions futures**

Pour terminer, mentionnons que le travail entamé dans ce projet pourrait continuer de faire l'objet d'études plus approfondies. En outre, une avenue intéressante et complémentaire à la présente étude qu'il serait possible d'explorer consisterait à comparer la connectivité structurelle et fonctionnelle des sujets *SYN1Q555x* comparativement au groupe contrôle.

Le protocole d'IRM de diffusion dont nous avons fait l'acquisition a effectivement été spécifiquement élaborer dans l'idée de fournir des données de la plus haute qualité pour un traitement de tractographie. La tractographie est une méthode qui utilise l'information directionnelle issue des données de diffusion afin de reconstruire le parcours probable des fibres de matière blanche. Cette reconstruction des réseaux principaux de matière blanche, qui relie les différentes aires du cortex entre elles ou avec les structures sous-corticales, permet ainsi d'établir le « connectome structurel ». Ainsi, il serait intéressant de vérifier si les zones de microstructure corticale altérées présentent une connectivité structurelle déficiente avec le thalamus ou le noyau caudé, qui ont aussi été identifiés comme anormaux du point de vue des propriétés reliées à la microstructure.

De même, notre protocole inclut également une séquence d'imagerie fonctionnelle à l'état de repos, bien que les données issues de cette séquence n'aient pas été utilisées jusqu'à

maintenant dans ce projet. L'imagerie fonctionnelle (IRMf) est une méthode qui permet de mesurer un signal qui est dépendant du niveau d'oxygénation sanguin. Ce niveau d'oxygénation étant corrélé à l'activité neuronale, l'IRMf est ainsi sensible aux motifs d'activité dans le cerveau. L'IRMf à l'état de repos est une approche qui analyse les corrélations dans les motifs temporeux d'activité cérébrale afin d'établir ce qu'on appelle la « connectivité fonctionnelle ». La connectivité fonctionnelle tente ainsi de quantifier la relation qui lie l'activité cérébrale en tous points du cortex. Ainsi, comme dans le cas de la connectivité structurelle, il serait intéressant de vérifier si les régions du cortex identifiées comme altérées dans notre étude présentent une connectivité fonctionnelle anormale entre elles ou avec d'autres régions.

Une autre analyse qu'il serait intéressant de poursuivre serait la caractérisation de la microstructure de la matière blanche. En effet, les cartes paramétriques évaluées dans cette étude pourraient être utilisées directement pour caractériser les effets de la mutation *SYN1<sub>Q555x</sub>* sur la microstructure de la matière blanche. Cette analyse pourrait être faite soit dans un espace volumétrique commun, afin de caractériser la matière blanche profonde, ou encore dans l'espace surfacique avec un échantillonnage des cartes paramétriques juste sous l'interface matière blanche / matière grise, afin de caractériser la matière blanche superficielle. Cette dernière approche pourrait notamment permettre de valider sur les observations de régions altérées au niveau du cortex se répercutent également sur les fibres de matière blanche qui y sont reliées.

En conclusion, la présente étude a permis d'identifier des altérations de la microstructure corticale chez un groupe de sujets porteurs de la mutation *SYN1<sub>Q555x</sub>*, de relier ces anomalies au phénotype clinique observé chez ces patients et de proposer un modèle biophysique en accord avec les observations. Cette étude pourra servir de tremplin à des études futures complémentaires, qui pourraient faire l'objet de projets de maîtrise ou de doctorat à part entière.

