

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2023

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 23 octobre 2023 à Poitiers
par **Monsieur Charles Leclerc**

Segmentation automatisée des lésions de sclérose en plaques par intelligence artificielle en imagerie par résonance magnétique à 7 Tesla

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN

Membres :

Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN
Monsieur le Docteur Mathieu NAUDIN
Madame le Docteur Imane M'RABET
Monsieur le Docteur Philippe BEYSSEN
Monsieur le Docteur Nikolaos EFTHYMIADIS

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN

RÉSUMÉ ET MOTS CLÉS

Résumé :

L'imagerie par résonance magnétique contribue au diagnostic et au suivi de la sclérose en plaques avec plus de précision à 7 Tesla. Le radiologue peut évaluer les lésions visuellement ou manuellement, ce qui s'avère subjectif et fastidieux. Des méthodes de segmentation automatique sont disponibles mais peu applicables à 7 Tesla. Nous proposons l'utilisation de deux réseaux de neurones convolutifs de type U-Net et MPU-Net++ afin de comparer les segmentations automatiques et manuelles. Notre échantillon comporte 46 patients, 34 attribués à la population d'entraînement et 12 à la population de validation. Le Dice score a été utilisé pour évaluer la similarité des segmentations avec une moyenne de 0,4533 pour le U-Net et de 0,4525 pour MPU-Net++. Le U-Net montre un apprentissage plus rapide et stable avec moins d'erreurs mais après évaluation, le MPU-Net++ semble rester meilleur pour une IA de pré-segmentation. Ces résultats sont une première étape vers l'aide aux praticiens qui gardent le monopole du diagnostic.

Mots clés :

Sclérose en plaques, IRM à ultra haut champ, Segmentation, Réseau de neurones convolutif.

Abstract :

Magnetic resonance imaging helps diagnose and monitor multiple sclerosis with greater precision at 7 Tesla. The radiologist can assess the lesions visually or manually, which is subjective and tedious. Automatic segmentation methods are available but not very applicable to 7 Tesla. We propose the use of two convolutional neural networks such as U-Net and MPU-Net++ in order to compare automatic and manual segmentations. Our sample includes 46 patients, 34 assigned to the training population and 12 to the validation population. The Dice score was used to evaluate the similarity of the segmentations with an average of 0.4533 for the U-Net and 0.4525 for MPU-Net++. The U-Net shows faster and more stable learning with fewer errors but after evaluation, the MPU-Net++ seems to remain better for pre-segmentation AI. These results are a first step towards helping practitioners who maintain the monopoly on diagnosis.

Keywords :

Multiple sclerosis, Ultra-high-field MRI, Segmentation, Convolutional Neural Network.



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2023

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 23 octobre 2023 à Poitiers
par **Monsieur Charles Leclerc**

Segmentation automatisée des lésions de sclérose en plaques par intelligence artificielle en imagerie par résonance magnétique à 7 Tesla

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN

Membres :

Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN
Monsieur le Docteur Mathieu NAUDIN
Madame le Docteur Imane M'RABET
Monsieur le Docteur Philippe BEYSEN
Monsieur le Docteur Nikolaos EFTHYMIADIS

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

SECTION MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2nd cycle**
- DAHOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- ORIOU Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesseur L.AS et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGORD Philippe, neurochirurgie
- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesseur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kévin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVARD Camille, cancérologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (*absente jusqu'au 29/12/2023*)
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2nd cycle**
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénéréologie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale

- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023) – renouvellement 3 ans demandé – en cours
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice

- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique (**retraite au 01/12/2023**)
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAUDT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN, président du jury et directeur de thèse,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury et d'avoir dirigé ma thèse. Je vous remercie d'avoir encadré mon travail et plus largement mon internat avec bienveillance. Vous avez toute ma reconnaissance pour le soutien que vous m'apportez.

A Messieurs le Docteur Mathieu NAUDIN et Pierre FAYOLLE,

Je vous remercie pour votre disponibilité et vos réponses à mes interrogations. Vous m'avez beaucoup appris sur l'intelligence artificielle et mon travail en ressort grandi. Votre bonne humeur est une qualité que chacun apprécie.

A Madame le Docteur Carole GUILLEVIN,

Je vous remercie pour le temps que vous avez accordé à la relecture de ma thèse. Vos remarques sont toujours constructives et ont permis de la bonifier.

A Madame le Docteur Imane M'RABET,

Je te remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Ce projet est l'aboutissement de nos discussions depuis le jeudi où tu m'as demandé de présenter cet article sur le deep learning en parallèle de ta thèse. Travailler avec toi est toujours un plaisir en particulier en imagerie de la femme où tu m'as fait progresser.

A Monsieur le Docteur Philippe BEYSSEN,

Je te remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Depuis le jour où tu nous as accueilli dans le service, je t'ai toujours vu faire preuve d'une rare intégrité qui t'honore et permet aux internes un parcours plus équitable. Je te suis aussi reconnaissant pour tout ce que tu m'as appris en ORL.

A Monsieur le Docteur Nikolaos EFTHYMIADIS,

Je te remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Les vacances avec toi depuis ma première année m'ont fait découvrir la neuroradiologie où tu partages tes connaissances avec la sympathie qui te caractérise.

Aux personnes avec qui j'ai travaillé,

Je remercie tout le personnel du CHU de Poitiers qui m'a aidé, en particulier tous les chefs qui m'ont permis de progresser et gagner en autonomie avec patience et bienveillance. L'ambiance du service est une chance qu'il faut savoir apprécier.

Je remercie tout le personnel du CH de Royan où j'ai fait mes premiers pas en radiologie, en particulier Monsieur le Docteur RASSCHAERT et Madame le Docteur BEN KADDOUR qui ont débuté ma formation avec pédagogie.

Je remercie tout le personnel du CH de Saintes où j'ai découvert la radiologie interventionnelle, en particulier Monsieur le Docteur LECOMTE pour son perfectionnisme au travail et Monsieur le Docteur NIVET pour les connaissances qu'il m'a apporté en imagerie cardiaque et thoracique.

Je remercie tout le personnel du CH d'Angoulême où j'ai beaucoup appris en imagerie de la femme, en particulier Messieurs les Docteurs LANDRAGIN, SIMONET, SZTARK, BOISSONOT, ET FOO-CHEUNG ainsi que Mesdames les Docteurs JOYES et HOSPITAL.

Je remercie tous mes co-internes pour leur gentillesse, leur aide et la joie qu'ils m'apportent, en particulier Marion, Mélina, Nora, Léo, Nicolas et Clément.

Je remercie tous les internes d'autres spécialités que j'ai pu rencontrer et qui ont enjolivé mon quotidien.

A ma famille,

Je vous remercie pour tout ce que vous faites. Votre soutien inconditionnel est une force qui me permet d'aller de l'avant. Sans vous rien n'aurait été possible. Vous êtes les personnes qui comptent le plus pour moi.

A mes amis,

Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté. Vous rencontrer a été une chance et a contribué à forger la personne que je suis. En particulier mes potes du terroir Damien et Joao, les gars de la clique, Damien, Thomas, Maxime, Cyril, Matthieu, Léo, Edris, Zack et le trio de Bordeaux, Margot, Anais et Claire.

Ce travail a été réalisé au sein de l'équipe DACTIM-MIS, LMA CNRS 7348. LabCom I3M (Pr GUILLEVIN) CHU & Université de Poitiers.

A mon père et à mon frère

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	11
I. INTRODUCTION.....	14
1. La sclérose en plaques (SEP).....	14
2. Les signes cliniques.....	15
3. Le diagnostic.....	16
4. Les traitements.....	17
5. L'intérêt de l'IRM dans la SEP.....	19
6. L'intérêt de l'IRM 7 Tesla dans la SEP.....	20
7. La segmentation manuelle dans la SEP.....	21
8. La segmentation par intelligence artificielle (IA).....	22
9. La segmentation par IA dans la SEP.....	24
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	25
1. Patients.....	25
2. Acquisition des IRM.....	25
3. Segmentation manuelle.....	26
4. Segmentation automatique.....	27
5. Analyse statistique.....	29
III. RÉSULTATS.....	30
1. Caractéristiques des patients.....	30
2. Segmentation manuelle.....	30
3. Segmentation automatique.....	31
IV. DISCUSSION.....	34
V. CONCLUSION.....	36
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	37
ANNEXES.....	44
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	47
RÉSUMÉ ET MOTS CLÉS.....	49
SERMENT.....	50

LISTE DES ABRÉVIATIONS

3D : Trois Dimensions

ADC : Apparent Diffusion Coefficient (coefficient de diffusion apparent)

ANN : Artificial Neural Network (réseau de neurones artificiel)

CIS : Clinically Isolated Syndrome (syndrome clinique isolé)

CNN : Convolutional Neural Network (réseau de neurones convolutif)

CNR : Contrast to Noise Ratio (rapport contraste sur bruit)

DICOM : Digital Imaging and COmmunications in Medicine (imagerie et communication numériques en médecine)

DIR : Double Inversion Recovery (double inversion récupération)

DWI : Diffusion Weighted Images (images pondérées en diffusion)

EDSS : Expanded Disability Status Scale (échelle de statut d'invalidité étendue)

FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery (atténuation des fluides par inversion récupération)

FP / FN : Faux Positif / Faux Négatif

g : gramme

I3M : Imagerie Métabolique Multi-noyaux Multi-organes

IA : Intelligence Artificielle

IFN- β : Interférons Bêta

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intra-Veineuse

J1 / J2 / J3 / J5 : Jour 1 / Jour 2 / Jour 3 / Jour 5

MICCAI BraTS : Medical Imaging Computing & Computer Assisted Intervention Brain Tumor Segmentation

MLAST : Multiple Sclerosis Lesion Analysis at Seven Tesla (analyse des lésions de sclérose en plaques à 7 Tesla)

mm : millimètre

MPU-Net : Minimally Parameterized U-Net (U-Net minimalement paramétré)

MP2RAGE : Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes

MPRAGE : Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echoes

OFSEP : Observatoire Français de la Sclérose En Plaques

PACS : Picture Archiving and Communication System (système d'archivage et de transmission d'images)

RIS : Radiologically Isolated Syndrome (syndrome radiologique isolé)

SE : Spin Echo (écho de spin)

SEP - RR/SP/PP : Sclérose En Plaques - Récurrente Rémittente / Secondairement Progressive / Primaire Progressive

SNC : Système Nerveux Central

SNR : Signal to Noise Ratio (rapport signal sur bruit)

Sp : Spécificité

SSL² : Self-Supervised Learning meets Semi-Supervised Learning (l'apprentissage auto-supervisé rencontre l'apprentissage semi-supervisé)

SWI : Susceptibility Weighted Imaging (imagerie de susceptibilité magnétique)

T : Tesla

T1 : Temps de relaxation longitudinale

T2 : Temps de relaxation transversale

UNETR : UNEt TRansformers

VP : Vrai positif

VPP : Valeur Prédicative Positive

I. INTRODUCTION

1 - La sclérose en plaques (SEP)

La sclérose en plaque, définie en 1868 par Jean-Martin Charcot [1], est une maladie auto-immune chronique atteignant la substance blanche du système nerveux central (SNC) qui peut toucher le cerveau, les nerfs optiques et la moelle épinière. Elle associe des phénomènes inflammatoires et neurodégénératifs caractérisés par des lésions focales appelées « plaques » à l'origine de deux phénomènes : les poussées et la progression du handicap neurologique. La substance blanche du système nerveux central est constituée d'axones et de tissus de soutien des cellules nerveuses, la névroglie, ayant pour rôle d'assurer la bonne conduction des messages nerveux. L'inflammation fait intervenir les cellules immunitaires qui s'attaquent à une protéine appelée myéline protégeant les neurones et facilitant la transmission de l'influx nerveux [2]. Cette destruction de la gaine de myéline à l'origine du bloc de conduction de l'information nerveuse s'appelle la démyélinisation et se fait en plusieurs étapes (Figure 1) [3] :

1. La démyélinisation primaire : légère atteinte de la gaine de myéline avec ralentissement de la propagation de l'influx nerveux provoquant des symptômes neurologiques typiquement retrouvés lors des poussées ;
2. La remyélinisation complète ou non : les oligodendrocytes, cellules du système nerveux, assurent la protection des neurones par la formation de la gaine de myéline expliquant une récupération clinique partielle ou totale suite à une poussée ;
3. La démyélinisation plus sévère : dégénérescence wallérienne avec perte axonale irréversible provoquant l'apparition de séquelles irréversibles responsables du handicap neurologique.

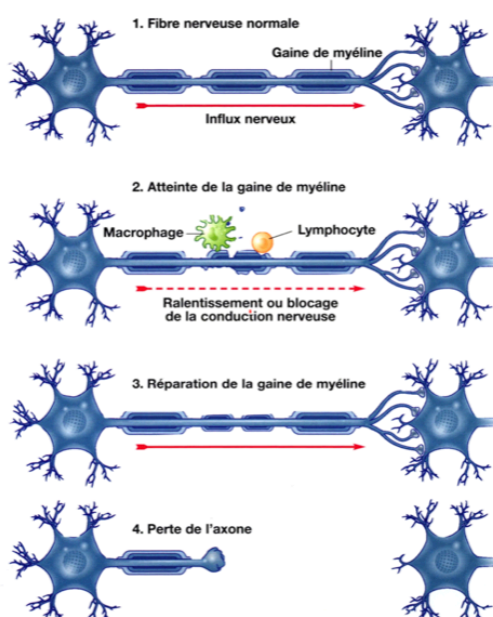


Figure 1 : Processus de démyélinisation [3]

2 - Les signes cliniques

Les manifestations cliniques sont diverses et varient d'un individu à l'autre selon l'atteinte de la maladie. Par ordre décroissant, on retrouve des perturbations sensitives, motrices, visuelles, troubles de l'équilibre et vertiges, troubles vésico-sphinctériens et sexuels, asthénie et troubles cognitifs [4].

La poussée de sclérose en plaques correspond à l'apparition, la réapparition ou l'aggravation de symptômes neurologiques, en dehors de tout épisode fébrile, sur plus de 24 heures et à distance d'au moins 1 mois d'une éventuelle dernière poussée.

