



IRM du cerveau néonatal : segmentation et analyse du signal

Baptiste Morel

► To cite this version:

Baptiste Morel. IRM du cerveau néonatal : segmentation et analyse du signal. Médecine humaine et pathologie. Télécom ParisTech, 2016. Français. NNT : 2016ENST0035 . tel-02453301

HAL Id: tel-02453301

<https://pastel.hal.science/tel-02453301>

Submitted on 23 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



2016-ENST-0035

EDITE ED 130

Doctorat ParisTech

THÈSE

pour obtenir le grade de docteur délivré par

Télécom ParisTech

Spécialité “ Signal et Images ”

Baptiste MOREL

Soutenue le 13 juin 2016

IRM du cerveau néonatal : Segmentation et analyse du signal.

Directeurs de Thèse : Pr Isabelle BLOCH et Pr Catherine ADAMSBAUM

Jury

Mme Nadine GIRARD, Professeur, UMR CNRS 7339, APMH Timone, Marseille

M. Arnaud CACHIA, Professeur, Université Paris Descartes, Paris

M. Dominique SIRINELLI, Professeur, Radiologie Pédiatrique, CHRU, Tours

M. Olivier COLLIOT, Directeur de Recherches, Institut du cerveau et de la moelle épinière, Paris

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

**T
H
È
S
E**

Télécom ParisTech

école de l'Institut Mines Télécom – membre de ParisTech

46, rue Barrault – 75634 Paris Cedex 13 – Tél. + 33 (0)1 45 81 77 77 – www.telecom-paristech.fr

Remerciements

Au Professeur Isabelle Bloch,

Recevez toute ma considération,

Je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer tout au long de ce travail de thèse, de m'avoir guidé tout au long de ce parcours au sein de l'école Doctorale de Télécom ParisTech,

Merci de vos lumières, vos enseignements, votre patience, votre gentillesse et votre bienveillance.

Au Professeur Catherine Adamsbaum,

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux lors de cette année passée dans le service de Radiologie Pédiatrique de l'hôpital Bicêtre,

Merci de m'avoir ouvert de nombreuses portes et de nouveaux horizons, permis de connaître de multiples collaborateurs efficaces et sympathiques,

Merci pour votre aide précieuse et votre enseignement tant d'un point de vue radiologique, scientifique, pédagogique qu'humain. Etre à vos côtés est toujours extrêmement enrichissant.

Au Professeur Nadine Girard,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse et de juger mon travail,

Merci de vos encouragements et judicieux conseils suite à la soutenance à mi-parcours,

Au Professeur Arnaud Cachia,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse, du temps passé à la lire, et de juger mon travail,

Au Professeur Olivier Colliot,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de thèse, de juger mon travail et de vos pertinents conseils lors de la soutenance à mi-parcours,

Au Professeur Dominique Sirinelli,

Je vous remercie de m'accompagner et de m'épauler, de près ou de loin, depuis toutes ces années. Vous m'avez connu jeune interne de 4^e semestre, où depuis un échange fortuit entre nos blouses dans le service de l'hôpital Clocheville, vous m'avez toujours aidé à construire un projet hospitalo-universitaire et à grandir au travers des épreuves de la vie.

Merci de votre enthousiasme, votre dynamisme, votre bienveillance et votre gentillesse,

Je vous suis infiniment reconnaissant,

Au Professeur Hubert Ducou Le Pointe,

Je vous remercie pour ces deux premières années très formatrices de Clinicat au sein de votre service de l'hôpital A. Trousseau,

Merci pour tous vos enseignements, votre rigueur intellectuelle, vos précieux conseils et votre bienveillance,

Aux Docteurs Eléonore Blondiaux, Chiara Sileo, Catherine Garel, Danièle Pariente, Stéphanie Franchi-Abella, Sylvie Tammam, Catherine Sembély-Taveau, Elodie Carpentier, Clara Vallin, Luciano Morales, François Chalard,

Je vous remercie pour vos enseignements, vos encouragements et tous les bons moments passés ensemble.