# 7. Bibliographie

- Aboitiz, Francisco, Arnold B Scheibel, Robin S Fisher, et Eran Zaidel. 1992. "Fiber Composition of the Human Corpus Callosum." *Brain Research* 598 (1). Elsevier: 143–53.
- Aggarwal, Manisha, David W. Nauen, Juan C. Troncoso, et Susumu Mori. 2015. "Probing Region-Specific Microstructure of Human Cortical Areas Using High Angular at Spatial Resolution Diffusion MRI." *NeuroImage* 105. Elsevier Inc.: 198–207. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.10.053.
- Andersson, Jesper L R, Stefan Skare, et John Ashburner. 2003. "How to Correct Susceptibility Distortions in Spin-Echo Echo-Planar Images: Application to Diffusion Tensor Imaging." *NeuroImage* 20 (2): 870–88. doi:10.1016/S1053-8119(03)00336-7.
- Andersson, Jesper L R, et Stamatios N. Sotiropoulos. 2015. "An Integrated Approach to Correction for off-Resonance Effects et Subject Movement in Diffusion MR Imaging." *NeuroImage* 125. The Authors: 1063–78. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.10.019.
- Annese, J., A. Pitiot, I. D. Dinov, et A. W. Toga. 2004. "A Myelo-Architectonic Method for the Structural Classification of Cortical Areas." *NeuroImage* 21 (1): 15–26. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.08.024.
- Barquero, Laura A., Nicole Davis, Laurie E. Cutting, A Tolvanen, and H Lyytinen. 2014. "Neuroimaging of Reading Intervention: A Systematic Review and Activation Likelihood Estimate Meta-Analysis." Edited by Haline Schendan. *PLoS ONE* 9 (1). Public Library of Science: e83668. doi:10.1371/journal.pone.0083668.
- Basser, P J, J Mattiello, et D LeBihan. 1994. "MR Diffusion Tensor Spectroscopy et Imaging." *Biophysical Journal* 66 (1): 259–67. doi:10.1016/S0006-3495(94)80775-1.
- Bernstein, M A, K F King, et X J Zhou. 2004. *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Elsevier Science. <https://books.google.ca/books?id=d6PLHcyejEIC>.
- Bernstein, Matt A., John Huston, et Heidi A. Ward. 2006. "Imaging Artifacts at 3.0T." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 24 (4): 735–46. doi:10.1002/jmri.20698.
- Billiet, Thibo, Mathieu Vandembulcke, Burkhard Mädler, Ronald Peeters, Thijs Dhollander, Hui Zhang, Sabine Deprez, Bea R H Van den Bergh, Stefan Sunaert, et Louise Emsell. 2015. "Age-Related Microstructural Differences Quantified Using Myelin Water Imaging at Advanced Diffusion MRI." *Neurobiology of Aging* 36 (6). Elsevier Inc: 2107–21. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.02.029.
- Boisgucheneuc, F. d., R. Levy, E. Volle, M. Seassau, H. Duffau, S. Kinkingnehun, Y. Samson, S. Zhang, and B. Dubois. 2006. "Functions of the Left Superior Frontal Gyrus in Humans: A Lesion Study." *Brain* 129 (12). Oxford University Press: 3315–28. doi:10.1093/brain/awl244.
- Bonilha, L., C. Y. Lee, J. H. Jensen, A. Tabesh, M. V. Spampinato, J. C. Edwards, J. Breedlove, et J. A. Helpert. 2015. "Altered Microstructure in Temporal Lobe Epilepsy: A Diffusional Kurtosis Imaging Study." *American Journal of Neuroradiology* 36 (4): 719–24. doi:10.3174/ajnr.A4185.
- Boyes, Richard G., Jeff L. Gunter, Chris Frost, Andrew L. Janke, Thomas Yeatman, Derek L G Hill, Matt A. Bernstein, et al. 2008. "Intensity Non-Uniformity Correction Using N3 on 3-T Scanners with Multichannel Phased Array Coils." *NeuroImage* 39 (4): 1752–62. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.10.026.
- Budde, Matthew D., et Jacopo Annese. 2013. "Quantification of Anisotropy et Fiber Orientation in Human Brain Histological Sections." *Frontiers in Integrative Neuroscience* 7 (February): 3. doi:10.3389/fnint.2013.00003.
- Bullmore, E T, J Suckling, S Overmeyer, S Rabe-Hesketh, E Taylor, et M J Brammer. 1999. "Global, Voxel, at Cluster Tests,