Le handicap se mesure grâce à l'échelle EDSS (Expanded disability Status Scale) (Annexe 1) qui prend en compte les fonctions visuelle, du tronc cérébral, pyramidale, cérébelleuse, sensorielle, intestinale, vésicale, cérébrale ainsi que déambulatoire et varie de 0 pour un patient asymptomatique, à 10 pour un patient décédé des suites de sa sclérose en plaques. La sclérose en plaques représente la première cause de handicap non traumatique du sujet jeune avec un âge moyen de début de la maladie entre 20 et 40 ans. C'est une maladie fréquente dont la prévalence mondiale est de 151/100000 habitants tandis que la prévalence française est de 117/100000 habitants. Elle est plus répandue dans l'hémisphère Nord et chez les femmes (sexe ratio de 2/1 à 3/1 selon les formes) (Figure 2) [5].

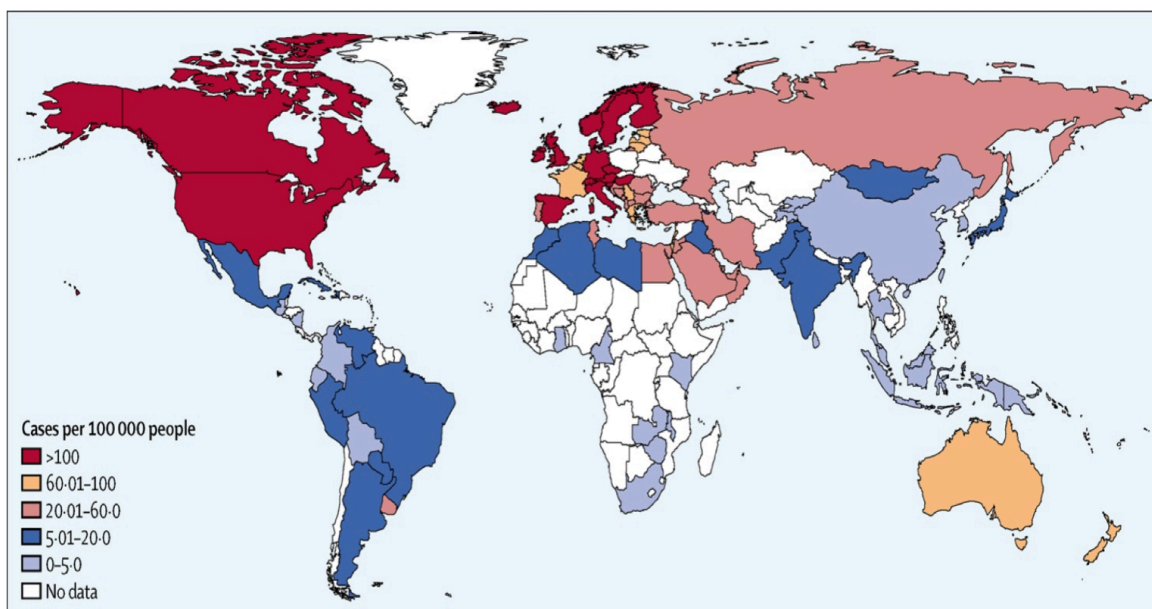


Figure 2 : Prévalence mondiale de la sclérose en plaques (Atlas of MS 2013, MS International Fed.)

3 - Le diagnostic

Le diagnostic de sclérose en plaques repose sur les critères de disséminations spatiale (DIS) et temporelle (DIT) de McDonald révisés en 2017 (Figure 3) [6].

La dissémination spatiale se diagnostique soit :

- cliniquement par deux symptômes, d'une même poussée ou non, ne pouvant s'expliquer par une seule lésion ;
- en imagerie par résonance magnétique (IRM) par l'atteinte de 2 des 4 zones typiques (péri-ventriculaire, corticale ou juxta-corticale, sous-tentorielle et médullaire).

La dissémination temporelle se diagnostique soit :

- cliniquement par 2 épisodes de poussées différentes ;
- en IRM par l'association de lésions récentes (rehaussées par le gadolinium) et anciennes (non rehaussées) sur le même examen ou l'apparition de nouvelles lésions sur un deuxième examen (généralement réalisé 3 à 6 mois après la première poussée) ;
- via la ponction lombaire de LCR présentant des bandes oligoclonales spécifiques (ne prouve pas la dissémination temporelle mais peut se substituer à ce critère pour des patients avec dissémination spatiale).

En bleu : critères de dissémination dans le temps (DIT)
En rouge : critères de dissémination dans l'espace (DIS)

Présentation clinique (SEP possible)		Données supplémentaires requises pour le diagnostic (SEP)
Attaques (poussées)	Lésions cliniques objectives	
2 ou plus	2 ou plus	Aucune, les données cliniques seules suffisent (éléments supplémentaires souhaitables, mais doivent être compatibles avec une SEP)
2 ou plus	1	DIS, démontrée par : >=1 lésion T2 dans au moins 2 de 4 régions typiques de la SEP du SNC (périventriculaire, juxtacorticale, infratentoriale, ou médullaire) - ou - Attaque clinique supplémentaire impliquant un site différent du CNS
1	2 ou plus	DIT, démontrée par : - Présence simultanée à tout moment de lésions asymptomatiques prenant le gadolinium et ne le prenant pas - ou - Nouvelle(s) lésion(s) T2 et/ou prenant le gadolinium dans une IRM de suivi, quel qu'en soit le moment par rapport à une IRM de départ - ou - Deuxième attaque clinique
1	1 (CIS: syndrome cliniquement isolé)	DIS, démontrée par : >=1 lésion T2 dans au moins 2 de 4 régions typiques de la SEP du SNC (périventriculaire, juxtacorticale, infratentoriale, ou médullaire) - ou - Deuxième attaque clinique impliquant un site différent du CNS ET DIT, démontrée par : - Présence simultanée à tout moment de lésions asymptomatiques prenant le gadolinium et ne le prenant pas - ou - Nouvelle(s) lésion(s) T2 et/ou prenant le gadolinium dans une IRM de suivi, quel qu'en soit le moment par rapport à une IRM de départ - ou - Deuxième attaque clinique
0 Progression neurologique insidieuse évoquant une SEP (PPMS: SEP primaire progressive)	0	DIT: Une année de progression de la maladie (déterminée rétrospectivement ou prospectivement) ET 2 ou 3 des critères suivants : - DIS cérébrale, démontrée par >=1 lésion T2 dans les régions caractéristiques de la SEP (périventriculaire, juxtacorticale, ou infratentoriale) - ou - DIS médullaire, sur la base de >=2 lésions T2 médullaires - or - LCR positif (démonstré par bandes oligoclonales et/ou index IgG élevé)

Figure 3 : Critères diagnostiques de McDonald 2017 [6]

Quatre formes cliniques de sclérose en plaques ont été décrites (Figure 4) [7,8] :

1. Le syndrome cliniquement isolé (CIS) qui est un épisode clinique avec symptomatologie focale ou multifocale reconnu comme la première présentation d'une pathologie démyélinisante pouvant être une sclérose en plaques sans remplir les critères de dissémination temporelle ;
2. La forme rémittente-récurrente (RR), avec ou sans séquelle, qui concerne 85% des patients au début et se traduit par des poussées symptomatiques entrecoupées de rémissions sans symptôme ;
3. La forme secondairement progressive (SP), avec ou sans poussée, qui concerne 50% des patients après 5 à 20 ans d'évolution de la maladie rémittente et se caractérise par l'installation d'un handicap neurologique progressif et irréversible ;
4. La forme progressive primaire (PP), avec ou sans poussée, qui concerne 15% des patients au début avec un handicap d'emblée progressif débutant généralement vers 40 ans.

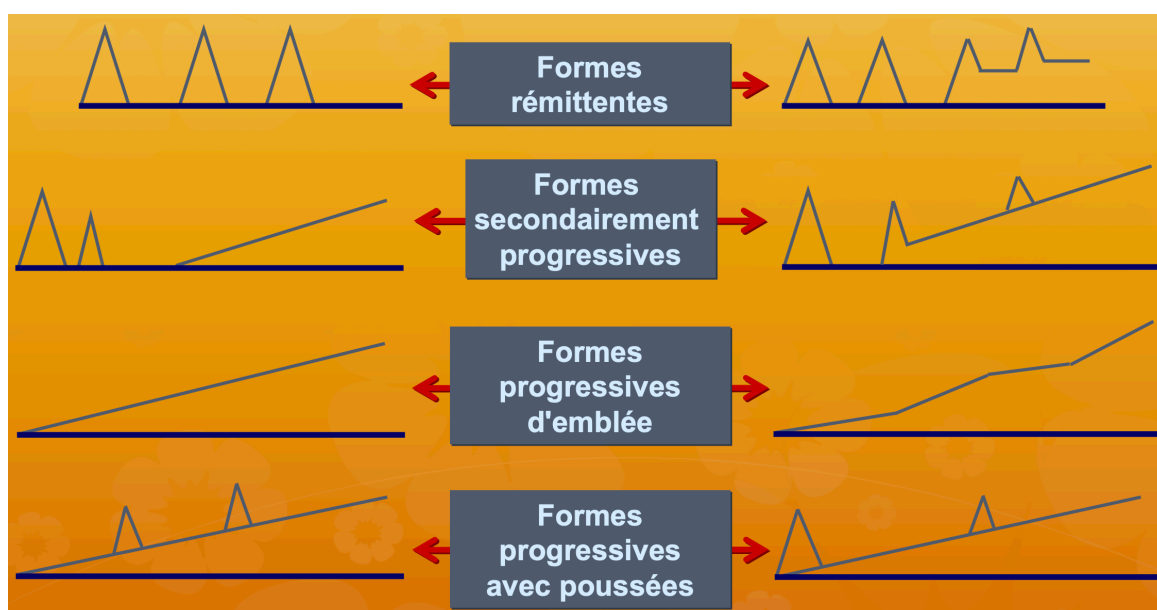


Figure 4 : Formes cliniques de sclérose en plaques [8]

4 - Les traitements

Le traitement des poussées repose sur l'utilisation de corticoïdes à forte dose sur une courte durée afin de réduire l'intensité et la durée de l'inflammation [9]. La molécule utilisée est le méthylprednisolone administrée par voie intra-veineuse (IV) en bolus de 1g (gramme) par jour sur 3 (J1-J2-J3) ou 5 jours (J1-J3-J5) (Annexe 2).

Le traitement de fond fait lui appel aux immunomodulateurs et immunosuppresseurs parmi lesquels les interférons bêta (IFN- β) et l'acétate de glatiramère sont définis comme les traitements de première ligne. Ils visent à ralentir la maladie en diminuant la fréquence et l'intensité des poussées afin de freiner la progression du handicap [10].

Actuellement, les traitements disponibles permettent de diminuer les poussées en contrôlant l'inflammation mais restent moins efficaces sur la progression du handicap neurologique. En cas d'échappement thérapeutique avec une réponse suboptimale du patient à son traitement de première ligne, une escalade thérapeutique est envisageable (Annexe 3) consistant à changer de traitement de première ligne ou passer à un traitement de deuxième ligne plus agressif avec potentiellement plus d'effets indésirables.

Le score de Rio [11] (Figure 5) sert à adapter les thérapeutiques selon sa valeur variant de 0 à 3, évaluée après un an de traitement de fond. On compte un point si :

- apparition d'une nouvelle poussée ;
- progression du handicap selon l'échelle EDSS avec augmentation d'au moins 1 point stable durant 6 mois ;
- plus de deux lésions actives en IRM définies comme l'apparition ou l'élargissement de lésions T2 rehaussées après injection de gadolinium.

Il en existe une version simplifiée, le score de Rio modifié [12] (Figure 5), qui se verra attribuer :

- un point en cas de poussée unique ;
- deux points à partir de la deuxième poussée ;
- un point si plus de 4 nouvelles lésions T2 sont visibles sur l'IRM.

Un score de Rio à 0 considère le patient comme répondeur au traitement, à 1 une évaluation clinique et IRM est préconisée à 6 mois, et à 2 ou 3 le patient est dit non répondeur.

Table 2 The Rio and Modified Rio Scores			
Rio Score		Modified Rio Score	
Criterion	Change over the first year	Criterion	Change over the first year
MRI criterion = 0	≤2 active* T2 lesions	MRI criterion = 0	≤4 (5)‡ new T2 lesions
MRI criterion = 1	>2 active T2 lesions	MRI criterion = 1	>4 (5)‡ new T2 lesions
Relapse criterion = 0	No relapses	Relapse criterion = 0	No relapses
Relapse criterion = 1	≥1 relapse	Relapse criterion = 1	1 relapse
		Relapse criterion = 2	≥2 relapses
EDSS criterion = 0	Increase in EDSS score of <1 point	Not included	Not included
EDSS criterion = 1	Increase in EDSS score of ≥1 point, sustained over at least 6 months		
Rio Score = MRI criterion + relapse criterion + EDSS criterion		Modified Rio Score = MRI criterion + relapse criterion	
*Active lesions defined as new or enlarging T2-weighted lesions plus gadolinium-enhancing lesions over the first year. ‡The cut-off of four lesions was in the validation set; the cut-off of five lesions was in the training set. Abbreviation: EDSS, Expanded Disability Status Scale.			

Figure 5 : Scores de Rio et de Rio modifié [11,12]

5 - L'intérêt de l'IRM dans la SEP

L'IRM a une place centrale dans le diagnostic selon les critères de McDonald et pour le suivi de la maladie avec le score de Rio (Figure 6) [13].