A Yongchao Xu, Alessio Virzi, Hélène Urien, Sonia Dadouh et tous les étudiants de Télécom ParisTech,

Je vous remercie pour cette collaboration fructueuse et d'avoir contribué à la conception du logiciel présenté dans cette thèse,

Merci pour vos explications indispensables et votre bonne humeur tout au long de ce travail de thèse,

Aux équipes des services de radiologie pédiatrique parisiens et tourangeau,

Je vous remercie toutes et tous pour le plaisir que j'ai à travailler avec vous, avec sérieux, mais également dans la joie et dans la bonne humeur,

A Marie,

Je te remercie pour ton amour et ta douceur au quotidien, ta joie de vivre et ton imagination débordante, tes idées surprenantes et ta soif de voyages et d'expériences nouvelles,

Merci de m'accompagner dans la vie et de m'encourager dans tous les projets qui me tiennent à cœur,

Merci de m'avoir supporté pendant la rédaction de cette thèse,

A Madeleine,

Même si tu es encore petite, je te remercie pour ton arrivée bouleversante dans notre vie, pour ton regard curieux de découvrir le monde et tes sourires espiègles,

A ma sœur Marie, mes parents Eliane et Luc,

Je vous remercie pour votre amour, votre soutien sans faille et votre présence rassurante,

Vous pensiez être tranquille après la soutenance de la thèse de médecine... et bien non, voici une thèse de sciences ! C'est la deuxième et dernière. Enfin, je crois... ?

IRM du cerveau néonatal : Segmentation et analyse du signal

RESUME :

L'essor de l'imagerie médicale par résonance magnétique (IRM) permet une exploration de plus en plus précise du cerveau en période néonatale, en particulier chez les grands prématurés. Le cerveau néonatal est en plein développement, tant par sa croissance que par des phénomènes de maturation, comme la myélinisation. Toutefois le radiologue devant une IRM cérébrale néonatale fait face à un défi : comment interpréter le plus objectivement possible des images dont les particularités, très différentes de celles des enfants ou des adultes, compliquent l'analyse ? La controverse autour des hyperintensités diffuses de la substance blanche (diffuse excessive high signal intensity, DEHSI) illustre ces difficultés d'interprétations. En effet, leur classification et leur signification sont extrêmement débattues, allant d'un état transitoire normal à un facteur péjoratif de développement psychomoteur. La définition des DEHSI est floue et manque de reproductibilité, ce qui nécessite impérativement d'être éclairci. Quelle est l'importance de la subjectivité des radiologues dans l'interprétation des IRM cérébrales néonatales ? Le premier objectif est d'étudier la variabilité des différentes appréciations des radiologues. Nous avons montré qu'il existe une bonne reproductibilité des mesures bidimensionnelles des principales structures cérébrales, mais une reproductibilité intra et inter-observateurs moyenne de l'analyse visuelle de l'intensité de signal de la substance blanche néonatale. La conception d'une méthode fiable et reproductible de segmentation et de détection semi-automatique des structures cérébrales, y compris des hyperintensités, est donc une priorité et constitue notre second objectif. La méthode développée utilise des outils de traitement d'images, essentiellement morphologiques, en particulier des opérateurs connexes. Elle est intégrée dans un logiciel qui permet, à l'aide d'une interface graphique, de segmenter la substance grise (cortex et noyaux gris centraux), la substance blanche et le liquide cérébro-spinal à l'étage sus-tentorial. Ce logiciel permet également de détecter automatiquement la présence d'hyperintensités de la substance blanche. Une mesure normalisée de la sévérité de celles-ci par rapport à la substance blanche adjacente est calculée, ce qui constitue une contribution originale de la thèse. La validation des résultats sur des images acquises avec des champs magnétiques de 1,5 et 3 T par comparaison à des segmentations manuelles autorise l'utilisation en pratique quotidienne de ce logiciel. La confrontation des résultats obtenus grâce au logiciel au suivi clinique à long terme des nouveau-nés permettra de mieux connaître et interpréter le développement cérébral visualisé en IRM et d'apporter une réponse face au défi que constituent les DEHSI.

Mots clés : IRM cérébrale, prématuré, DEHSI, segmentation, opérateurs morphologiques, quantification de signal

Neonatal brain MRI: segmentation and signal analysis

ABSTRACT:

Progress in magnetic resonance imaging (MRI) has allowed more detailed exploration of the neonatal brain, particularly in the premature infant. Characterized by an increase in brain size and sequential myelination, development and maturation of the neonatal brain occur rapidly. The interpretation of MRI images during this period can be difficult. Among the challenges facing radiologists are determining how best to objectively analyze images with very different characteristics, such as inverted contrast and small dimensions, when compared to older children.

One issue of particular interest is the “diffuse excessive high signal intensity” (DEHSI) of the white matter in premature newborns, whose definition, classification and prognosis have been vigorously debated. Depending on the author, DEHSI may be considered either a normal but transient state or an imaging marker associated with a poor developmental outcome. The role played in this analysis by the subjectivity of the radiological interpretation is not well understood.