- by Theory at Permutation, for a Difference between Two Groups of Structural MR Images of the Brain." *IEEE Transactions on Medical Imaging* 18 (1): 32–42. doi:10.1109/42.750253.
- Cabana, Jean-François, Ye Gu, Mathieu Boudreau, Yves R Levesque, Yaaseen Atchia, John G. Sled, Sridar Narayanan, et coll. 2016. "Quantitative Magnetization Transfer Imaging Made Easy with qMTLab : Software for Data Simulation, Analysis, et Visualization." *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, January, n/a-n/a. doi:10.1002/cmr.a.21357.
- Cain, Kate. 2006. "Individual Differences in Children's Memory and Reading Comprehension: An Investigation of Semantic and Inhibitory Deficits." *Memory* 14 (5). Taylor & Francis Group : 553–69. doi:10.1080/09658210600624481.
- Carretti, Barbara, Erika Borella, Cesare Cornoldi, and Rossana De Beni. 2009. "Role of Working Memory in Explaining the Performance of Individuals with Specific Reading Comprehension Difficulties: A Meta-Analysis." *Learning and Individual Differences*. Vol. 19. doi:10.1016/j.lindif.2008.10.002.
- Casanova, Manuel F., Daniel P. Buxhoeveden, Morris Cohen, Andrew E. Switala, et Emil L. Roy. 2002. "Minicolumnar Pathology in Dyslexia." *Annals of Neurology* 52 (1): 108–10. doi:10.1002/ana.10226.
- Caverzasi, Eduardo, Nico Papinutto, Antonella Castellano, Alyssa H. Zhu, Paola Scifo, Marco Riva, Lorenzo Bello, Andrea Falini, Aditya Bharatha, et Roland G. Henry. 2016. "Neurite Orientation Dispersion et Density Imaging Color Maps to Characterize Brain Diffusion in Neurologic Disorders." *Journal of Neuroimaging*, 1–5. doi:10.1111/jon.12359.
- Cohen-Adad, J. 2014. "What Can We Learn from T2\* Maps of the Cortex?" *NeuroImage* 93. Elsevier Inc.: 189–200. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.01.023.
- Cohen-Adad, J., J. R. Polimeni, K. G. Helmer, T. Benner, J. A. McNab, L. L. Wald, B. R. Rosen, et C. Mainero. 2012. "T2\* Mapping at B0 Orientation-Dependence at 7T Reveal Cyto- et Myeloarchitecture Organization of the Human Cortex." *NeuroImage* 60 (2). Elsevier Inc.: 1006–14. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.053.
- Daducci, Alessandro, Erick J. Canales-Rodríguez, Hui Zhang, Tim B. Dyrby, Daniel C. Alexander, et Jean-Philippe Thiran. 2015. "Accelerated Microstructure Imaging via Convex Optimization (AMICO) from Diffusion MRI Data." *NeuroImage* 105. The Authors: 32–44. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.10.026.
- Deoni, Sean C.L. 2011. "Magnetic Resonance Relaxation at Quantitative Measurement in the Brain." In *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 711:65–108. doi:10.1007/978-1-61737-992-5\_4.
- Deoni, Sean C L. 2010. "Quantitative Relaxometry of the Brain." *Topics in Magnetic Resonance Imaging : TMRI* 21 (2). NIH Public Access: 101–13. doi:10.1097/RMR.0b013e31821e56d8.
- Desikan, Rahul S., Florent Ségonne, Bruce Fischl, Brian T. Quinn, Bradford C. Dickerson, Deborah Blacker, Randy L. Buckner, et al. 2006. "An Automated Labeling System for Subdividing the Human Cerebral Cortex on MRI Scans into Gyral Based Regions of Interest." *NeuroImage* 31 (3): 968–80. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.021.
- Falangola, Maria F., Jens H. Jensen, James S. Babb, Caixia Hu, Francisco X. Castellanos, Adriana Di Martino, Steven H. Ferris, et Joseph A. Helpem. 2008. "Age-Related Non-Gaussian Diffusion Patterns in the Prefrontal Brain." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 28 (6): 1345–50. doi:10.1002/jmri.21604.
- Fassio, A, L Patry, S Congia, F Onofri, A Piton, J Gauthier, D Pozzi, et coll. 2011. "SYN1 Loss-of-Function Mutations in Autism et Partial Epilepsy Cause Impaired Synaptic Function." *Hum Mol Genet* 20 (12): 2297–2307. doi:10.1093/hmg/ddr122.
- Ferizi, Uran, Torben Schneider, Eleftheria Panagiotaki, Gemma Nedjati-Gilani, Hui Zhang, Claudia A. M. Wheeler-Kingshott, et Daniel C. Alexander. 2014. "A Ranking of Diffusion MRI Compartment Models with in Vivo Human Brain Data." *Magnetic Resonance in Medicine* 72 (6): 1785–92. doi:10.1002/mrm.25080.
- Fischl, Bruce. 2012. "FreeSurfer." *NeuroImage* 62 (2): 774–81. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.021.
- Fischl, Bruce, David H. Salat, André J W Van Der Kouwe, Nikos Makris, Florent Ségonne, Brian T. Quinn, et Anders M. Dale. 2004. "Sequence-Independent Segmentation of Magnetic Resonance Images." *NeuroImage* 23 (SUPPL. 1): 69–84. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.016.
- Fischl, Bruce, Martin I. Sereno, Roger B H Tootell, and Anders M. Dale. 1999. "High-Resolution Intersubject Averaging and a Coordinate System for the Cortical Surface." *Human Brain Mapping* 8 (4): 272–84. doi:10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:4<272::AID-HBM10>3.0.CO;2-4.
- Fischl, Bruce, Martin I. Sereno, and Anders M. Dale. 1998. "Cortical Surface-Based Analysis: II: Inflation, Flattening, and a Surface-Based Coordinate System." *NeuroImage* 9 (2): 195–207. doi:10.1006/nimg.1998.0396.
- Fisher, Robert S., Walter Van Emde Boas, Warren Blume, Christian Elger, Pierre Genton, Phillip Lee, et Jerome Engel. 2005. "Epileptic Seizures at Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) at the International Bureau for Epilepsy (IBE)." *Epilepsia* 46 (4): 470–72. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.
- Fornasiero, Eugenio F., Dario Bonanomi, Fabio Benfenati, et Flavia Valtorta. 2010. "The Role of Synapsins in Neuronal Development." *Cellular at Molecular Life Sciences* 67 (9): 1383–96. doi:10.1007/s00018-009-0227-8.
- Garcia, C C, H J Blair, M Seager, A Coulthard, S Tennant, M Buddles, A Curtis, et J A Goodship. 2004. "Identification of a Mutation in Synapsin I, a Synaptic Vesicle Protein, in a Family with Epilepsy." *Journal of Medical Genetics* 41 (3): 183–86. doi:10.1136/jmg.2003.013680.
- Geyer, Stefan, Marcel Weiss, Katja Reimann, Gabriele Lohmann, et Robert Turner. 2011. "Microstructural Parcellation of the Human Cerebral Cortex – From Brodmann's Post-Mortem Map to in Vivo Mapping with High-Field Magnetic Resonance Imaging." *Frontiers in Human Neuroscience* 5 (February): 1–7. doi:10.3389/fnhum.2011.00019.
- Glasser, Matthew F., Stamatios N. Sotiropoulos, J. Anthony Wilson, Timothy S. Coalson, Bruce Fischl, Jesper L. Andersson, Junqian Xu, et coll. 2013. "The Minimal Preprocessing Pipelines for the Human Connectome Project." *NeuroImage* 80.