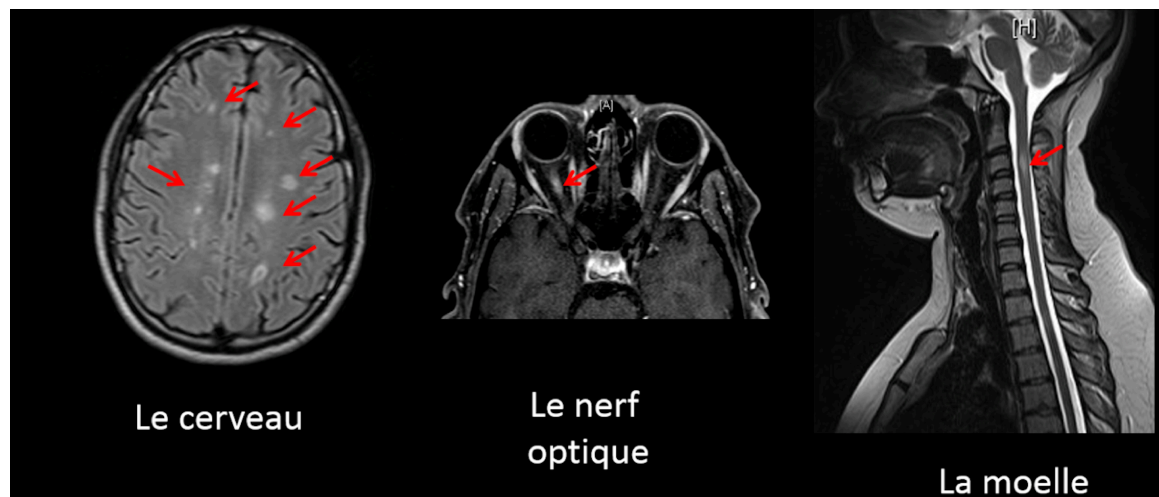


Figure 6 : Exemples d'atteintes de sclérose en plaques en IRM

Afin de savoir si la maladie est stable ou progresse, on recherche l'apparition ou l'augmentation en taille des plaques typiquement de forme ovoïde, de grand axe perpendiculaire à celui des ventricules latéraux, de taille généralement supérieure à 3mm, en hypersignal T2 FLAIR et hyposignal T1 [14]. En parallèle, l'injection de produit de contraste gadoliné peut mettre en évidence un rehaussement des lésions, qui seront en hypersignal T1 avec gadolinium, témoignant de l'activité de la maladie.

L'IRM permet également la caractérisation d'une nouvelle entité, le syndrome radiologique isolé (RIS) [15] défini par la découverte fortuite d'anomalies IRM en l'absence de signe clinique de sclérose en plaques. Ses lésions regroupent les critères suivants :

- elles intéressent la substance blanche ;
- sont de forme ovoïde, bien limitées, supérieures à 3mm ;
- en hypersignal T2 intense et homogène ;
- peuvent atteindre le corps calleux ;
- remplissent au moins 3 des 4 critères suivants : au moins 1 lésion rehaussée après injection de gadolinium ou 9 non rehaussées, au moins 3 péri-ventriculaires, au moins 1 juxta-corticale, au moins 1 infra-tentorielle.

Le protocole IRM OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose En Plaques) 2020 (Annexe 4) [16] a standardisé les examens en recommandant des séquences 3D T1, axiale DWI (Diffusion Weighted Images) avec ADC (Apparent Diffusion Coefficient), 3D T2 FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) et d'autres optionnelles parmi lesquelles une séquence 3D T1 après injection de

gadolinium pour rechercher des lésions actives à réaliser au début du suivi, en cas de poussée, à l'initiation d'un traitement de fond et six mois après. La séquence 3D T2 FLAIR met en évidence la neuro-inflammation tandis que la séquence 3D T1 permet de voir la neuro-dégénérescence. L'IRM est indiquée au début du suivi, en cas de poussée, à l'initiation d'un traitement de fond, six mois et un an après.

6 - L'intérêt de l'IRM 7 Tesla dans la SEP

Elle a contribué à de nombreuses avancées en neuroradiologie y compris pour la sclérose en plaques [17]. Les nouvelles techniques d'imagerie morphologique permettent de visualiser les lésions inflammatoires chroniques et d'évaluer leurs évolutions. Elle permet également de mesurer avec précision l'atrophie cérébrale, élément clé dans l'évaluation de la neuro-dégénérescence.

Depuis dix ans, les premières études d'IRM à ultra haut champ (7T) chez des patients atteints de sclérose en plaques ont apporté de nouvelles connaissances sur la détection et l'évolution des lésions de la pathologie associée. Ces études montrent que l'IRM 7T offre une augmentation substantielle du rapport signal/bruit (SNR) et du rapport contraste/bruit (CNR) [18]. L'imagerie 7T permet d'obtenir une définition anatomique inatteignable avec une intensité de champ plus faible, fournissant ainsi un outil fondamental pour l'exploration, in vivo, des mécanismes physiopathologiques de nombreux troubles neurologiques notamment dans le cadre de la SEP.

La principale conclusion des recherches menées jusqu'à présent dans ce domaine est qu'il est possible aujourd'hui, à partir des techniques avancées de l'imagerie ultra haut champ (structurelles et fonctionnelles), de visualiser les couches corticales et la structure fine des petits noyaux du cerveau humain avec un niveau de détail sans précédent.

Dans la SEP, les techniques d'IRM à ultra haut champ offrent un grand potentiel pour évaluer les lésions au niveau cortical (Figure 7) et le système vasculaire veineux dans les premiers stades du développement des lésions. En effet, des études ont montré que l'appréciation et l'évaluation, in vivo, de l'implication microvasculaire précoce dans les lésions est importante pour le diagnostic, le suivi de la progression des lésions et la détermination de l'efficacité thérapeutique. La détection plus élevée des lésions de la substance blanche [19] ainsi qu'une spécificité potentiellement plus élevée fournie par le signe de la veine centrale [20, 21] dans les lésions de la substance blanche pourraient avoir un impact significatif sur le diagnostic et le diagnostic différentiel de la SEP mais également faire la lumière sur les mécanismes de progression du handicap [22]. Les plaques corticales peu visibles à 1,5 et 3 Tesla du fait de leur plus petite taille, leur caractère moins inflammatoire et les possibles effets de volume partiel [23] sont jusqu'à deux fois plus nombreuses à 7 Tesla [24] et semblent permettre une meilleure prédiction de la progression

du handicap neurologique que les lésions de la substance blanche [25]. Par ailleurs, la visualisation de l'« Iron rim sign » sur la séquence SWI serait aussi spécifique et le reflet de lésions chroniques actives aidant à prédire l'évolution de la maladie [26].

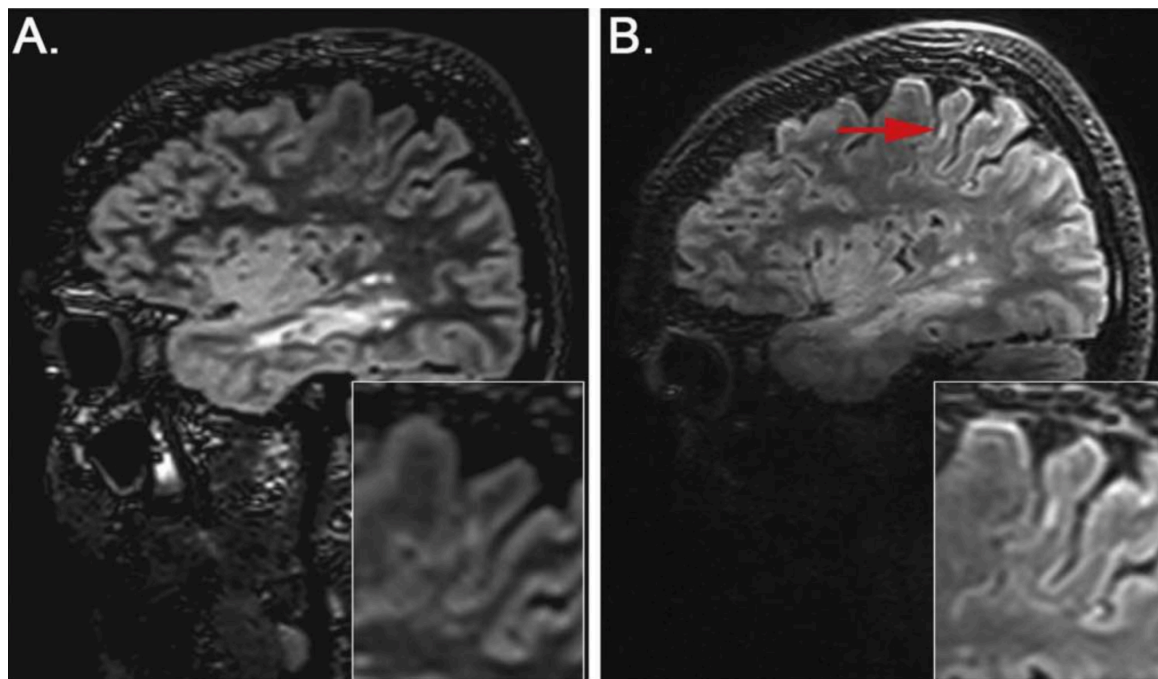


Figure 7 : Exemple de plaque corticale visible sur séquence DIR à 3 (A) et 7 Tesla (B) [3]

7 - La segmentation manuelle dans la SEP

Le suivi radiologique de la sclérose en plaques est réalisé par le radiologue en comparant l'IRM du jour à la précédente afin de rechercher une augmentation de la charge lésionnelle et le rehaussement de lésions actives. Ce suivi se fait visuellement ce qui est sujet aux variabilités inter et intra-observateur du fait de la subjectivité du praticien et il peut s'avérer compliqué de mettre en évidence une discrète progression surtout lorsque la charge lésionnelle est importante.

L'évaluation de la charge lésionnelle peut également être réalisée par une segmentation des plaques. La segmentation manuelle des lésions consiste à segmenter chaque plaque à main levée ce qui permet une analyse quantitative de la charge lésionnelle. Ce procédé est difficilement réalisable en pratique courante car trop chronophage nécessitant parfois plusieurs heures pour un patient.

8 - La segmentation par intelligence artificielle (IA)

Afin de remédier à ce problème de subjectivité et optimiser le temps du radiologue, il existe de nombreuses méthodes de segmentation semi-automatiques ou entièrement automatiques [27]. On les regroupe en quatre catégories dont une dédiée à la segmentation des lésions évolutives :

1. Reconnaissance des lésions : les lésions sont identifiées et segmentées en se basant sur les caractéristiques des signaux tandis que le reste de l'image n'est pas traité ;
2. Classification hiérarchique : répartit tous les points de l'image en « tissus sains » et « autre » puis les points de la classe « autre » sont classés en « lésion » ou « non-lésion » ;
3. Classification directe : contrairement à l'approche précédente, la classe « lésion » est introduite d'emblée dans la première répartition ;
4. Segmentation des lésions évolutives : ne s'intéresse qu'aux « changements » survenant sur une série temporelle d'images (au minimum deux images acquises à des dates différentes) et ne permet donc de reconnaître que les lésions évolutives.

Ces méthodes de segmentation automatique font appel à l'intelligence artificielle et plus précisément aux réseaux de neurones convolutifs (CNN) [28]. L'intelligence artificielle est un vaste domaine qui comprend l'apprentissage automatique (machine learning), l'apprentissage profond (deep learning) et les réseaux de neurones artificiels (ANN) dont les convolutifs (Figure 8) [29] que l'on peut caractériser de la manière suivante :

1. L'intelligence artificielle consiste à utiliser des algorithmes pour résoudre des problèmes en simulant certains traits de l'intelligence humaine comme le raisonnement ou l'apprentissage ;
2. L'apprentissage automatique, sous-classe de l'intelligence artificielle, vise à donner la capacité aux algorithmes à « apprendre » à partir de données afin de résoudre des tâches sans y être explicitement programmés ;
3. L'apprentissage profond, sous-catégorie de l'apprentissage automatique, fait intervenir les réseaux de neurones artificiels (artificial neural networks) afin de donner la capacité aux algorithmes à apprendre par eux-mêmes quelles sont les meilleures caractéristiques pour résoudre la tâche ;
4. Les réseaux de neurones artificiels sont représentés par des couches successives de neurones ou nœuds (nodes) reliés entre eux par des connexions ou poids. L'information passe par la couche d'entrée (input layer) puis les couches cachées (hidden layers) jusqu'à la couche de sortie (output layer) (Figure 9). L'écart entre le résultat obtenu et celui attendu est appelé le coût dont la réduction sera l'objectif de l'apprentissage du

réseau par rétropropagation du gradient de l'erreur qui modifie les connexions en fonction de leur participation à l'erreur ;

5. Les réseaux de neurones convolutifs, sous-type des réseaux de neurones artificiels, sont inspirés du cortex visuel et contiennent des couches de convolution (chevauchement), pooling (sous-échantillonnage), correction (fonction d'activation) et entièrement connectées (fully connected) (Figure 10) [30]. La convolution limite le nombre de connexions tout en conservant une forte corrélation spatiale, le pooling comprime l'information et accélère le calcul, la correction facilite l'extraction des caractéristiques complexes et la couche entièrement connectée combine les caractéristiques extraites afin de permettre une classification. Le but de ces réseaux est de chercher des caractéristiques approximatives qui se ressemblent dans deux images différentes plutôt que d'en faire une comparaison exhaustive image par image.