Our primary objective was to study the variability of this subjective analysis by the interpreting radiologist. Although reproducibility is acceptable for bi-dimensional measurement of brain structures, it is only fair for the comparison and analysis of signal intensity of brain white matter. The secondary objective and a priority was the design of a robust and reliable semi-automatic method to segment and detect high signal intensity regions. The algorithm is composed of an isotropic diffusion filter, morphological tools and connected operators, all implemented in a software interface. This tool segments the gray matter (cortex and basal ganglia), the white matter, and the cerebrospinal fluid (the lateral ventricles and pericerebral spaces). It also detects and analyzes automatically potential high signal intensity of the white matter, calculates a normalized mean value, and compares it to the normal surrounding white matter.

The results of this algorithm have been validated on MRI images acquired on 1.5 and 3 T devices by comparing them with segmentation results obtained manually by senior radiologists. This new tool could be employed in routine MRI practice in a large population. Correlation of the results with clinical outcomes in premature infants would permit a better understanding of normal and pathological cerebral development and, particularly, elucidate the significance of DEHSI.

Keywords:

Brain MRI, premature, DEHSI, brain segmentation, connected operators, signal quantification

IRM du cerveau néonatal : Segmentation et analyse du signal

1. Introduction	11
1.1. Contexte	11
1.2. Problématique	12
1.3. Objectifs	13
2. Neuro-anatomie et développement cérébral.....	15
2.1. Développement cérébral physiologique fœtal.....	15
2.2. Examen clinique néonatal à terme	17
2.2.1. Généralités.....	17
2.2.2. Adaptation à la vie extra-utérine	18
2.2.3. Score clinique	18
2.2.4. Particularités neurologiques	18
2.3. Examen clinique du nouveau-né prématuré.....	19
2.3.1. Définition.....	19
2.3.2. Particularités neurologiques	19
3. Exploration cérébrale du nouveau-né en imagerie.....	21
3.1. Imagerie ultrasonore	21
3.2. Scanner à rayons X	22
3.3. Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM).....	23
3.3.1. Fonctionnement de l'IRM	23
3.3.2. Choix du champ magnétique en néonatalogie.....	28
3.4. Aspect en IRM du cerveau normal du nouveau-né.....	30
3.4.1. Radio-anatomie cérébrale normale.....	30
3.4.2. Suivi du développement et de la croissance cérébrale.....	32
3.4.3. Myélinisation.....	33
3.4.4. Score de maturation en IRM.....	34
3.5. Exploration d'un cerveau pathologique	34
3.5.1. Encéphalopathie néonatale	34
3.5.2. Pathologie ischémique du nouveau-né à terme	35
3.5.3. Pathologies du nouveau-né prématuré.....	38
4. Segmentation et mesures de référence : l'œil du radiologue est-il fiable ?.....	43
4.1. Définition des mesures de référence	43
4.2. Acquisition de données	43
4.3. Variabilité des mesures 2D du système ventriculaire et des noyaux gris centraux dans le plan axial et coronal.....	44
4.3.1. Variabilité intra-observateur.....	44

4.3.2.	Variabilité inter-observateurs	46
4.4.	Variabilité des mesures 2D des noyaux gris centraux dans le plan axial.....	47
4.4.1.	Variabilité intra-observateur.....	47
4.4.2.	Variabilité inter-observateurs	48
4.5.	Variabilité de la segmentation manuelle de la substance blanche	49
4.5.1.	Variabilité intra-observateur.....	49
4.5.2.	Variabilité inter-observateurs	50
4.6.	Comparaison de l'intensité relative de la substance blanche frontale périventriculaire	50
4.6.1.	Matériel et méthodes	51
4.6.2.	Résultats	52
4.7.	Conclusion de l'étude de la reproductibilité de l'interprétation des IRM.....	54
5.	Etat de l'art : que peut-on segmenter en IRM cérébrale néonatale ?	55
5.1.	Difficultés liées aux images cérébrales néonatales	55
5.2.	Prétraitement	55
5.2.1.	Augmentation du contraste.....	55
5.2.2.	Diminution du bruit	56
5.2.3.	Outils morphologiques	57
5.3.	Principes de segmentation.....	57
5.3.1.	Segmentation manuelle	57
5.3.2.	Principe des approches par contours	58
5.3.3.	Principe des approches par régions	59
5.4.	Méthodes utilisées pour la segmentation d'IRM cérébrales néonatales	63
5.5.	Détection automatique d'hyperintensités de la substance blanche	65
5.5.1.	Chez l'adulte.....	65
5.5.2.	Chez le nouveau-né	67
6.	Conception de l'algorithme de segmentation du logiciel Brain	69
6.1.	1 ^{ère} étape : régularisation de l'image	69
6.2.	2 ^e étape : extraction du contenu de la boîte crânienne	70
6.3.	3 ^e étape : extraction du liquide cébrospinal péri-cérébral et du système ventriculaire.....	70
6.4.	4 ^e étape : amélioration des contours du contenu de la boîte crânienne	71
6.5.	5 ^e étape : segmentation des ventricules latéraux	72
6.6.	6 ^e étape : augmentation de contraste des noyaux gris centraux.	72
6.7.	7 ^e étape : segmentation des noyaux gris centraux	73
6.8.	8 ^e étape : segmentation de la substance grise corticale	74
6.9.	9 ^e étape : segmentation de la substance blanche	74
6.10.	10 ^e étape : détection des hyperintensités de la substance blanche	75
6.11.	Interface du logiciel Brain.....	76