- Elsevier Inc.: 105–24. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.127.
- Glasser, Matthew F, Stephen M Smith, Daniel S Marcus, Jesper L R Andersson, Edward J Auerbach, Timothy E J Behrens, Timothy S Coalson, et al. 2016. “The Human Connectome Project’s Neuroimaging Approach.” *Nature Neuroscience* 19 (9): 1175–87. doi:10.1038/nn.4361.
- Grinberg, Farida, Ivan I. Maximov, Ezequiel Farrher, Irene Neuner, Laura Amort, Heike Thönneßen, Eileen Oberwelland, Kerstin Konrad, et N. Jon Shah. 2016. “Diffusion Kurtosis Metrics as Biomarkers of Microstructural Development: A Comparative Study of a Group of Children at a Group of Adults.” *NeuroImage*, no. October 2015. Elsevier: 0–1. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.08.033.
- Guglielmetti, C., J. Veraart, E. Roelant, Z. Mai, J. Daans, J. Van Audekerke, M. Naeyaert, et coll. 2016. “Diffusion Kurtosis Imaging Probes Cortical Alterations et White Matter Pathology Following Cuprizone Induced Demyelination et Spontaneous Remyelination.” *NeuroImage* 125. Elsevier B.V.: 363–77. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.10.052.
- Harkins, Kevin D, Junzhong Xu, Adrienne N Dula, Ke Li, William M Valentine, Daniel F Gochberg, John C Gore, et Mark D Does. 2015. “The Microstructural Correlates of T 1 in White Matter.” *Magnetic Resonance in Medicine* 0 (February): n/a-n/a. doi:10.1002/mrm.25709.
- Heidemann, Robin M., David A. Porter, Alfred Anwander, Thorsten Feiweier, Keith Heberlein, Thomas R. Knösche, et Robert Turner. 2010. “Diffusion Imaging in Humans at 7T Using Readout-Segmented EPI et GRAPPA.” *Magnetic Resonance in Medicine* 64 (1): 9–14. doi:10.1002/mrm.22480.
- Jaermann, T., N. De Zanche, P. Staempfli, K. P. Pruessmann, A. Valavanis, P. Boesiger, et S. S. Kollias. 2008. “Preliminary Experience with Visualization of Intracortical Fibers by Focused High-Resolution Diffusion Tensor Imaging.” *American Journal of Neuroradiology* 29 (1): 146–50. doi:10.3174/ajnr.A0742.
- Jenkinson, Mark, Peter Bannister, Michael Brady, et Stephen Smith. 2002. “Improved Optimization for the Robust at Accurate Linear Registration at Motion Correction of Brain Images.” *NeuroImage* 17 (2): 825–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377157>.
- Jenkinson, M, et S Smith. 2001. “A Global Optimisation Method for Robust Affine Registration of Brain Images.” *Medical Image Analysis* 5 (2): 143–56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11516708>.
- Jensen, Jens H., et Joseph A. Helpert. 2010. “MRI Quantification of Non-Gaussian Water Diffusion by Kurtosis Analysis.” *NMR in Biomedicine* 23 (7): 698–710. doi:10.1002/nbm.1518.
- Jespersen, Sune Nrhøj, Lindsey A. Leigland, Anda Cornea, et Christopher D. Kroenke. 2012. “Determination of Axonal at Dendritic Orientation Distributions within the Developing Cerebral Cortex by Diffusion Tensor Imaging.” *IEEE Transactions on Medical Imaging* 31 (1): 16–32. doi:10.1109/TMI.2011.2162099.
- Jones, Derek K. 2010. “Precision at Accuracy in Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging.” *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 21 (2). LWW: 87–99.
- Jutras, Jean-David, Keith Wachowicz, Guillaume Gilbert, et Nicola De Zanche. 2016. “SNR Efficiency of Combined Bipolar Gradient Echoes: Comparison of 3D FLASH, MPRAGE, et Multi-Parameter Mapping with VFA-FLASH et MP2RAGE.” *Magnetic Resonance in Medicine* In Press (January). doi:10.1002/mrm.26306.
- Kaden, Enrico, Nathaniel D. Kelm, Robert P. Carson, Mark D. Does, et Daniel C. Alexander. 2016. “Multi-Compartment Microscopic Diffusion Imaging.” *NeuroImage* 139. The Authors: 346–59. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.06.002.
- Kellner, Elias, Bibek Dhital, Valerij G. Kiselev, et Marco Reisert. 2015. “Gibbs-Ringing Artifact Removal Based on Local Subvoxel-Shifts.” *Magnetic Resonance in Medicine* 0 (October): n/a-n/a. doi:10.1002/mrm.26054.
- Klein, Arno, et Jason Tourville. 2012. “101 Labeled Brain Images at a Consistent Human Cortical Labeling Protocol.” *Frontiers in Neuroscience* 6 (DEC): 1–12. doi:10.3389/fnins.2012.00171.
- Kunz, Nicolas, Hui Zhang, Lana Vasung, Kieran R. O’Brien, Yaniv Assaf, François Lazeyras, Daniel C. Alexander, et Petra S. Hüppi. 2014. “Assessing White Matter Microstructure of the Newborn with Multi-Shell Diffusion MRI at Biophysical Compartment Models.” *NeuroImage* 96. Elsevier B.V.: 288–99. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.03.057.
- Lanzafame, S, M Giannelli, F Garaci, R Floris, A Duggento, M Guerrisi, et N Toschi. 2016. “Differences in Gaussian Diffusion Tensor Imaging at Non-Gaussian Diffusion Kurtosis Imaging Model-Based Estimates of Diffusion Tensor Invariants in the Human Brain.” *Med Phys* 43 (5): 2464. doi:10.1118/1.4946819.
- Le Bihan, D. 2003. “Looking into the Functional Architecture of the Brain with Diffusion MRI.” *Nat Rev Neurosci* 4 (6): 469–80. doi:10.1038/nrn1119.
- Le Bihan, D, J F Mangin, C Poupon, C A Clark, S Pappata, N Molko, et H Chabriat. 2001. “Diffusion Tensor Imaging: Concepts et Applications.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMIR* 13 (4): 534–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11276097>.
- Lee, C. Y., A. Tabesh, M. V. Spampinato, J. A. Helpert, J. H. Jensen, et L. Bonilha. 2014. “Diffusional Kurtosis Imaging Reveals a Distinctive Pattern of Microstructural Alterations in Idiopathic Generalized Epilepsy.” *Acta Neurologica Scandinavica* 130 (3): 148–55. doi:10.1111/ane.12257.
- Leuze, Christoph W U, Alfred Anwander, Pierre Louis Bazin, Bibek Dhital, Carsten Stüber, Katja Reimann, Stefan Geyer, et Robert Turner. 2014. “Layer-Specific Intracortical Connectivity Revealed with Diffusion MRI.” *Cerebral Cortex* 24 (2): 328–39. doi:10.1093/cercor/bhs311.
- Lignani, Gabriele, Andrea Raimondi, Enrico Ferrea, Anna Rocchi, Francesco Paonessa, Fabrizia Cesca, Marta Orlando, et coll. 2013. “Epileptogenic Q555X SYN1 Mutant Triggers Imbalances in Release Dynamics et Short-Term Plasticity.” *Human Molecular Genetics* 22 (11): 2186–99. doi:10.1093/hmg/ddt071.