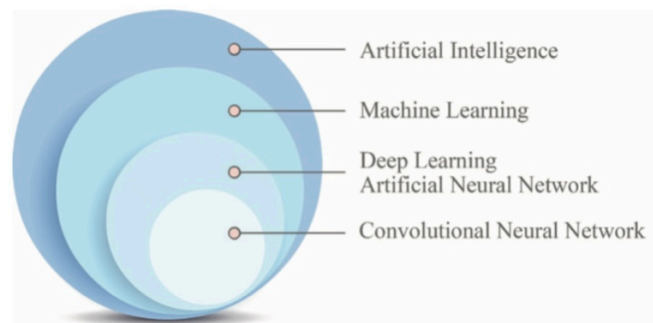


Figure 8 : Diagramme représentant la place des CNN dans l'IA [29]

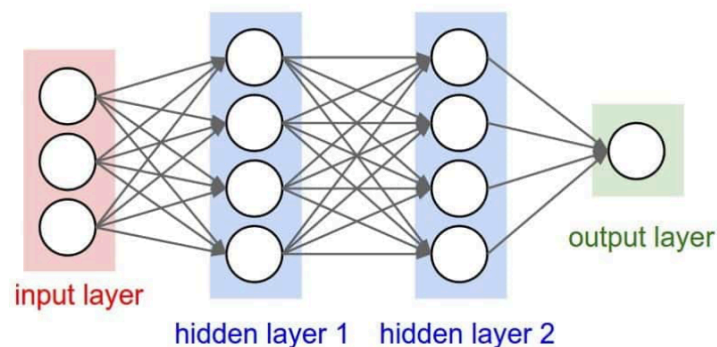


Figure 9 : Représentation d'un réseau de neurones artificiels [29]

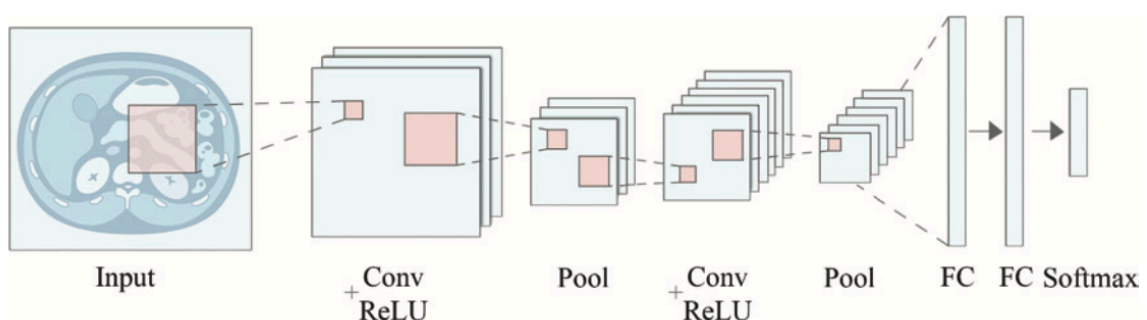


Figure 10 : Architecture d'un réseau de neurones convolutif [29]

9 - La segmentation par IA dans la SEP

L'IA peut intervenir à plusieurs étapes de la prise en charge de la sclérose en plaques [31]. Sur l'IRM initiale au moment du diagnostic, la segmentation automatique des plaques va quantifier objectivement la charge lésionnelle afin d'établir un état de base qui servira de référence durant le suivi. Dans cet objectif, certains algorithmes ont montré des performances proches du niveau humain pour [32, 33]. Durant le suivi, la segmentation/détection de nouvelles lésions apparues permet aux cliniciens d'évaluer l'évolution de la maladie et d'adapter le traitement selon le score de Rio [34, 35]. Pour finir, l'estimation automatisée de l'EDSS vise à identifier les patients à risque d'invalidité afin de surveiller la progression du handicap et choisir les thérapeutiques les plus adaptées. Elle permet de s'affranchir des variabilités inter et intra-évaluateur de l'EDSS [36] et ouvre la porte à l'estimation des états antérieurs et futurs du patient lorsqu'il n'est pas disponible. Cette estimation se base sur l'utilisation d'informations IRM liées à la neuro-dégénérescence (lésions neuronales, atrophie cérébrale) et à la neuro-inflammation (lésions démyélinisantes focales de la sclérose en plaques) [37, 38].

Bien qu'il existe de nombreuses études sur la segmentation des lésions de sclérose en plaques à haut champ magnétique, notre étude se base quant à elle sur des IRM acquises à 7 Tesla, sujet encore peu traité dans la littérature [39, 40]. En pratique, les algorithmes de segmentation à 1,5 et 3 Tesla s'avèrent souvent peu applicables à 7 Tesla étant donné le nombre limité de données annotées dû au caractère long et coûteux de l'annotation. Dans ce contexte, les algorithmes capables d'apprendre à partir de peu de données peuvent apporter des solutions.

L'objectif de notre étude est de comparer les performances de deux réseaux de neurones convolutifs permettant la segmentation automatique des lésions de sclérose en plaque avec la segmentation manuelle réalisée par un radiologue à l'étage encéphalique. Le premier réseau de type U-Net sert de référence dans le domaine et le second de type MPU-Net++ (minimally parameterized U-Net), développé par le laboratoire I3M (LabCom I3M), est capable d'apprendre à partir de peu de données. Notre travail s'inscrit dans la continuité de celui du Docteur M'Rabet Imane qui a montré les performances du réseau MPU-Net++ sur des IRM réalisées à 3 Tesla [41].

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

1 - Patients

Cinquante-huit patients ont été inclus rétrospectivement à partir de la base de données du PACS (Picture Archiving and Communication System) du CHU de Poitiers. Les patients étaient suivis dans le service de neurologie de l'établissement pour un diagnostic de sclérose en plaques. Ils représentent la population atteinte de sclérose en plaques parmi les 3000 premiers patients à avoir bénéficié d'une IRM 7 Tesla entre le 06/01/2020 et le 31/05/2022 au CHU de Poitiers.

Après analyse des données, 12 patients ont été exclus : 1 n'a pas eu de confirmation du diagnostic de sclérose en plaques, 8 n'ont pas eu de séquence T1 sans injection de gadolinium, 2 ont eu une séquence axiale au lieu d'une séquence 3D T2 FLAIR et 1 n'a pas eu de séquence T2 FLAIR.

Notre étude compte donc 46 participants répartis en 2 groupes : 34 attribués à la base d'entraînement du réseau et 12 pour la base de validation (Figure 11).

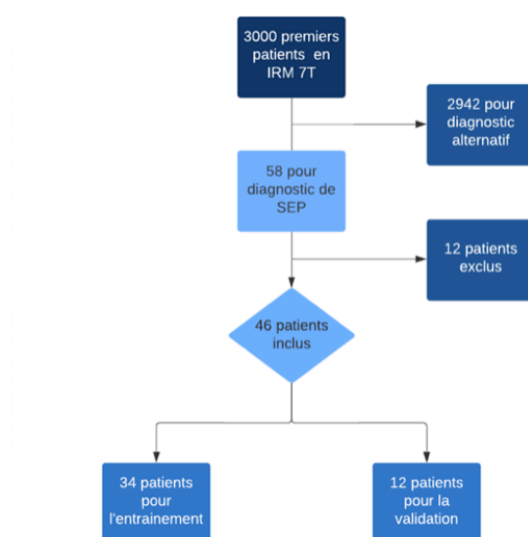


Figure 11 : Diagramme de flux des patients de l'étude

2 - Acquisition des IRM

Nos examens ont été réalisés sur une IRM 7 Tesla du service de radiologie du CHU de Poitiers (modèle MAGNETOM Terra, Siemens Healthcare) selon un protocole élargi se basant sur les critères OFSEP : T1 MPRAGE (3D T1 SE) avec injection de gadolinium si nécessaire, T2 dark fluid (3D T2 FLAIR à 7T), DIR

(Double Inversion Recovery), SWI (susceptibility-weighted imaging) et Resolve (diffusion).

La séquence T2 FLAIR étant la plus utilisée pour la segmentation des lésions de sclérose en plaques [39], notre travail se base sur la séquence T2 dark fluid qui est son équivalent à 7 Tesla. C'est la seule montrant la neuro-inflammation parmi les séquences recommandées par le protocole IRM OFSEP 2020, les autres étant optionnelles [16]. Ce choix permet la comparaison aux autres études utilisant majoritairement cette séquence.

3 - Segmentation manuelle

Les séquences T2 dark fluid des 46 patients ont été segmentées manuellement par un évaluateur (LECLERC CHARLES, interne en 4^e année de DES de radiologie) avec le logiciel 3D Slicer (Figure 12) [42] selon ce procédé :

1. Les examens ont été remis dans leur plan d'origine (rotate to volume plane) afin d'éviter les effets de volumes partiels durant la segmentation ;
2. Ensuite toutes les lésions évocatrices desclérose en plaques de la substance blanche (péri-ventriculaires, juxta-corticales et sous-tensorielles) ont été segmentées en excluant les autres causes d'hypersignaux T2 dark fluid [43] tels que les fins-linéaires péri-ventriculaires liés à une raréfaction de la substance blanche par filtration accrue de LCS fréquente chez le sujet sain, ainsi que les lésions de leucopathie vasculaire dégénérative liées à l'âge, l'hypertension artérielle et autres facteurs de risque cardiovasculaires [44] ;
3. Une vérification dans les 3 plans de l'espace a été réalisée afin de s'assurer de l'uniformité et éviter le cubisme des segmentations ;
4. Pour finir, les segmentations ont été exportées au format Nifti (nii.gz) afin de servir à l'apprentissage du réseau de neurones.

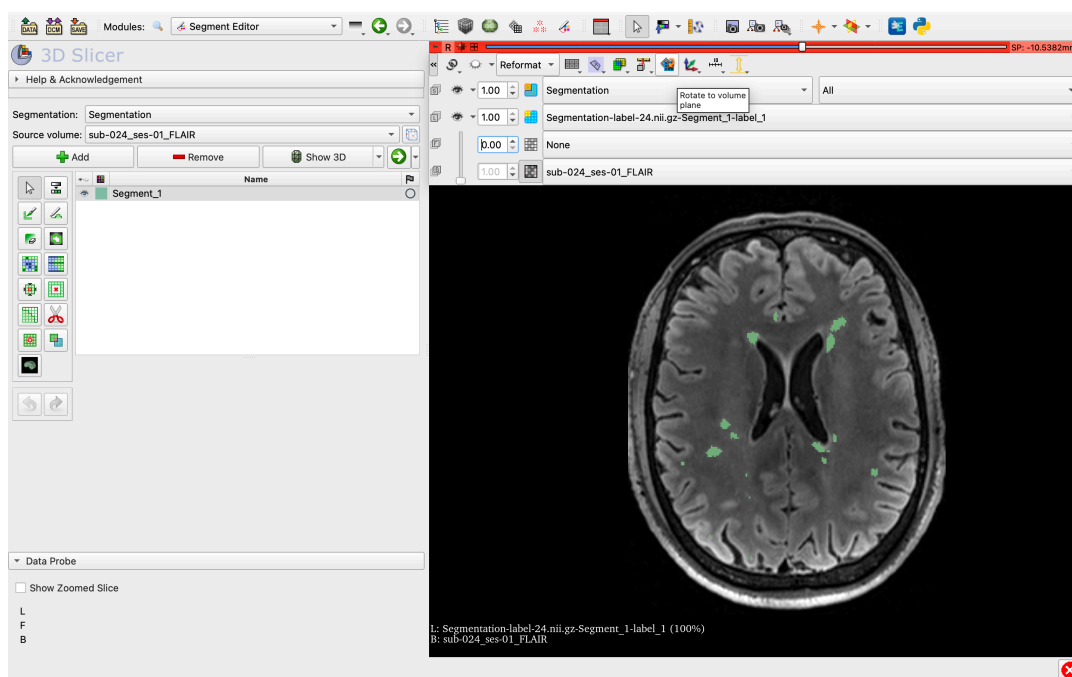


Figure 12 : Segmentation manuelle sur le logiciel 3D Slicer (sub-024)

4 - Segmentation automatique

Afin de rendre les données utilisables par le réseau, elles ont été adaptées selon les étapes suivantes :

1. Les IRM ont d'abord été anonymisées et exportées au format DICOM (digital imaging and communications in medicine) puis converties à l'aide de l'outil Dcm2niix au format NIFTI, nécessaire pour le traitement des images [45]. L'ensemble de ces traitements a été effectué via un langage de programmation appelé Python, adaptable à tout type d'utilisation grâce à des bibliothèques spécialisées, permettant notamment l'analyse d'images et contenant de nombreuses bibliothèques d'intelligence artificielle spécifiques à l'imagerie médicale [46] ;
2. Un algorithme de correction du champ de biais (N4 bias field correction) [47] a été appliqué afin de remédier à l'inhomogénéité du champ plus importante à 7 Tesla[48] ;
3. Les cerveaux ont ensuite été extraits des images par suppression du signal non cérébral (skull stripping) via l'algorithme HD-BET [49] ;
4. Une technique de normalisation des données (min-max normalization) bornant les valeurs dans l'intervalle $[0;1]$ a permis d'éliminer les valeurs aberrantes ;
5. Toutes les images ont été rééchantillonnées (resampling) avec des voxels isotropiques de 1mm de côté via la bibliothèque Pytorch [50] ;
6. Les cerveaux étant trop volumineux pour l'analyse, ils ont été divisés en patches 3D (cube de 64 pixels de coté) (Figure 13) ;
7. Le logiciel TorchIO medical imaging a servi à augmenter de manière artificielle les données de la base d'apprentissage (data augmentation) dans le but d'enrichir notre échantillon en nombre et en qualité en simulant la variabilité des données du monde réel [51].