7.	Evaluation de la segmentation semi-automatique du logiciel Brain	79
7.1.	Validation des résultats de la segmentation	79
7.1.1.	Matériel et méthode.....	79
7.1.2.	Echantillon de 20 images de patients obtenues à 1,5 T.	82
7.1.3.	Résultats sur des trois séquences axiales T2 à 1,5 T	82
7.1.4.	Résultats sur un échantillon d'images obtenues à 3 T	83
7.2.	Validation de la détection des hyperintensités	86
7.3.	Quantification des hyperintensités	88
7.4.	Avantages de la segmentation semi-automatique	91
7.4.1.	Excellente reproductibilité et robustesse	91
7.4.2.	Excellente adaptabilité.....	92
7.4.3.	Apport d'informations supplémentaires	92
7.4.4.	Gain de temps majeur	92
7.5.	Corrélation anatomopathologie, IRM et segmentation du logiciel Brain	93
8.	Conclusion et perspectives	95
8.1.	Conclusion	95
8.2.	Perspectives.....	96
9.	Références Bibliographiques	99
10.	Annexes.....	113

1. Introduction

1.1. Contexte

Avec les progrès de l'imagerie médicale, en particulier par résonance magnétique nucléaire, l'exploration du cerveau néonatal est en plein essor. Le développement cérébral est un processus sophistiqué qui débute pendant la vie fœtale, avec une croissance marquée pendant la fin du troisième trimestre de grossesse et la période périnatale et se poursuivant jusqu'à la fin de l'adolescence.

D'un point de vue microscopique, il existe une prolifération cellulaire associée à une migration et une organisation des neurones avec création de communication inter-neurales. D'un point de vue macroscopique, cette augmentation progressive du volume cérébral est à l'origine d'un plissement de la surface corticale avec la formation de sillons et de gyri. Ces phénomènes sont visualisés et décrits *in vivo* en IRM, que ce soit la migration cellulaire chez le fœtus (N. J. Girard & Raybaud, 1992), chez le prématuré (Judas et al., 2005) ou l'aspect du ruban cortical selon le terme (C Garel et al., 2001).

Parallèlement à ce phénomène physique de croissance cérébrale, la myélinisation des axones des neurones (formation d'une gaine de myéline, un composant gras) est à l'origine d'une modification progressive du signal du tissu cérébral en IRM. La composante liquidienne principale est remplacée par cette composante grasseuse, selon un schéma établi (N. Girard, Raybaud, & du Lac, 1991a).

La conjonction de ces processus aboutit à la distinction entre la substance grise et la substance blanche, myélinisée ou non. La substance grise, composée de corps cellulaires de neurones, de dendrites et de synapses, forme le cortex cérébral et les noyaux gris centraux. La substance blanche est, quant à elle, composée essentiellement d'axones en cours de myélinisation et d'un tissu de soutien. Ces différentes composantes cérébrales sont fréquemment étudiées pour améliorer la connaissance du développement cérébral normal fœtal (Glenn, 2009) puis néonatal (A J Barkovich, 1998; Rutherford, Malamateniou, Zeka, & Counsell, 2004), initialement avec un champ magnétique de 1,5 T et de plus en plus fréquemment à 3 T.