- Lu, Hanzhang, Jens H. Jensen, Anita Ramani, et Joseph A. Helpert. 2006. "Three-Dimensional Characterization of Non-Gaussian Water Diffusion in Humans Using Diffusion Kurtosis Imaging." *NMR in Biomedicine* 19 (2): 236–47. doi:10.1002/nbm.1020.
- Lutti, Antoine, Frederic Dick, Martin I. Sereno, et Nikolaus Weiskopf. 2014. "Using High-Resolution Quantitative Mapping of R1 as an Index of Cortical Myelination." *NeuroImage* 93. Elsevier Inc.: 176–88. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.06.005.
- Maisog, José M., Erin R. Einbinder, D. Lynn Flowers, Peter E. Turkeltaub, and Guinevere F. Eden. 2008. "A Meta-Analysis of Functional Neuroimaging Studies of Dyslexia." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1145: 237–59. doi:10.1196/annals.1416.024.
- Mangeat, G, S T Govindarajan, C Mainero, et J Cohen-Adad. 2015. "Multivariate Combination of Magnetization Transfer, T2\* at B0 Orientation to Study the Myelo-Architecture of the in Vivo Human Cortex." *NeuroImage* 119: 89–102. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.033.
- Manjón, José V., et Pierrick Coupé. 2016. "volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System." *Frontiers in Neuroinformatics* 10 (July): 30. doi:10.3389/fninf.2016.00030.
- Manjón, José V, Pierrick Coupé, et Antonio Buades. 2015. "MRI Noise Estimation et Denoising Using Non-Local PCA." *Medical Image Analysis* 22 (1): 35–47. doi:10.1016/j.media.2015.01.004.
- Manjón, José V, Pierrick Coupé, Luis Concha, Antonio Buades, D Louis Collins, et Montserrat Robles. 2013. "Diffusion Weighted Image Denoising Using Overcomplete Local PCA." *PloS One* 8 (9). Public Library of Science: e73021. doi:10.1371/journal.pone.0073021.
- Manjón, José V, Pierrick Coupé, Luis Martí-Bonmatí, D Louis Collins, et Montserrat Robles. 2010. "Adaptive Non-Local Means Denoising of MR Images with Spatially Varying Noise Levels." *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMIR* 31 (1): 192–203. doi:10.1002/jmri.22003.
- McNab, Jennifer A., Saad Jbabdi, Sean C L Deoni, Gwenaëlle Douaud, Timothy E J Behrens, et Karla L. Miller. 2009. "High Resolution Diffusion-Weighted Imaging in Fixed Human Brain Using Diffusion-Weighted Steady State Free Precession." *NeuroImage* 46 (3). Elsevier Inc.: 775–85. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.01.008.
- McNab, Jennifer A., Jonathan R. Polimeni, Ruopeng Wang, Jean C. Augustinack, Kyoko Fujimoto, Allison Stevens, Thomas Janssens, et al. 2013. "Surface Based Analysis of Diffusion Orientation for Identifying Architectonic Domains in the in Vivo Human Cortex." *NeuroImage* 69. Elsevier Inc.: 87–100. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.11.065.
- Miller, Karla L., Charlotte J. Stagg, Gwenaëlle Douaud, Saad Jbabdi, Stephen M. Smith, Timothy E J Behrens, Mark Jenkinson, et coll. 2011. "Diffusion Imaging of Whole, Post-Mortem Human Brains on a Clinical MRI Scanner." *NeuroImage* 57 (1). Elsevier Inc.: 167–81. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.03.070.
- Mueller, B A, K O Lim, L Hemmy, et J Camchong. 2015. "Diffusion MRI at Its Role in Neuropsychology." *Neuropsychol Rev.* doi:10.1007/s11065-015-9291-z.
- Neil Gelman, 1 James R. Ewing, 1 Jay M. Gorell, 1\* Eric M. Spickler, 2, et Enez G. Solomon1, Vesa Kiviniemi, Jukka Jauhainen, Osmo Tervonen, Eija Pääkkö, Jarkko Oikarinen, et coll. 2013. "Interregional Variation of Longitudinal Relaxation Rates in Human Brain at 3.0 T: Relation to Estimated Iron et Water Contents." *NeuroImage* 44 (1): 137–41. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.09.037.
- Nguyen, Dang Khoa, Isabelle Rouleau, G Senechal, Ana Inés Ansaldó, Micheline Gravel, Fabio Benfenati, Patrick Cossette, et coll. 2015. "X-Linked Focal Epilepsy with Reflex Bathing Seizures: Characterization of a Distinct Epileptic Syndrome." *Epilepsia* 56 (7): 1098–1108. doi:10.1111/epi.13042.
- Opris, Ioan, et Manuel F. Casanova. 2014. "Prefrontal Cortical Minicolumn: From Executive Control to Disrupted Cognitive Processing." *Brain* 137 (7): 1863–75. doi:10.1093/brain/awt359.
- Pagnamenta, Alistair T., Elena Bacchelli, Maretha V. De Jonge, Ghazala Mirza, Thomas S. Scerri, Fiorella Minopoli, Andreas Chiocchetti, et coll. 2010. "Characterization of a Family with Rare Deletions in CNTNAP5 et DOCK4 Suggests Novel Risk Loci for Autism et Dyslexia." *Biological Psychiatry* 68 (4). Elsevier Inc.: 320–28. doi:10.1016/j.biopsych.2010.02.002.
- Panagiotaki, E, T Schneider, B Siow, M G Hall, M F Lythgoe, et D C Alexander. 2012. "Compartment Models of the Diffusion MR Signal in Brain White Matter: A Taxonomy at Comparison." *NeuroImage* 59 (3): 2241–54. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.081.
- Perrone, Daniele, Jan Aelterman, Aleksandra Pizurica, Ben Jeurissen, Wilfried Philips, et Alexander Leemans. 2015. "The Effect of Gibbs Ringing Artifacts on Measures Derived from Diffusion MRI." *NeuroImage* 120: 441–55. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.06.068.
- Price, Cathy J. 2012. "A Review and Synthesis of the First 20years of PET and fMRI Studies of Heard Speech, Spoken Language and Reading." *NeuroImage* 62 (2): 816–47. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.04.062.
- Rapin, Isabelle, et Roberto F. Tuchman. 2008. "Autism: Definition, Neurobiology, Screening, Diagnosis." *Pediatric Clinics of North America* 55 (5). Elsevier Ltd: 1129–46. doi:10.1016/j.pcl.2008.07.005.
- Richardson, a J, et M a Ross. 2000. "Fatty Acid Metabolism in Neurodevelopmental Disorder: A New Perspective on Associations between Attention-Deficit/hyperactivity Disorder, Dyslexia, Dyspraxia at the Autistic Spectrum." *Prostaglandins, Leukotrienes, at Essential Fatty Acids* 63 (1–2): 1–9. doi:10.1054/plef.2000.0184.
- Richlan, Fabio, Martin Kronbichler, and Heinz Wimmer. 2009. "Functional Abnormalities in the Dyslexic Brain: A Quantitative Meta-Analysis of Neuroimaging Studies." *Human Brain Mapping* 30 (10). Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company: 3299–3308. doi:10.1002/hbm.20752.