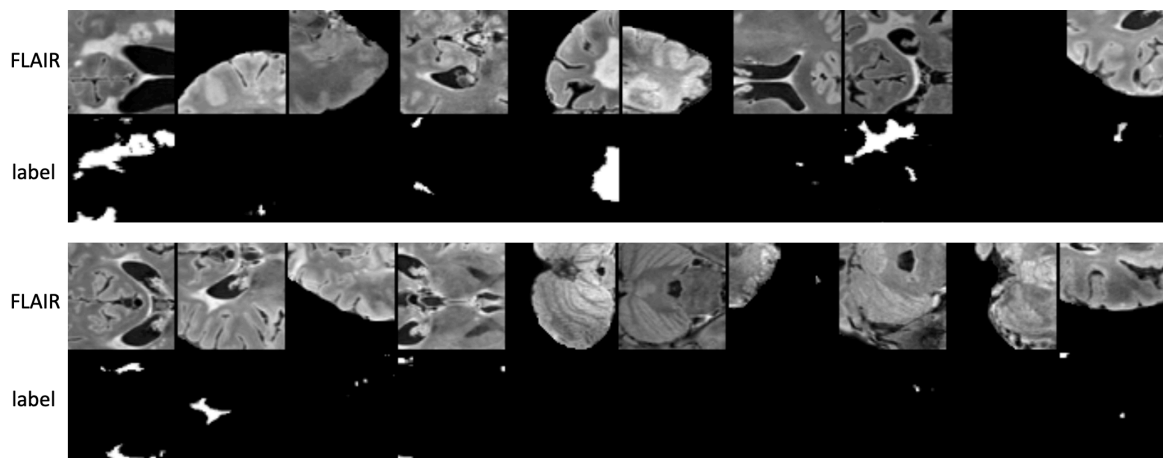


Figure 13 : Exemples de patches avec leur segmentation associée (label)

La segmentation automatique a été réalisée par deux réseaux de neurones convolutifs. Le premier de type U-Net servant de référence dans le domaine et le second de type MPU-Net++, dont l'architecture est présentée en Figure 14, ayant démontré des résultats robustes dans le travail du Docteur M'Rabet Imane [41]. Les réseaux de neurones convolutifs sont à la base de la segmentation automatique. Parmi eux, le réseau U-Net (1,7 million de paramètres) [52] est le plus connu et utilisé en imagerie médicale. L'architecture particulière d'encodeur-décodeur du réseau U-Net est composée d'une voie d'encodage descendante permettant de contracter l'information de manière progressive (flèches bleues sur la Figure 14). Une fois au fond de l'architecture en U (chiffre 9 sur la Figure 14), la voie de décodage ascendante (flèches jaunes sur la Figure 14) va déconvoluer les informations préalablement contractées afin d'aboutir à une taille d'image similaire à celle d'entrée. Des informations issues de la phase de contraction sont ajoutées (Copy-Concatenate). Le modèle U-Net++ est une évolution du U-Net avec une voie d'encodage et plusieurs voies de décodage afin de multiplier les connexions et optimiser la segmentation.

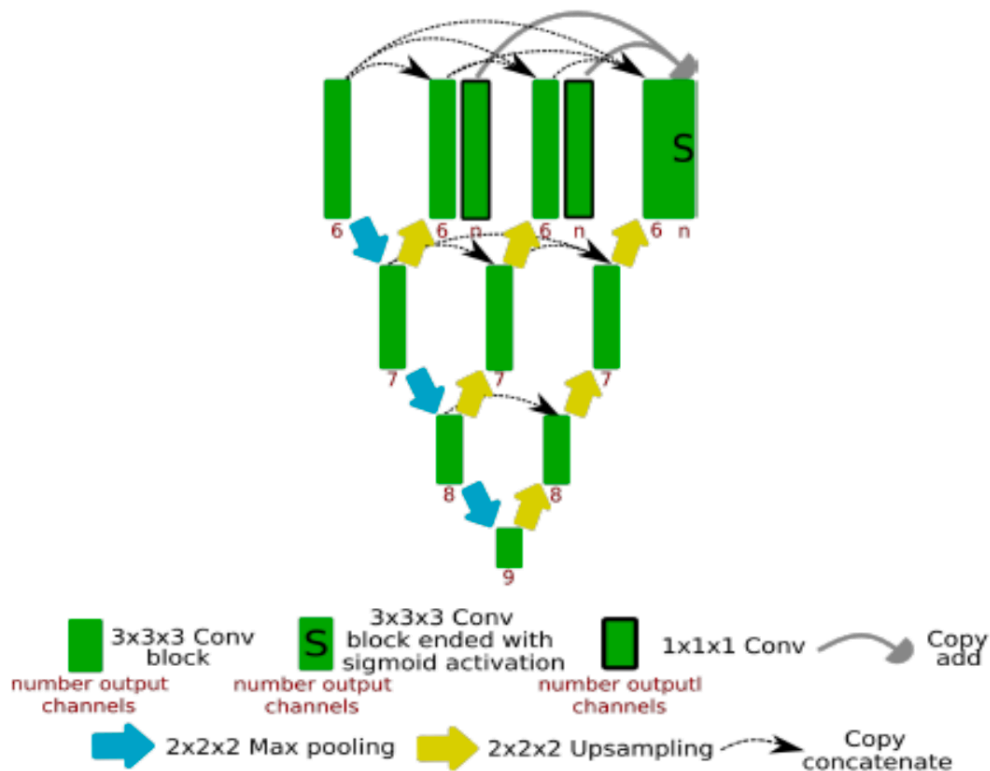


Figure 14 : Architecture du réseau de neurones MPU-Net++ [53]

Notre réseau de type MPU-Net++ utilise un faible nombre de paramètres d'apprentissage (37935 paramètres) lui permettant d'apprendre à partir de peu de données ce qui semble adapté à notre étude compte tenu de la taille de notre échantillon de patients. Il s'agit du réseau de neurones de Fenneteau et

al. [53], adapté à partir du U-Net de Isensee et al. [54] ayant remporté la troisième place au Medical Imaging Computing & Computer Assisted Intervention Brain Tumor Segmentation (MICCAI BraTS). Il a au préalable été entraîné à partir d'IRM de sclérose en plaques pré-segmentées issues de bases de données publiques provenant des challenges de segmentation des lésions de sclérose en plaques du MICCAI 2008, du challenge de segmentation de la sclérose en plaques 2015 du Symposium international d'imagerie biomédicale et de la base de données publiques de Lesjak [53]. L'objectif de ce réseau de neurones est de reconnaître les voxels atteints par la maladie afin d'en donner la charge lésionnelle.

5 - Analyse statistique

L'objectif principal de cette étude est de comparer les segmentations manuelles et automatiques en utilisant le Dice score qui évalue la similarité entre deux échantillons [55]. Il a aussi été utilisé comme fonction de cout (Dice loss) afin de donner la proportion d'erreurs du réseau par rapport au résultat attendu. Le calcul du Dice score dépend de la sensibilité et de la valeur prédictive positive (VPP) (Figure 15). En statistique, la sensibilité d'un test correspond à sa capacité à donner un résultat positif lorsque l'hypothèse est vérifiée. La valeur prédictive positive est la probabilité que la condition soit présente lorsque le test est positif. Les vrais positifs (VP) représentent le nombre de cas que le test déclare positifs et qui le sont réellement, les faux positifs (FP) le nombre de cas que le test déclare positifs mais qui sont en réalité négatifs et les faux négatifs (FN) le nombre de cas que le test déclare négatifs mais qui sont en fait positifs.

$$\begin{aligned}
 \text{Sensibilité} &= \frac{VP}{VP + FN} \\
 \text{Valeur Prédictive Positive} &= \frac{VP}{VP + FP} \\
 \text{Dice} &= \frac{2VP}{2VP + FP + FN} \\
 \text{Dice} &= \frac{VPP - \text{Sensibilité}}{VPP + \text{Sensibilité}}
 \end{aligned}$$

Figure 15 : Formule du Dice score [55]

III. RÉSULTATS

1 - Caractéristiques des patients

Cinquante-huit patients ont été inclus rétrospectivement dont 12 ont été exclus car ne remplissaient pas les critères de l'étude. Notre échantillon est donc constitué de 46 patients répartis en 2 groupes : 34 (74%) dans la population d'entraînement et 12 (26%) dans la population de validation. Les caractéristiques du Tableau 1 ont été récupérées dans leurs dossiers médicaux.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients	
Sexe (%)	26F (57%), 20M (43%)
Durée moyenne de la maladie (limites)	17,6 ans (4-38)
EDSS moyen (limites)	4 (0-8)
Formes de SEP (%)	26RR (57%), 18SP (39%), 2PP (4%)

2 - Segmentation manuelle

L'imagerie par résonance magnétique à 7 Tesla, grâce à sa meilleure résolution spatiale et en contraste, a permis une meilleure visualisation des lésions de la substance blanche (mieux définies et plus nombreuses). Par conséquent, il s'est avéré plus long de segmenter les plaques avec précision et d'identifier les plus petites d'entre elles. En revanche, il n'a pas toujours été possible de segmenter correctement les plaques des lobes temporaux et de la fosse postérieure du fait des artefacts de biais de champ dans ces régions (Figure 16).

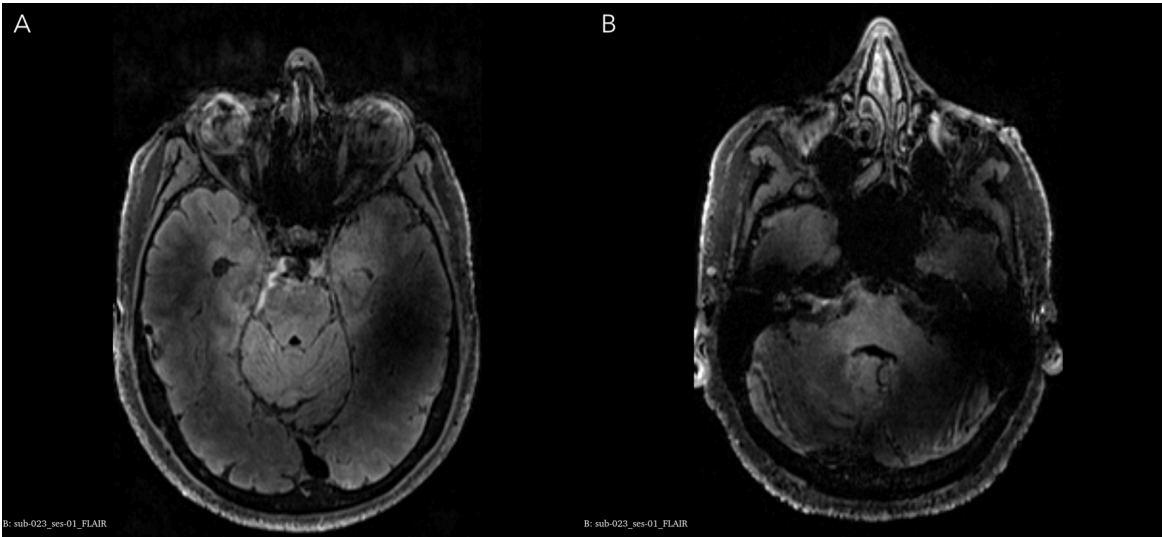


Figure 16 : Artefacts de biais de champ des lobes temporaux (A) et de la fosse postérieure (B) (sub-023) 30

La principale difficulté à laquelle nous avons été confrontée était de faire la différence entre certaines plaques de petite taille et des lésions de leucopathie vasculaire dégénérative. Ces deux types de lésions relevant de physiopathologies différentes, la confusion dans leur segmentation pourrait impacter la charge lésionnelle réelle de la sclérose en plaques et son caractère évolutif. La forme ovoïde des plaques et l'axe perpendiculaire à celui des ventricules latéraux était évocateur de lésions de sclérose en plaques tandis que l'atteinte de certaines zones caractéristiques comme les noyaux gris centraux orientait vers de la leucopathie vasculaire dégénérative (Figure 17).

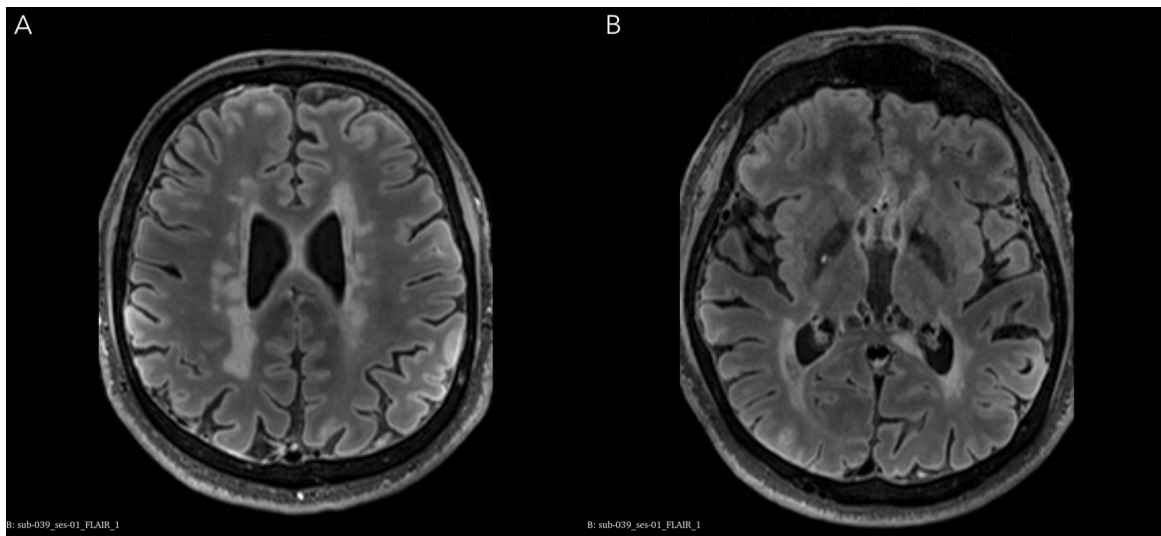


Figure 17 : Lésions de SEP (A) et de leucopathie vasculaire dégénérative (B) (sub-039)

3 - Segmentation automatique

Les courbes d'apprentissage de chacun des réseaux dans les populations d'entraînement et de validation, présentées en Figure 18, montrent l'évolution du Dice en fonction des epochs correspondant au nombre d'itérations de l'entraînement. Dans la population d'entraînement, la courbe de training loss représente la proportion d'erreurs du réseau par rapport au résultat attendu. On constate que les courbes des deux réseaux sont assez similaires au début puis rapidement à l'avantage du U-Net démontrant un apprentissage plus rapide avec moins d'erreurs. De plus, sa courbe comporte moins d'oscillations témoignant d'un apprentissage plus stable. Dans la population de validation, on observe la même dynamique avec des courbes semblables au début puis meilleures pour le U-Net.

Les Dice scores moyens obtenus par le U-Net et le MPU-Net++ dans la population de validation sont respectivement de 0,4533 et 0,4525. Les Dice scores de chaque patient de la population de validation sont disponibles dans le Tableau 2.