Toutefois une naissance prématurée peut perturber ce processus complexe de formation et maturation cérébrale. L'augmentation du nombre de nouveau-nés prématurés et l'amélioration de la prise en charge médicale initiale permettent une survie de 85 % de ces enfants (Horbar et al., 2002). Mais la prématurité augmente la survenue de deux complications neurologiques principales liées à une hémodynamique précaire : la leucomalacie périventriculaire et les hémorragies. Une grande prématurité expose à un risque accru de déficit moteur (paralysie cérébrale), d'épilepsie ou de déficiences sensorielles (visuelles, auditives), amenant à des troubles des fonctions exécutives. Une des difficultés majeures de cette prise en charge des prématurés est de pouvoir fournir aux néonatalogistes, et dans un second temps aux parents, une information la plus fiable possible sur le développement potentiel ultérieur de ces nouveau-

nés prématurés (Aida et al., 1998). Le recours en première intention à l'échographie transfontanellaire (ETF) permet de dépister dans la couveuse du prématuré les pathologies les plus sévères (Brissaud et al., 2012). L'ETF peut visualiser les lésions hémorragiques et de leucomalacie périventriculaire. Elle est très efficace pour mettre en évidence les formes kystiques (Blumenthal, 2004) mais est moins sensible pour dépister les formes non kystiques incluant les formes débutantes, marquées essentiellement par une hyperéchogénicité locale de la substance blanche (Inder, Anderson, Spencer, Wells, & Volpe, 2003). Toutefois, les hyperéchogénicités de la substance blanche ne sont pas spécifiques et peuvent traduire une pathologie ischémique, hémorragique, ou être une variante de la normale. En cas de découverte d'anomalie ou de doute diagnostique, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale permet d'obtenir des informations complémentaires plus précises (L. S. de Vries, Benders, & Groenendaal, 2015). Elle étudie le parenchyme cérébral selon deux modes d'approches : une analyse morphologique de la structure cérébrale et une analyse du signal des tissus (Inder, Wells, Mogridge, Spencer, & Volpe, 2003). Les principales pathologies du nouveau-né prématuré, hémorragiques ou ischémiques (Dyet et al., 2006; Sie et al., 2000) sont décrites précisément. L'idée sous-jacente est d'obtenir des facteurs prédictifs du développement cérébral normal ou anormal de ces nouveau-nés prématurés. La comparaison de la sulcation et de la giration à des atlas de référence permet d'évaluer un retard de maturation cérébrale. L'estimation du volume des structures cérébrales (Argyropoulou, 2010a) et l'analyse du signal cérébral permettent d'établir ce pronostic. Cependant l'accès à la visualisation de structures cérébrales *in vivo* par IRM est de plus en plus facile et celle-ci est de plus en plus précise. Une question importante et ouverte reste celle de la définition de ce qui est normal, variant de la normale, ou pathologique, en particulier en termes de signal de la substance blanche.

1.2. Problématique

La réalisation d'IRM à terme corrigé chez les nouveau-nés prématurés est, sans être consensuelle (L. S. de Vries, Benders, & Groenendaal, 2013), de plus en plus systématique (L. S. de Vries et al., 2015), même si son impact est mal évalué et les variantes de la normale mal connues. Avec l'utilisation de champs magnétiques de plus en plus élevés, à 1,5 T en routine clinique et davantage en recherche (Lüsebrink, Wollrab, & Speck, 2013), l'IRM est une source considérable d'informations, en permettant de visualiser des structures et des phénomènes de plus en plus subtiles. Il existe toutefois des particularités de ces images inhérentes à la population de prématurés étudiée : contraste inversé entre les substances blanche et grise, petite taille des structures, faible résolution spatiale, faible rapport signal sur bruit et artefacts de mouvements, qui complexifient l'interprétation des images. La visualisation des principales structures cérébrales permet actuellement de segmenter puis d'estimer un volume de ces derniers à partir d'images acquises avec un champ magnétique de 3 T (Gui et al., 2012; Prastawa, Gilmore, Lin, & Gerig, 2005; Weisenfeld & Warfield, 2009), mais une controverse concerne

l'interprétation d'anomalies de signal de la substance blanche. Elles sont décrites initialement comme des hyperintensités en pondération T2 de la substance blanche survenant chez d'anciens grands prématurés à terme corrigé, dont la topographie, l'étendue et l'importance sont plus sévères que celles des régions appelées « cross-road », habituellement en hypersignal, de la substance blanche périventriculaire du nouveau-né. Cette controverse a pris de l'ampleur lorsque ces hyperintensités nommées « diffuse excessive high signal intensity » (DEHSI) ont été associées à un pronostic très défavorable (Woodward, Anderson, Austin, Howard, & Inder, 2006). Les études suivantes ont abouti à des conclusions très variées, allant d'un phénomène physiologique transitoire (de Bruïne et al., 2011a; Jeon et al., 2012; Leitner et al., 2014), une anomalie de la substance blanche (Counsell et al., 2003) ou à un facteur péjoratif majeur du développement cérébral (Dyet et al., 2006; Parikh et al., 2013). Ces disparités de résultats s'associent à une disparité des populations de prématurés étudiées.