- Richlan, Fabio, Martin Kronbichler, and Heinz Wimmer. 2011. "Meta-Analyzing Brain Dysfunctions in Dyslexic Children and Adults." *NeuroImage* 56 (3): 1735–42. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.040.
- Rimrod, S.L., A.M. Clements-Stephens, K.R. Pugh, S.M. Courtney, P. Gaur, J.J. Pekar, and L.E. Cutting. 2009. "Functional MRI of Sentence Comprehension in Children with Dyslexia: Beyond Word Recognition." *Cerebral Cortex* 19 (2). Oxford University Press: 402–13. doi:10.1093/cercor/bhn092.
- Schachter, Steven C, Albert M Galaburda, et Bernard J Ransil. 1993. "A History of Dyslexia in Patients with Epilepsy: Clinical Associations." *Journal of Epilepsy* 6 (4): 267–71. doi:10.1016/0896-6974(93)90012-Y.
- Seehaus, Arne, Alard Roebroeck, Matteo Bastiani, Lúcia Fonseca, Hansjürgen Bratzke, Nicolás Lori, Anna Vilanova, Rainer Goebel, et Ralf Galuske. 2015. "Histological Validation of High-Resolution DTI in Human Post Mortem Tissue." *Frontiers in Neuroanatomy* 9 (July): 98. doi:10.3389/fnana.2015.00098.
- Sénéchal, Geneviève. 2001. "Rôle de La Neuropsychologie Dans Les Études Génétiques : Caractérisation Détaillée D'une Famille Multiplexe Avec Épilepsie et Troubles D'apprentissage." *Thèse de Doctorat En Psychologie*.
- Shaywitz, Sally E., et Bennett A. Shaywitz. 2005. "Dyslexia (Specific Reading Disability)." *Biological Psychiatry* 57 (11): 1301–9. doi:10.1016/j.biopsych.2005.01.043.
- Shaywitz, S E, B a Shaywitz. 2008. "Paying Attention to Reading: The Neurobiology of Reading and Dyslexia." *Development and Psychopathology* 20 (4). 1329–49. doi:10.1017/S0954579408000631.
- Shepherd, Timothy M., E. Özarslan, A. T. Yachnis, M. A. King, et S. J. Blackband. 2007. "Diffusion Tensor Microscopy Indicates the Cytoarchitectural Basis for Diffusion Anisotropy in the Human Hippocampus." *American Journal of Neuroradiology* 28 (5): 958–64.
- Smith, Stephen M. 2002. "Fast Robust Automated Brain Extraction." *Human Brain Mapping* 17 (3): 143–55. doi:10.1002/hbm.10062.
- Smith, Stephen M., Mark Jenkinson, Mark W. Woolrich, Christian F. Beckmann, Timothy E J Behrens, Heidi Johansen-Berg, Peter R. Bannister, et al. 2004. "Advances in Functional et Structural MR Image Analysis et Implementation as FSL." *NeuroImage* 23 (SUPPL. 1): 208–19. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.051.
- St-Jean, Samuel, Pierrick Coupé, et Maxime Descoteaux. 2016. "Non Local Spatial at Angular Matching: Enabling Higher Spatial Resolution Diffusion MRI Datasets through Adaptive Denoising." *Medical Image Analysis* 32: 115–30. doi:10.1016/j.media.2016.02.010.
- Stejskal, Edward O, at John E Tanner. 1965. "Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient." *The Journal of Chemical Physics* 42 (1). AIP Publishing: 288–92.
- Steven, Andrew J., Jiachen Zhuo, et Elias R. Melhem. 2014. "Diffusion Kurtosis Imaging: An Emerging Technique for Evaluating the Microstructural Environment of the Brain." *American Journal of Roentgenology* 202 (1): 26–33. doi:10.2214/AJR.13.11365.
- Stüber, Carsten, Markus Morawski, Andreas Schäfer, Christian Labadie, Miriam Wähnert, Christoph Leuze, Markus Streicher, et al. 2014. "Myelin at Iron Concentration in the Human Brain: A Quantitative Study of MRI Contrast." *NeuroImage* 93 (P1). Elsevier Inc.: 95–106. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.02.026.
- Truong, Trong Kha, Arnaud Guidon, et Allen W. Song. 2014. "Cortical Depth Dependence of the Diffusion Anisotropy in the Human Cortical Gray Matter in Vivo." *PLoS ONE* 9 (3). doi:10.1371/journal.pone.0091424.
- Tuchman, Roberto, Solomon L. Moshé, et Isabelle Rapin. 2009. "Convulsing toward the Pathophysiology of Autism." *Brain et Development* 31 (2): 95–103. doi:10.1016/j.braindev.2008.09.009.
- Tuchman, Roberto, et Isabelle Rapin. 2002. "Epilepsy in Autism." *Lancet Neurology* 1 (6): 352–58. doi:10.1016/S1474-4422(02)00160-6.
- Tustison, Nicholas J., Brian B. Avants, Philip A. Cook, Yuanjie Zheng, Alexander Egan, Paul A. Yushkevich, et James C. Gee. 2010. "N4ITK: Improved N3 Bias Correction." *IEEE Transactions on Medical Imaging* 29 (6): 1310–20. doi:10.1109/TMI.2010.2046908.
- Van Essen, David C., Matthew F. Glasser, Donna L. Dierker, John Harwell, et Timothy Coalson. 2012. "Parcellations et Hemispheric Asymmetries of Human Cerebral Cortex Analyzed on Surface-Based Atlases." *Cerebral Cortex* 22 (10): 2241–62. doi:10.1093/cercor/bhr291.
- Veraart, Jelle, Els Fieremans, Ileana O. Jelescu, Florian Knoll, et Dmitry S. Novikov. 2015. "Gibbs Ringing in Diffusion MRI." *Magnetic Resonance in Medicine* 0. doi:10.1002/mrm.25866.
- Veraart, Jelle, Els Fieremans, et Dmitry S. Novikov. 2015. "Diffusion MRI Noise Mapping Using Random Matrix Theory." *Magnetic Resonance in Medicine* 0: n/a-n/a. doi:10.1002/mrm.26059.
- Veraart, Jelle, Dmitry S. Novikov, Daan Christiaens, Benjamin Ades-aron, Jan Sijbers, et Els Fieremans. 2016. "Denoising of Diffusion MRI Using Random Matrix Theory." *NeuroImage*. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.08.016.
- Veraart, Jelle, Dirk H J Poot, Wim Van Hecke, Ines Blockx, Annemie Van der Linden, Marleen Verhoye, et Jan Sijbers. 2011. "More Accurate Estimation of Diffusion Tensor Parameters Using Diffusion Kurtosis Imaging." *Magnetic Resonance in Medicine* 65 (1): 138–45. doi:10.1002/mrm.22603.
- Veraart, Jelle, Jan Sijbers, Stefan Sunaert, Alexander Leemans, et Ben Jeurissen. 2013. "Weighted Linear Least Squares Estimation of Diffusion MRI Parameters: Strengths, Limitations, at Pitfalls." *NeuroImage* 81. Elsevier Inc.: 335–46. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.028.
- Winkler, Anderson M., Gerard R. Ridgway, Matthew A. Webster, Stephen M. Smith, et Thomas E. Nichols. 2014. "Permutation Inference for the General Linear Model." *NeuroImage* 92. The Authors: 381–97. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.01.060.