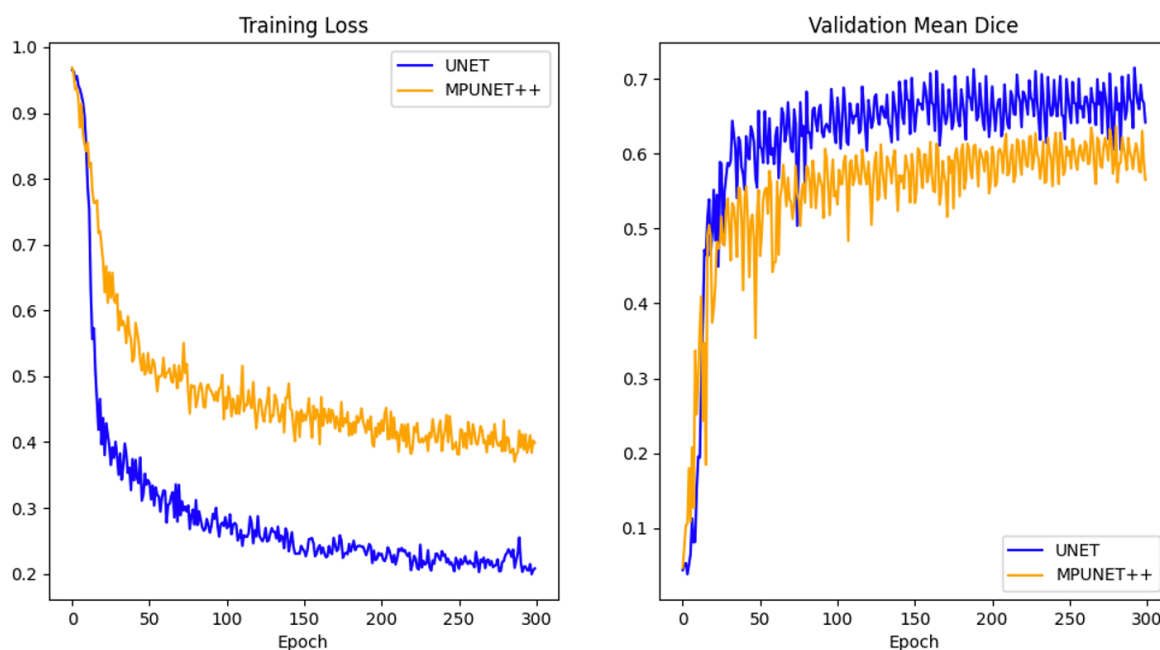


Figure 18 : Courbes d'apprentissage des réseaux U-Net et MPU-Net++

Tableau 2 : Dice scores des patients de la population de validation													
	sub-008	sub-011	sub-012	sub-025	sub-032	sub-033	sub-052	sub-053	sub-054	sub-055	sub-056	sub-058	Moyenne
U-Net	0,65	0,34	0,44	0,15	0,54	0,22	0,42	0,4	0,43	0,62	0,81	0,42	0,4533
MPU-Net++	0,56	0,17	0,32	0,19	0,55	0,25	0,4	0,47	0,59	0,69	0,75	0,49	0,4525

L'analyse des segmentations à posteriori nous apporte plusieurs éléments expliquant ces différences de résultats. Le réseau U-Net a pour avantage son très faible nombre de faux positifs, son faible nombre de faux négatifs et sa capacité à segmenter les petites plaques. En revanche, il a pour inconvénient une segmentation plus restrictive des plaques négligeant la périphérie diminuant le Dice score et par extension la charge lésionnelle. Si le MPU-Net++ présente lui-aussi faible nombre de faux négatifs, il segmente de manière plus précise avec un volume de plaque plus réaliste. Ses points faibles résident dans son plus grand nombre de faux positifs et sa moins bonne segmentation des petites lésions. De plus, les deux réseaux ont montré des difficultés liées aux artefacts méningés. Des exemples de segmentations issus de notre population de validation illustrent ces différences. La Figure 19 témoigne d'une segmentation plus restrictive des plaques par le U-Net tandis que la Figure 20 montre que le MPU-Net++ segmente des plaques inexistantes notamment corticales à l'origine de l'augmentation de son nombre de faux positifs. Par ailleurs, comme dans le travail du Docteur M'Rabet Imane [41], nous constatons des erreurs de segmentation des liserés péri-ventriculaires par les réseaux ainsi qu'une diminution du Dice score pour les faibles charges lésionnelles, fortement pénalisé par de petites discordances (Figure 21).

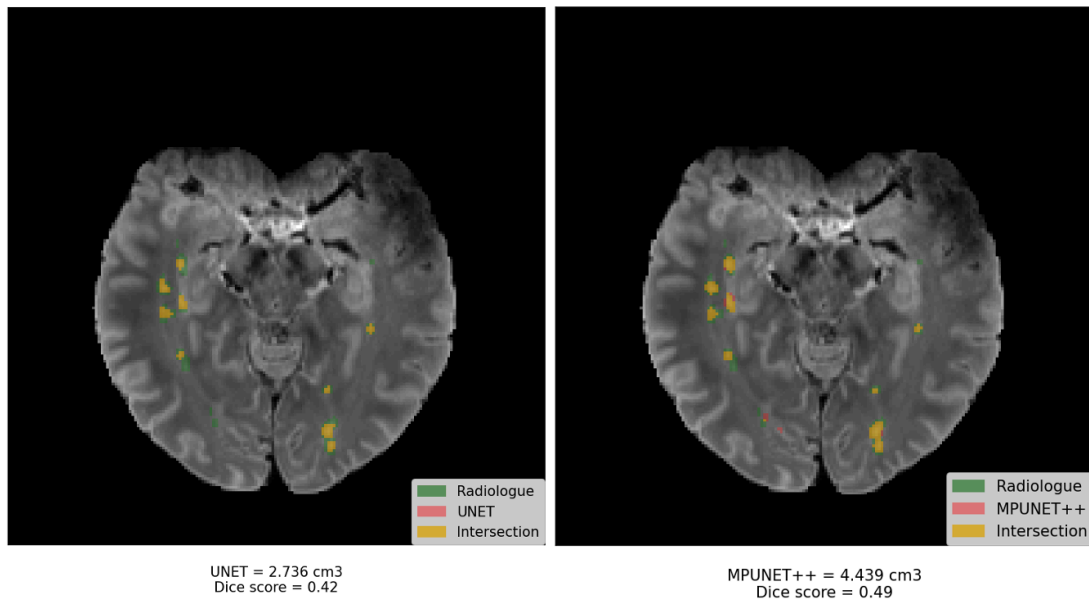


Figure 19 : Exemple de segmentation plus restrictive du réseau U-Net (sub-058)

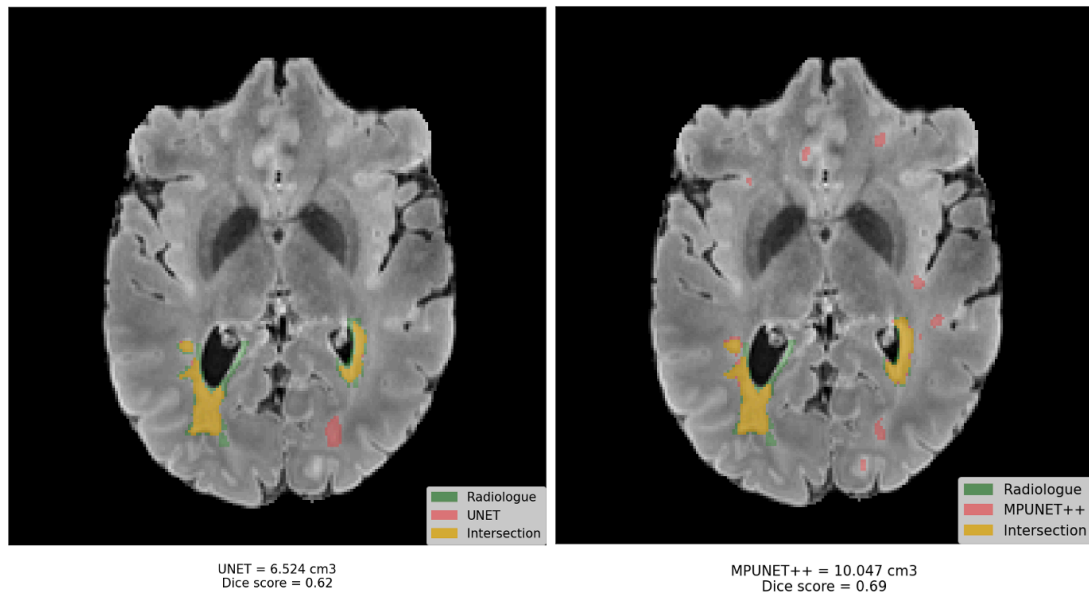


Figure 20 : Exemple de faux positifs du réseau MPU-Net++ (sub-055)

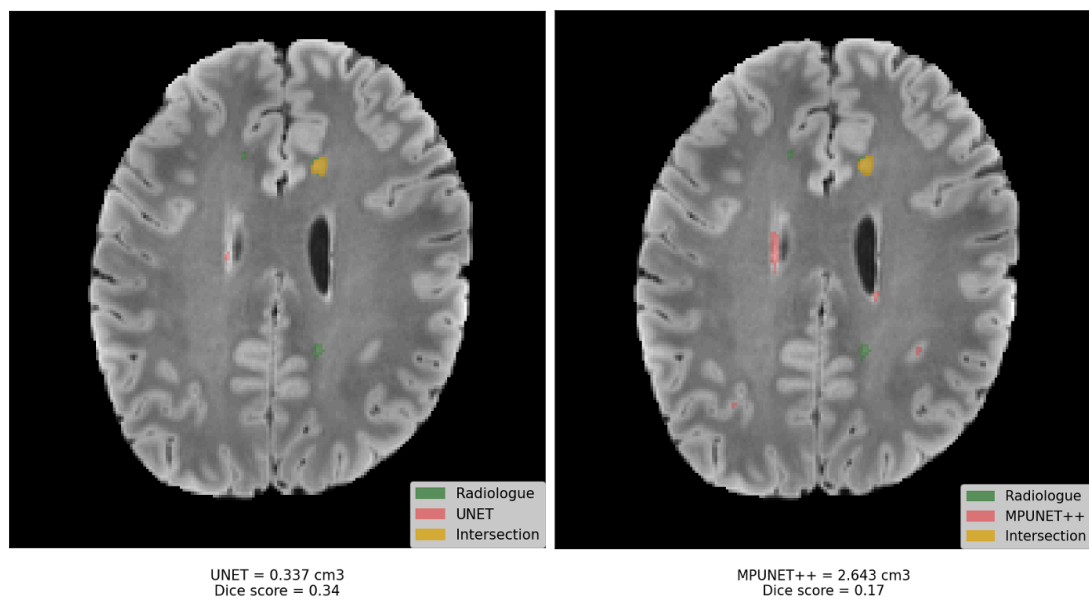


Figure 21 : Exemple de segmentation péri-ventriculaire impactant fortement le Dice score compte tenu d'une faible charge lésionnelle (sub-011)

IV. DISCUSSION

Dans ce travail nous avons étudié les performances de deux réseaux de neurones convolutifs de type U-Net et MPU-Net++ concernant la segmentation des lésions de sclérose en plaques sur des IRM réalisées à 7 Tesla. Nos résultats démontrent que le U-Net obtient un Dice score moyen légèrement supérieur au MPU-Net++ (0,4533 pour le U-Net contre 0,4525 pour le MPU-Net++) et qu'il fait preuve d'un apprentissage plus rapide et stable avec moins d'erreurs.

Contrairement à nos attentes, le réseau MPU-Net++ n'a pas montré les meilleures performances malgré la petite taille de notre échantillon. En effet, en dépit d'une période d'inclusion conséquente, les indications sont diverses et le nombre d'examens quotidiens à 7 Tesla reste limité par la durée des séquences plus longues à acquérir. Le faible nombre de paramètres du MPU-Net++ utilisé semblait plus adapté en permettant de limiter le risque de sur-apprentissage du réseau consistant à apprendre « par coeur » les lésions de notre échantillon plutôt que de réellement reconnaître les lésions d'intérêt. On peut supposer que c'est son faible nombre de paramètres qui le rend plus sensible aux problématiques de contraste à 7 Tesla.

Plus précisément, le U-Net présente une meilleure détection des plaques avec moins de faux positifs, ce qui augmente son Dice score, mais s'avère en parallèle plus restrictif sur le contours des lésions, ce qui diminue son Dice score. Le MPU-Net++ a lui une meilleure segmentation des plaques, ce qui augmente son Dice score, mais segmente des sillons en omettant certaines plaques de petite taille, ce qui diminue son Dice score. Néanmoins, en pratique courante il semble plus simple et rapide d'effacer les faux positifs et de segmenter les petites plaques omises par le MPU-Net++ que de resegmenter plus largement l'ensemble des plaques détectées par le U-Net. Le MPU-Net++ reste donc meilleur dans l'optique d'une IA de pré-segmentation.

Si la charge lésionnelle de la substance blanche n'est pas toujours corrélée à la clinique de la maladie et au score EDSS [56], le résultat de l'IRM initiale reste prédictif du degré de handicap physique à long terme [57] et les imageries de suivi permettent une adaptation thérapeutique selon le score de Rio [11]. Dans ce contexte, il est primordial d'analyser les examens de la manière la plus objective et reproductible possible, ce que permet l'intelligence artificielle avec des logiciels d'aide au diagnostic déjà présents sur le marché [58]. Ces logiciels restent cependant peu applicables à l'imagerie à 7 Tesla du fait d'un nombre limité de données annotées.

A notre connaissance, ce travail est le premier à évaluer la pertinence d'un réseau MPU-Net++, celui de Fenneteau et al. [53], dans la segmentation des lésions de sclérose en plaques à 7 Tesla. Ce sujet reste encore peu traité dans la littérature mais quelques équipes ont proposé des solutions différentes. Par exemple, l'étude MSLAST (Multiple Sclerosis Lesion Analysis at Seven Tesla)

[39] qui compte 25 patients a utilisé un algorithme de segmentation automatique des lésions de la substance blanche et corticales basé sur la séquence MP2RAGE pondérée en T1 obtenant un taux de détection de 71 % des lésions de SEP, 74 % pour celles de la substance blanche et 58 % pour les corticales, avec un taux médian de faux positifs de 40 % et une forte corrélation entre MSLAST et les segmentations manuelles (coefficient de corrélation de rang de Spearman, $\rho = 0,91$). Par ailleurs, l'étude SSL² (Self-Supervised Learning meets Semi-Supervised Learning) [40] comptabilisant 37 patients a mis en application un Transformer [59] sur une combinaison de séquences MP2RAGE et FLAIR lui permettant d'obtenir augmentation significative des performances de segmentation des lésions SEP par rapport aux méthodes traditionnelles (amélioration du score Dice de 0,6971 à 0,8186). Néanmoins, le faible effectif et la méthodologie différente de ces études rend difficile la comparaison avec la notre.