L'œil du radiologue est capable de reconnaître différentes structures cérébrales, d'en apprécier la taille et la morphologie, d'en mesurer de façon subjective l'intensité de signal. Toutefois, quelle est l'importance de la variabilité intra ou inter-observateurs lors de la réalisation de ces mesures et lors de l'analyse du signal dans l'interprétation des IRM cérébrales néonatales ? Notre hypothèse est que cette variabilité peut être la source d'erreurs non négligeables. Cette variabilité doit être évaluée puis corrigée. Quelle solution peut-on apporter pour rendre plus objective et reproductible cette interprétation ?

1.3. Objectifs

Un premier objectif de cette thèse est de quantifier l'existence et l'importance de la variabilité intra et inter-observateurs dans l'interprétation des IRM cérébrales néonatales. Nous évaluons les différences de mesures, de surfaces et calculons les coefficients de similarité entre les observateurs lors de l'étude des principales structures cérébrales néonatales : noyaux gris centraux, ventricules latéraux, substance blanche.

Le second objectif est la conception d'un outil robuste de segmentation des structures cérébrales, de détection automatisée ou semi-automatisée et de quantification des hyperintensités de la substance blanche, spécialement adapté aux nouveau-nés et anciens prématurés. Cet outil a pour contraintes d'être utilisable sur les images pondérées en T2, acquises dans le plan axial ou coronal, avec un champ à 1,5 T, ce qui correspond aux pratiques actuelles. Il devra être également utilisable simplement, sur un ordinateur de bureautique standard. Cet outil doit permettre d'apporter une réponse fiable quant à la détection, l'analyse et l'interprétation des hyperintensités de la substance blanche du nouveau-né prématuré.

2. Neuro-anatomie et développement cérébral

2.1. Développement cérébral physiologique fœtal

Le développement cérébral débute pendant la période embryonnaire pour se poursuivre jusqu'à l'âge adulte. Une bonne connaissance des étapes de cette croissance et maturation cérébrale est un prérequis indispensable pour comprendre les enjeux de l'imagerie médicale. Cela est particulièrement vrai pour comprendre l'aspect en IRM du cerveau du nouveau-né grand prématuré, très proche de celui du fœtus.

2.1.1. Développement cérébral *in utero*

Pour bien comprendre les enjeux d'une naissance prématurée, la connaissance préalable du développement cérébral *in utero* est indispensable. Le développement du système nerveux central se divise en deux phases principales : la première phase s'étend de 0 à 20 semaines d'aménorrhée (SA) avec les phénomènes de neurogenèse et de migration neuronale. Chez le fœtus, la multiplication cellulaire neuronale s'effectue dans la zone germinative (ou matrice germinale), localisée autour du système ventriculaire. Dès 6 SA, les cellules neuronales débutent une migration radiaire en direction de la surface cérébrale, pour constituer le ruban cortical.

Progressivement la zone germinative diminue de volume tandis que le ruban cortical s'épaissit (Illustration 1). Cet aspect dit en « multi-couches » en imagerie (N. J. Girard & Raybaud, 1992) avec une zone germinative périventriculaire, une couche intermédiaire de cellules migrantes et le cortex cérébral, est visualisable jusqu'à environ 28 semaines de gestation (Glenn, 2009; Kostovic & Vasung, 2009).



Illustration 1 : coupe microscopique de parenchyme cérébral. Courtoisie du Dr Antoinette Gelot.

Dans le même temps, les principaux composants anatomiques du système nerveux central s'organisent avec la constitution de quatre subdivisions définitives :

- le prosencéphale, constitué du télencéphale (futurs hémisphères, ventricules latéraux et striatum) et du diencephale (3^e ventricule et thalami),
- le mésencéphale, constitué des futurs tubercles quadrijumeaux, du noyau rouge, du *locus niger*, des *locus caeruleus* et des noyaux de la III^{ème} paire crânienne,
- le rhombencéphale, renfermant les noyaux moteurs en position médiane et les noyaux sensoriels en position latérale. Le rhombencéphale est lui-même constitué du métencéphale (future protubérance) et du myélencéphale (futur bulbe),
- le cervelet, dont l'anatomie est complète à 15 SA, et dont les principales fissures sont déjà visibles. On peut distinguer les lobes antérieur et postérieur du vermis, séparés par la fissure primaire.