- Winkler, Anderson M., Matthew A. Webster, Jonathan C. Brooks, Irene Tracey, Stephen M. Smith, et Thomas E. Nichols. 2016. "Non-Parametric Combination at Related Permutation Tests for Neuroimaging." *Human Brain Mapping* 37 (4): 1486–1511. doi:10.1002/hbm.23115.
- Winston, Gavin P. 2015. "The Potential Role of Novel Diffusion Imaging Techniques in the Understanding at Treatment of Epilepsy." *Quantitative Imaging in Medicine et Surgery* 5 (2): 279–87. doi:10.3978/j.issn.2223-4292.2015.02.03.
- Winston, Gavin P, Caroline Micallef, Mark R Symms, Daniel C Alexander, John S Duncan, et Hui Zhang. 2014. "Advanced Diffusion Imaging Sequences Could Aid Assessing Patients with Focal Cortical Dysplasia at Epilepsy." *Epilepsy Research* 108 (2): 336–39. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.11.004.
- Yamada, Haruyasu, Osamu Abe, Takashi Shizukuishi, Junko Kikuta, Takahiro Shinozaki, Ko Dezawa, Akira Nagano, Masayuki Matsuda, Hiroki Haradome, et Yoshiki Imamura. 2014. "Efficacy of Distortion Correction on Diffusion Imaging: Comparison of FSL Eddy et Eddy-Correct Using 30 et 60 Directions Diffusion Encoding." *PLoS ONE* 9 (11). doi:10.1371/journal.pone.0112411.
- Yan, Xu, Minxiong Zhou, Lingfang Ying, Dazhi Yin, Mingxia Fan, Guang Yang, Yongdi Zhou, Fan Song, et Dongrong Xu. 2013. "Evaluation of Optimized B-Value Sampling Schemas for Diffusion Kurtosis Imaging with an Application to Stroke Patient Data." *Computerized Medical Imaging at Graphics* 37 (4). Elsevier Ltd: 272–80. doi:10.1016/j.compmedimag.2013.04.007.
- Yang, Alicia W., Jens H. Jensen, Caixia C. Hu, Ali Tabesh, Maria F. Falangola, et Joseph A. Helpert. 2013. "Effect of Cerebral Spinal Fluid Suppression for Diffusional Kurtosis Imaging." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 37 (2): 365–71. doi:10.1002/jmri.23840.
- Zhang, H, T Schneider, C A Wheeler-Kingshott, et D C Alexander. 2012. "NODDI: Practical in Vivo Neurite Orientation Dispersion at Density Imaging of the Human Brain." *Neuroimage* 61 (4): 1000–1016. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.03.072.