Plusieurs limites sont à prendre en considération concernant notre étude. Evidemment, le faible nombre d'IRM segmentées et le fait qu'elles l'aient été dans un unique centre par un unique radiologue réduit la généralisation de nos résultats. Effectivement, il est difficile d'obtenir un grand nombre d'IRM annotées compte tenu du temps considérable que requiert la segmentation des IRM qui plus est à 7 Tesla. En ce qui concerne le caractère monocentrique de cette étude, il peut induire un biais de sélection des patients correspondant au CHU de Poitiers et pas forcément à la population générale. En outre, il faut reconnaître la subjectivité des évaluateurs dans les tâches de segmentations et l'analyse par un unique lecteur peut ne pas correspondre à la moyenne des praticiens. Les bases de données publiques permettent en partie de pallier à ce problème mais il n'en existe par encore à 7 Tesla. D'autre part, les biais de champ artefactant l'analyse des lobes temporaux et de la fosse postérieure empêchent la validation de nos résultats concernant ces régions et impliquent la correction des inhomogénéités liées aux variations locales du champ magnétique par des solutions telle que la transmission parallèle (pTx) [60]. Une dernière limite à l'évaluation de la charge lésionnelle est l'absence d'antenne dédiée à l'acquisition d'IRM rachidienne à 7 Tesla. Notre travail concerne l'encéphale et il serait intéressant de réaliser une étude similaire au niveau médullaire.

Nos segmentations sont le début d'une base de données locale d'IRM de sclérose en plaques réalisées à 7 Tesla qu'il s'agira de faire croître à l'avenir. Par ailleurs, la contribution d'autres radiologues à la segmentation de ces IRM ainsi que la participation d'autres centres permettrait d'améliorer la robustesse de nos résultats. Ce travail souligne le caractère fastidieux et l'intérêt du recours à l'intelligence artificielle dans la réalisation de telles tâches. Si le U-Net s'est montré le plus performant ici, l'intelligence artificielle est un domaine en pleine expansion qui devrait encore faire progresser les performances des réseaux de neurones. Dernièrement les Transformers ont fait intervenir la notion

d'« attention » [59] consistant à analyser chaque partie de l'image en prenant en compte l'entièreté de l'image tandis que les réseaux de neurones convolutifs analysent l'image divisée en patch où l'information de chaque patch ne dépend que de ses voisins. Les Transformers ont d'abord permis d'énormes progrès en traitement du langage (Natural Language Processing), en particulier avec l'avènement de ChatGPT [61], puis les UNETR combinant les réseaux U-Net et les Transformers ont montré de nombreuses applications en imagerie médicale notamment pour la segmentation [62]. Comme l'illustre l'étude SSL² [40], ces algorithmes présentent de meilleures performances avec une combinaison de plusieurs séquences. Nos segmentations n'ont fait intervenir que la séquence T2 dark fluid mais d'autres séquences seraient intéressantes à combiner notamment le T1 qui peut fournir des informations complémentaires pour une meilleure distinction entre la substance blanche, la substance grise et le liquide céphalo-rachidien, mais aussi la séquence DIR qui permet de mettre en évidence les plaques corticales en s'affranchissant du signal de la graisse, du LCR et de la substance blanche [63].

V. CONCLUSION

En conclusion, nous avons présenté une méthode de segmentation automatique objective et reproductible des lésions de la substance blanche de l'encéphale dans la sclérose sur les séquences T2 dark fluid d'IRM réalisées à 7 Tesla. Suite à l'entraînement, le réseau U-Net présente de meilleures performances mais après évaluation, le MPU-Net++ semble plus pertinent pour une IA de pré-segmentation et à l'avantage d'apprendre à partir de peu de données.

Cette étude représente une première étape vers l'aide aux praticiens ayant besoin de segmentation des lésions de sclérose en plaques à 7 Tesla dans un objectif de recherche, de prise en charge initiale et de suivi thérapeutique. Elle évite une segmentation manuelle fastidieuse, tout en laissant au médecin le monopole du diagnostic s'il estime que l'IA se trompe.

Les travaux futurs devraient viser à améliorer la méthode de segmentation actuelle en la rendant moins restrictive pour le U-Net et plus sensible aux petites lésions pour le MPU-Net++ en réduisant son nombre de faux positifs. Dans l'optique d'augmenter la robustesse de nos résultats, nous prévoyons la poursuite de l'inclusion des IRM de sclérose en plaques réalisées à 7 Tesla au CHU de Poitiers, la contribution de plusieurs radiologues à la segmentation et l'éventuelle participation d'autres centres disposant d'IRM 7 Tesla.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Murray TJ. The history of multiple sclerosis : the changing frame of the disease over the centuries. *J Neurol Sci.* 2009;277:S3-8.
2. Brochet B. La part de l'inflammation dans la pathogénie de la sclérose en plaques. *Pratique neurologique.* 2015;2:156-159.
3. Bjartmar C, Trapp BD. Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis: mechanisms and functional consequences. *Curr Opin Neurol.* 2001 Jun;14(3):271-8.
4. Fromont A, Moreau T. Sclérose en plaques. *La revue du praticien.* 2013 Jun 17;(6):851-9.
5. Foulon S, Prevalence of multiple sclerosis in 2012 from the french health insurance data. *J Neurol.* 2017;Jun 264(6):1185-1192.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* févr 2018;17(2):162-73.
7. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol.* déc 2018;31(6):752-9.
8. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;8:278-86.
9. Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barile C, Bergamasco B, Baggio GF, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology.* 1986 Feb;36(2):238-43.
10. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc.* 2014 Feb;89(2):225-40.
11. Río J, Castelló J, Rovira A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Horga A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler.* 2009;15:848-53.

12. Sormani M, Rio J, Tintorè M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J*. avr 2013;19(5):605-12.
13. Lövblad K-O, Anzalone N, Dörfler A, Essig M, Hurwitz B, Kappos L, et al. MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Jun;31(6):983-9.
14. Hemond CC, Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1 mai 2018;8(5):a028969.
15. Hosseiny M, Newsome SD, Yousem DM. Radiologically Isolated Syndrome: A Review for Neuroradiologists. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Sep;41(9):1542-1549. doi: 10.3174/ajnr.A6649. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32763896; PMCID: PMC7583110.
16. Brisset J-C, Kremer S, Hannoun S, Bonneville F, Durand-Dubief F, Tourdias T, et al. New OFSEP recommendations for MRI assessment of multiple sclerosis patients: Special consideration for gadolinium deposition and frequent acquisitions. *J Neuroradiol*. juin 2020;47(4):250-8.
17. Trattnig S, Springer E, Bogner W, Hangel G, Strasser B, Dymerska B, et al. Key clinical benefits of neuroimaging at 7 T. 2018;32.
18. Springer E, Dymerska B, Cardoso PL, Robinson SD, Weisstanner C, Wiest R, et al. Comparison of Routine Brain Imaging at 3 T and 7 T. 2017;33.
19. De Graaf WL, Kilsdonk ID, Lopez-Soriano A, et al. Clinical application of multi-contrast 7-T MR imaging in multiple sclerosis: increased lesion detection compared to 3 T confined to grey matter. *Eur Radiol*. 2013;23:528-540.
20. Mistry N, Dixon J, Tallantyre E, Tench C, Abdel-Fahim R, Jaspan T, Morgan PS, Morris P, Evangelou N. Central Veins in Brain Lesions Visualized With High-Field Magnetic Resonance Imaging A Pathologically Specific Diagnostic Biomarker for Inflammatory Demyelination in the Brain. *Jama Neurol*. 2013;70:623-628.
21. Sati P, Oh J, Constable RT, Evangelou N, Guttmann CRG, Henry RG, et al. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat Rev Neurol*. déc 2016;12(12):714-22.

22. Castellaro M, Tamanti A, Pisani AI, Pizzini FB, Crescenzo F, Calabrese M. The Use of the Central Vein Sign in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diagnostics*. Nov 2020;10.3390/diagnostics10121025.
23. Abdel-Fahim R, Mistry N, Mouglin O, Blazejewska A, Pitiot A, Retkute R, et al. Improved detection of focal cortical lesions using 7T magnetisation transfer imaging in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. mars 2014;3(2):258-65.
24. Mainero C, Benner T, Radding A, et al. In vivo imaging of cortical pathology in multiple sclerosis using ultra-high field MRI. *Neurology*. 2009;73:941-948.
25. Constantina A, et al. Longitudinal Characterization of Cortical Lesion Development and Evolution in Multiple Sclerosis with 7.0-T MRI. *Radiology*. Apr 2019;10.1148/radiol.2019181719.
26. Bagnato F, Hametner S, Yao B, van Gelderen P, Merkle H, Cantor FK, et al. Tracking iron in multiple sclerosis: a combined imaging and histopathological study at 7 Tesla. *Brain*. déc 2011;134(Pt 12):3602-15.
27. Souplet J-C, Lebrun C, Chanalet S, Ayache N, Malandain G. Revue des approches de segmentation des lésions de sclérose en plaques dans les séquences conventionnelles IRM. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2009;165(1):7-14.
28. Moeskops P, Viergever MA, Mendrik AM, de Vries LS, Benders MJNL, Išgum I. Automatic Segmentation of MR Brain Images With a Convolutional Neural Network. *IEEE Trans Med Imaging*. mai 2016;35(5):1252-61.
29. Soffer S, Ben-Cohen A, Shimon O, Amitai MM, Greenspan H, Klang E. Convolutional Neural Networks for Radiologic Images: A Radiologist's Guide. *Radiology*. mars 2019;290(3):590-606.
30. Fernandez-Maloigne C, Guillemin R. L'intelligence artificielle au service de l'imagerie et de la santé des femmes. *Imag Femme*. déc 2019;29(4):179-86.
31. Abdellah-Kamraoui R, « Apprentissage Profond en Neuroimagerie pour la Sclérose en Plaques », dirigé par le Docteur COUPÉ P, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en informatique, Bordeaux, Université de Bordeaux, 2023.

32. Zeng C., Gu, L., Liu, Z., and Zhao, S. (2020). Review of deep learning approaches for the segmentation of multiple sclerosis lesions on brain MRI. *Frontiers in Neuroinformatics*, 14:610967.
33. Shoeibi A., Khodatars, M., Jafari, M., Moridian, P., Rezaei, M., Alizadehsani, R., Khozeimeh, F., Gorriz, J. M., Heras, J., Panahiazar, M., et al. (2021). Applications of deep learning techniques for automated multiple sclerosis detection using magnetic resonance imaging: A review. *Computers in Biology and Medicine*, 136:104697.
34. Commowic, O., Cervenansky, F., Cotton, F., and Do-jat, M. (2021). MSSEG-2 challenge proceedings: Multiple sclerosis new lesions segmentation challenge using a data management and processing infrastructure. In *MICCAI 2021-24th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*, pages 1-118.
35. Krüger J., Opfer, R., Gessert, N., Ostwaldt, A.-C., Manoga-ran, P., Kitzler, H. H., Schlaefel, A., and Schippling, S. (2020). Fully automated longitudinal segmentation of new or enlarged multiple sclerosis lesions using 3D convolutional neural networks. *NeuroImage: Clinical*, 28:102445.
36. Noseworthy J., Vandervoort, M., Wong, C., and Ebers, G. (1990). Interrater variability with the expanded disability status scale (EDSS) and functional systems (fs) in a multiple sclerosis clinical trial. *Neurology*, 40(6):971-971.
37. Roca P., Attie, A., Colas, L., Tucholka, A., Rubini, P., Cack-owski, S., Ding, J., Budzik, J.-F., Renard, F., Doyle, S., et al. (2020). Artificial intelligence to predict clinical disability in patients with multiple sclerosis using FLAIR MRI. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 101(12):795-802.
38. Pontillo G., Tommasin, S., Cuocolo, R., Petracca, M., Pet-sas, N., Ugga, L., Carotenuto, A., Pozzilli, C., Iodice, R., Lanzillo, R., et al. (2021). A combined radiomics and machine learning approach to overcome the clinikoradiologic paradox in multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradi-ology*, 42(11):1927-1933.
39. Fartaria MJ, Sati P, Todea A, Radue EW, Rahmanzadeh R, O'Brien K, Reich DS, Bach Cuadra M, Kober T, Granziera C. Automated Detection and Segmentation of Multiple Sclerosis Lesions Using Ultra-High-Field MP2RAGE. *Invest Radiol*. 2019 Jun;54(6):356-364.

40. Jiacheng W et al. SSL2: Self-Supervised Learning meets Semi-Supervised Learning: Multiple Sclerosis Segmentation in 7T-MRI from large-scale 3T-MRI. ArXiv. Mar 2023;arXiv:2303.05026v1.
41. M'Rabet I, « Évaluation de la charge lésionnelle de sclérose en plaque en imagerie par résonance magnétique : segmentation automatisée par intelligence artificielle », dirigé par le Docteur GIANELLI B, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, Poitiers, Université de Poitiers, 2021.
42. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin J-C, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. Magn Reson Imaging. nov 2012;30(9):1323-41.
43. LABAUGE P, Diagnostic des hypersignaux de la substance blanche, Service de Neurologie, CHU de Nîmes, Fév 2011.
44. Weerakkody Y, Deng F, Knipe H, et al. Cerebral small vessel disease. Reference article, Radiopaedia. Oct 2023;10.53347/rID-16200.
45. Muschelli J. Recommendations for Processing Head CT Data. Front Neuroinform. 2019 Sep 4;10.3389/fninf.2019.00061.
46. Lutz M, Learning Python : Powerful Object-Oriented Programming, O'Reilly Media, Inc., Jun 2013;9781449355739.
47. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, Zheng Y, Egan A, Yushkevich PA, Gee JC. N4ITK: improved N3 bias correction. IEEE Trans Med Imaging. 2010 Jun;29(6):1310-20.
48. Visser F, Zwanenburg JJ, Hoogduin JM, et al. High-resolution magnetization- prepared 3D-FLAIR imaging at 7.0 Tesla. Magn Reson Med. 2010;64:194-202.
49. Isensee F, et al. Automated brain extraction of multisequence MRI using artificial neural networks. Human Brain Mapping. dec 2019; 40(17): 4952-4964.
50. Chen KM, Cofer EM, Zhou J, Troyanskaya OG. Selene: a PyTorch-based deep learning library for sequence data. Nat Methods. avr 2019;16(4):315-8.