La deuxième phase, à partir de 20 SA, consiste en la mise en place de circuits cérébraux fonctionnels (synaptogenèse, remodelage de circuit, myélinisation) et se poursuit jusqu'à l'âge adulte. Lors du dernier trimestre se produit la giration : plissement de la surface télencéphalique, associé à un épaissement du cortex, qui complexifie la morphologie du cerveau de façon croissante avec l'âge. Les gyri et les sillons deviennent ensuite visibles macroscopiquement. Les sillons primaires sont les premières indentations à la surface du cerveau, fixes au sein d'une espèce, puis apparaissent les sillons secondaires et tertiaires, variables selon les individus. Cette variabilité de la forme des sillons, en particulier tertiaire, complexifie l'analyse des images et le travail de segmentation, que ce soit manuellement ou lors de la création d'atlas, comme nous le verrons plus loin.

2.1.2. Myélinisation

Parallèlement à la croissance cérébrale se produit le phénomène de myélinisation. Les oligodendrocytes matures localisés dans le tissu de soutien cérébral assurent la myélinisation. La myéline est un composant gras (galactocérobrosides), qui forme une gaine autour des axones du système nerveux central. Cette gaine n'est pas continue et laisse à intervalles réguliers des portions d'axones non myélinisés : les nœuds de Ranvier. Cette gaine permet d'augmenter la rapidité de la transmission de l'information nerveuse, en permettant une conduction saltatoire, de nœud de Ranvier en nœud de Ranvier. L'évolution de la myélinisation se fait selon un schéma temporel et spatial connu, respectant une organisation caudo-rostrale, avec une extension postéro-antérieure et centrifuge au niveau cérébral (A. James Barkovich, 2000; Guleria & Kelly, 2014). L'importance de la myélinisation permet d'apprécier le degré de maturation cérébrale. Un retard peut être mis en évidence chez les nouveau-nés prématurés.

2.1.3. Substance grise et substance blanche

La conjonction de la croissance et de la myélinogenèse aboutit à la formation du cerveau, avec deux composantes principales : la substance grise et la substance blanche. La substance grise, composée de corps cellulaires de neurones, de dendrites et de synapses, forme le cortex cérébral et les noyaux gris centraux. La substance blanche est composée essentiellement d'axones en cours de myélinisation. La substance grise et la substance blanche sont bien différenciées en IRM, sur les pondérations en T1 et T2. En période néo-natale, la substance blanche non myélinisée a un T1 et un T2 plus élevés que ceux de la substance grise, donnant un contraste « inverse » de celui observé chez l'adulte (Illustration 2). Ces aspects seront détaillés dans le chapitre 3.

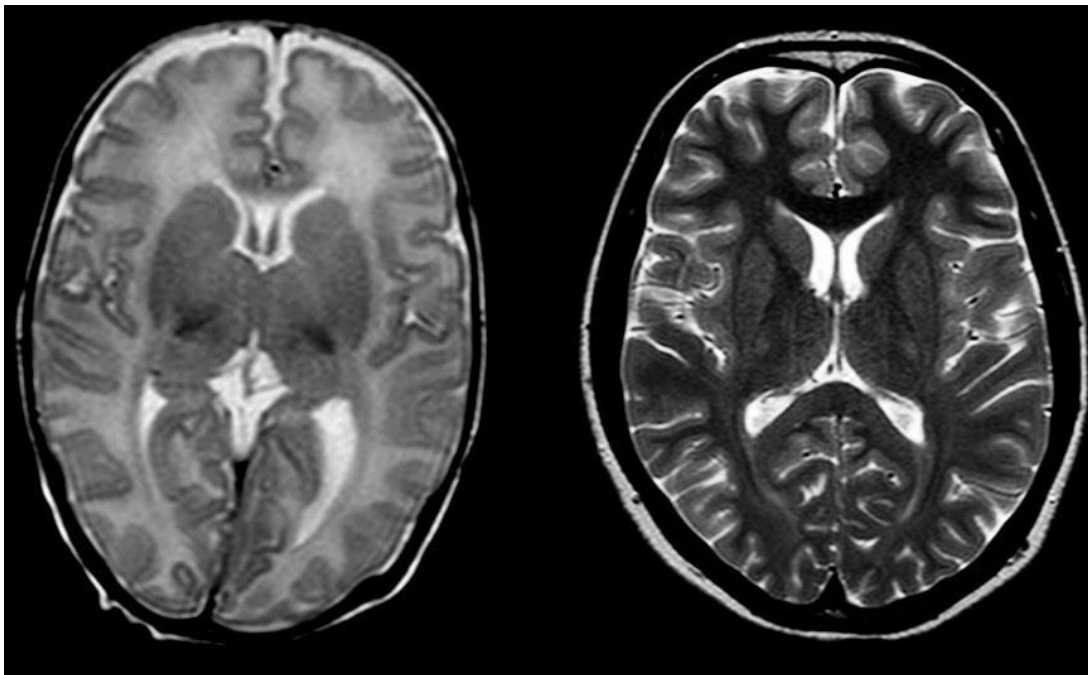


Illustration 2 : coupes axiales pondérées en T2 chez un nouveau-né à gauche, un nourrisson de 2 ans à droite.