## Annexe I - Détails techniques du protocole d'imagerie

**3D T1 sagittale** : Séquence écho de gradient avec inversion-récupération. TR = 8.1 ms, TE = 3.7 ms, TI = 1000 ms, résolution spatiale de 1 mm isotrope, champ de vue de 240 x 240 x 170 mm, bande passante de 191.4 Hz/pixel, facteur d'accélération SENSE de 2. Temps d'acquisition de 5 min 56 sec.

**3D T2 sagittale** : Séquence *turbo spin-echo* avec angles variables. TR = 2500 ms, TE = 242 ms, résolution spatiale de 1 mm isotrope, champ de vue de 240 x 240 x 170 mm, bande passante de 934.8 Hz/pixel, facteur d'accélération SENSE de 4 (2x2). Temps d'acquisition de 5 min 17sec.

**Diffusion axiale** : Séquence *single-shot spin-echo* EPI. TR = 8500 ms, TE = 78 ms, résolution spatiale de 2 mm isotrope, champ de vue de 224 x 224 x 130 mm, bande passante de 2744.0 Hz, facteur d'accélération SENSE de 2. Acquisition de type « multi-shell » intercalée avec 8 directions pour une valeur de  $b = 300 \text{ mm}^2/\text{s}$ , 32 directions pour une valeur de  $b = 1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ , 60 directions pour une valeur de  $b$  de  $2000 \text{ mm}^2/\text{s}$  et 6 acquisition  $b = 0$  intercalées. Temps d'acquisition de 16 min 35sec. Une image de référence avec direction d'encodage de phase inversée est également acquise pour la correction des distorsions EPI.

**Imagerie fonctionnelle au repos axiale** : Séquence *single-shot gradient-echo* EPI. TR = 2000 ms, TE = 30 ms, résolution spatiale de 3 mm isotrope, champ de vue de 240 x 240 x 129 mm, bande passante de 2505.1 Hz, facteur d'accélération SENSE de 2. 250 volumes acquis pour une durée totale de 8 min 26sec. Une image de référence avec direction d'encodage de phase inversée est également acquise pour la correction des distorsions EPI.

**3D multi-contraste sagittale** : Séquence écho de gradient avec angle de nutation variable. TR = 31 ms, TE = 2.3, 4.6, 6.9, 9.2, 11.5, 13.8, 16.1, 18.4, 20.7, 23, 25.3 et 27.6 ms, résolution spatiale de 1 mm isotrope, champ de vue de 240 x 240 x 170 mm, bande passante de 517 Hz/pixel, facteur d'accélération SENSE de 4 (2x2), angles de nutation de 6 et 34 degrés. Temps d'acquisition 8 min 18 sec.