51. Pérez-García F, Sparks R, Ourselin S. TorchIO: A Python library for efficient loading, preprocessing, augmentation and patch-based sampling of medical images in deep learning. *Comput Methods Programs Biomed.* sept 2021;208:106236.
52. Ronneberger O, et al. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation », *MICCAI 2015*, Springer International Publishing, nov 2015;10.1007/978-3-319-24574-4_28.
53. Fenneteau A, Bourdon P, Helbert D, Fernandez-Maloigne C, Habas C, Guillevin R. Apprentissage d'un CNN sur la segmentation des lésions de sclérose en plaques avec auto- supervision.
54. Isensee F, Kickingereder P, Wick W, Bendszus M, Maier-Hein KH. Brain Tumor Segmentation and Radiomics Survival Prediction: Contribution to the BRATS 2017 Challenge. In: Crimi A, Bakas S, Kuijf H, Menze B, Reyes M, éditeurs. *Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cité 5 juill 2021]. p. 287-97. (Lecture Notes in Computer Science; vol. 10670).
55. Eelbode T, Bertels J, Berman M, Vandermeulen D, Maes F, Bisschops R, et al. Optimization for Medical Image Segmentation: Theory and Practice When Evaluating With Dice Score or Jaccard Index. *IEEE Trans Med Imaging.* nov 2020;39(11):3679-90.
56. Bar-Zohar D, Agosta F, Goldstaub D, Filippi M. Magnetic resonance imaging metrics and their correlation with clinical outcomes in multiple sclerosis: a review of the literature and future perspectives. *Mult Scler J.* juill 2008;14(6):719-27.
57. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* 7 févr 2008;131(3):808-17.
58. Schmidt P, Gaser C, Arsic M, Buck D, Förchler A, Berthele A, et al. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *NeuroImage.* févr 2012;59(4):3774-83.
59. Vaswani A, et al. Attention is all you need. *arXiv.* Jun 2017;arXiv:1706.03762.

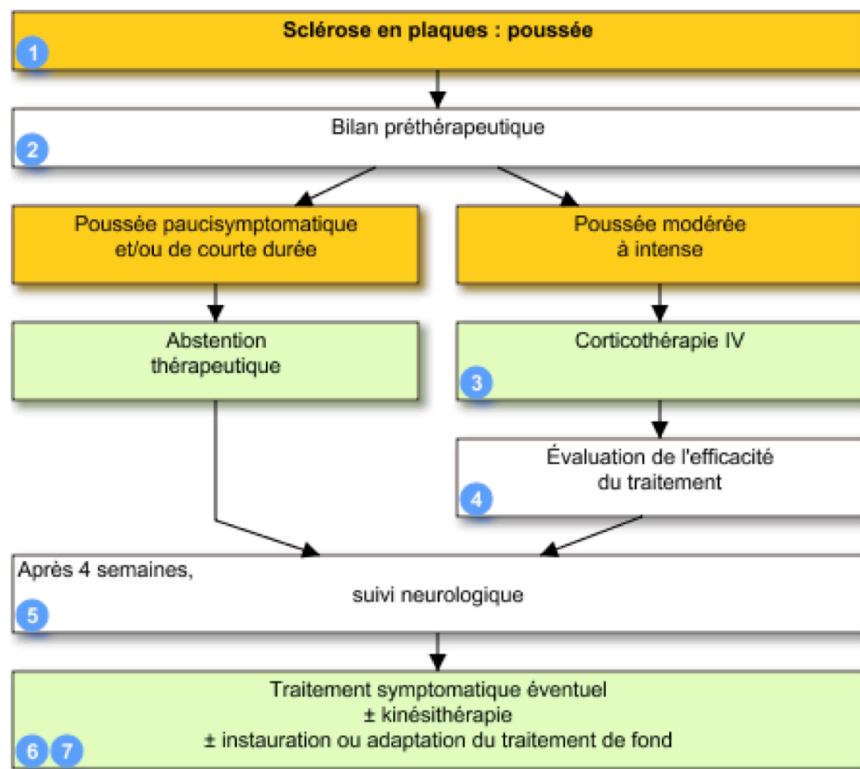
60. Deniz CM. Parallel Transmission for Ultrahigh Field MRI. *Top Magn Reson Imaging*. 2019 Jun;28(3):159-171. doi: 10.1097/RMR.0000000000000204. PMID: 31188274; PMCID: PMC7039313.
61. Gozalo-Brizuela R, et al. ChatGPT is not all you need. A state of the art review of large generative AI models. *ArXiv*. Jan 2023;arXiv:2301.04655.
62. Hatamizadeh A, et al. UNETR: Transformers for 3D Medical Image Segmentation. *Mars* 2021;arXiv:2103.10504.
63. Saranathan M, Worters PW, Rettmann DW, Winegar B, Becker J. Physics for clinicians: Fluid- attenuated inversion recovery (FLAIR) and double inversion recovery (DIR) Imaging. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2017 Dec;46(6):1590-600.

ANNEXES

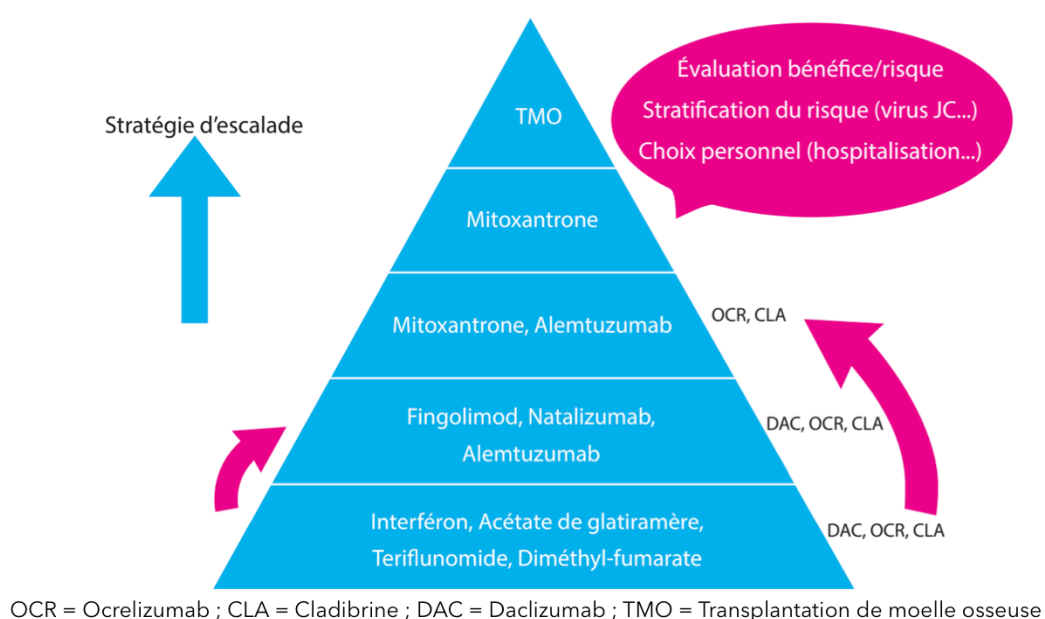
Annexe 1 : Échelle EDSS (Expanded disability Status Scale)

SCORE	CRITERES
0.0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0;; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ;; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ;; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2;; ou 2 SF 3 ;; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ;; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (canne, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ;; essentiellement confiné au fauteuil roulant;; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert;; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+;; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas;; strictement confiné au fauteuil roulant;; a parfois besoin d'une aide pour le transfert;; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée;; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne;; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée;; conserve la plupart des fonctions élémentaires;; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ;; garde un usage partiel des bras ;; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ;; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10.0	Décès lié à la SEP.

Annexe 2 : Prise en charge des poussées de sclérose en plaques (VIDAL - Sclérose en plaques - Prise en charge)



Annexe 3 : Escalade thérapeutique des traitements de fond de la sclérose en plaques (Les traitements de fond de la sclérose en plaques, ARSEP fondation, 2017, par le Pr Vermersch)



Annexe 4 : Protocole IRM OFSEP 2020 [16]

 OFSEP Observatoire Français de la Sclérose en Plaques		Protocole IRM OFSEP 2020	
		IRM cérébrale	IRM médullaire
Recommandées	Protocole OFSEP standard		Protocole OFSEP standard
	3D T1 millimétrique DWI axiale + dADC 3D FLAIR millimétrique		T2 sagittale
	Protocole OFSEP réduit (suivi trimestriel LEMP)		
	DWI axiale + dADC 3D FLAIR millimétrique		
Optionnel	3D T1 gadolinium * millimétrique 2D TSE DP/T2 axiale ou 3D T2 DTI ≥ 15 directions 2D T2 EG (pour un 1er diagnostic) SWI 3D DIR		T1 sagittale gadolinium * T2 EG axiale T1 axiale gadolinium * STIR sagittale
* Quand injecter du gadolinium (0,1 mmol/kg) ?			
L'OFSEP recommande l'utilisation de gadolinium macrocyclique.			
- Au début du suivi (diagnostic, IRM antérieures non disponibles) - À l'initialisation d'un traitement de fond - Six mois après une initialisation de traitement de fond - [Recommandé] En cas de poussée - [Optionnel] Pour rechercher une activité en vue d'une indication thérapeutique			

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Processus de démyélinisation [3]

Figure 2 : Prévalence mondiale de la sclérose en plaques (Atlas of MS 2013, MS International Federation)

Figure 3 : Critères diagnostiques de McDonald 2017 [6]

Figure 4 : Formes cliniques de sclérose en plaques [8]

Figure 5 : Scores de Rio et de Rio modifié [11,12]

Figure 6 : Exemples d'atteintes de sclérose en plaques en IRM

Figure 7 : Exemple de plaque corticale visible sur séquence DIR à 3 (A) et 7 Tesla (B)

Figure 8 : Diagramme représentant la place des CNN dans l'IA [29]

Figure 9 : Représentation d'un réseau de neurones artificiels [29]

Figure 10 : Architecture d'un réseau de neurones convolutif [29]

Figure 11 : Diagramme de flux des patients de l'étude

Figure 12 : Segmentation manuelle sur le logiciel 3D Slicer (sub-024)

Figure 13 : Exemples de patches avec leur segmentation associée (label)

Figure 14 : Architecture du réseau de neurones MPU-Net++ [53]

Figure 15 : Formule du Dice score [55]

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Figure 16 : Artefacts de biais de champ des lobes temporaux (A) et de la fosse postérieure (B) (sub-023)

Figure 17 : Lésions de SEP (A) et de leucopathie vasculaire dégénérative (B) (sub-039)

Figure 18 : Courbes d'apprentissage des réseaux U-Net et MPU-Net++

Tableau 2 : Dice scores des patients de la population de validation

Figure 19 : Exemple de segmentation plus restrictive du réseau U-Net (sub-058)

Figure 20 : Exemple de faux positifs du réseau MPU-Net++ (sub-055)

Figure 21 : Exemple de segmentation péri-ventriculaire impactant fortement le Dice score compte tenu d'une faible charge lésionnelle (sub-011)

RÉSUMÉ ET MOTS CLÉS

Résumé :

L'imagerie par résonance magnétique contribue au diagnostic et au suivi de la sclérose en plaques avec plus de précision à 7 Tesla. Le radiologue peut évaluer les lésions visuellement ou manuellement, ce qui s'avère subjectif et fastidieux. Des méthodes de segmentation automatique sont disponibles mais peu applicables à 7 Tesla. Nous proposons l'utilisation de deux réseaux de neurones convolutifs de type U-Net et MPU-Net++ afin de comparer les segmentations automatiques et manuelles. Notre échantillon comporte 46 patients, 34 attribués à la population d'entraînement et 12 à la population de validation. Le Dice score a été utilisé pour évaluer la similarité des segmentations avec une moyenne de 0,4533 pour le U-Net et de 0,4525 pour MPU-Net++. Le U-Net montre un apprentissage plus rapide et stable avec moins d'erreurs mais après évaluation, le MPU-Net++ semble rester meilleur pour une IA de pré-segmentation. Ces résultats sont une première étape vers l'aide aux praticiens qui gardent le monopole du diagnostic.

Mots clés :

Sclérose en plaques, IRM à ultra haut champ, Segmentation, Réseau de neurones convolutif.

Abstract :

Magnetic resonance imaging helps diagnose and monitor multiple sclerosis with greater precision at 7 Tesla. The radiologist can assess the lesions visually or manually, which is subjective and tedious. Automatic segmentation methods are available but not very applicable to 7 Tesla. We propose the use of two convolutional neural networks such as U-Net and MPU-Net++ in order to compare automatic and manual segmentations. Our sample includes 46 patients, 34 assigned to the training population and 12 to the validation population. The Dice score was used to evaluate the similarity of the segmentations with an average of 0.4533 for the U-Net and 0.4525 for MPU-Net++. The U-Net shows faster and more stable learning with fewer errors but after evaluation, the MPU-Net++ seems to remain better for pre-segmentation AI. These results are a first step towards helping practitioners who maintain the monopoly on diagnosis.

Keywords :

Multiple sclerosis, Ultra-high-field MRI, Segmentation, Convolutional Neural Network.



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