2.2. Examen clinique néonatal à terme

2.2.1. Généralités

Un nouveau-né est à terme s'il naît entre 280 et 284 jours d'aménorrhée, soit entre 40 et 41 semaines d'aménorrhée. A ce terme, un enfant mesure en moyenne 50 cm, et pèse 3,5 kg pour un garçon et 3,2 kg pour une fille. Son périmètre crânien est de 35 cm en moyenne. Sa fréquence respiratoire est de 40 à 60 cycles par minute, et sa fréquence cardiaque est de 150 à 120 battements par minute. Les premières urines sont émises dans les 36 premières heures, le méconium dans les 24 premières heures.

2.2.2. Adaptation à la vie extra-utérine

Le passage d'une circulation fœtale à haute résistance systémique et pulmonaire basse à un double circuit avec une teneur accrue en oxygène du sang est un changement majeur de l'hémodynamique en période néonatale. De plus, les nouveau-nés sont exposés à une multitude de stimuli physiologiques (sensitifs et moteurs, respiration...) ou pathologiques (agents pathogènes). La circulation materno-fœtale étant interrompue, certains facteurs de développement ne sont plus délivrés au cerveau en formation. Ce phénomène ne doit pas être négligé chez les enfants prématurés et contribue à un risque accru de troubles neuro-développementaux à long terme (Saigal & Doyle, 2008). Pour évaluer la vitalité néo-natale immédiate, le score d'Apgar (Apgar, Holaday, James, Weisbrot, & Berrien, 1958), coté de 0 à 10, analyse cinq paramètres cliniques simples (battements cardiaques, respiration, tonus musculaire, réflexes et coloration cutanée) (Li et al., 2013). Le score est normal s'il est supérieur à 7. En revanche, un score bas persistant est prédictif d'une morbi-mortalité augmentée (Drage, Kennedy, & Schwarz, 1964).

2.2.3. Score clinique

Afin de quantifier et de réaliser un examen clinique reproductible, différents éléments sont rassemblés dans des scores (Dubowitz ou Farr), qui ont été progressivement réadaptés (L. Dubowitz, Mercuri, & Dubowitz, 1998). Ils tiennent compte de la posture dans différentes positions (suspension, décubitus dorsal), du tonus axial et périphérique passif et actif, des réflexes primaires et tendineux, des réponses aux stimulations de l'environnement. Les scores cliniques sont utilisés pour déterminer la maturation de l'enfant, dépister précocement les retards de développement, et essayer de trouver une corrélation avec le devenir à plus long terme. Ainsi, il existe une bonne corrélation entre un examen neurologique normal à 40 semaines d'aménorrhée et la normalité à un an. Une hypotonie isolée est moins défavorable que des anomalies neurologiques à type d'hypertonie ou de trémulations (L. M. Dubowitz et al., 1984).

2.2.4. Particularités neurologiques

L'examen neurologique normal à la naissance retrouve une hypertonie segmentaire des membres associée à une hypotonie axiale. On observe un début de fixation oculaire, des mouvements d'ouverture des mains, un grasping. Il existe un réflexe de succion et de marche automatique.

2.3. Examen clinique du nouveau-né prématuré

2.3.1. Définition

Un enfant est prématuré si sa naissance survient avant 37 semaines d'aménorrhée. Elle concerne environ 15 millions d'enfants par an dans le monde (Blencowe et al., 2012). La prématurité est « moyenne » si la naissance survient entre 33 SA et 36 SA et 6 jours, « grande » entre 28 et 32 SA + 6 jours, et très grande (prématurissime) avant 28 SA.

Dans ce contexte, l'examen clinique initial est d'autant plus difficile que la prématurité est grande. L'interruption naturelle du développement et d'éventuels phénomènes pathologiques surajoutés compliquent la prise en charge de ces enfants. Médecins et parents ont besoin de facteurs prédictifs de développement neurocognitif, qu'ils soient cliniques, radiologiques ou électroencéphalographiques, pour adapter au mieux le suivi médical.

2.3.2. Particularités neurologiques

Comme pour les nouveau-nés à terme, l'examen clinique initial est primordial, mais est souvent frustré, en raison de l'immaturité. Les tests habituellement effectués ne sont pas discriminants pour l'appréciation de la normalité de l'examen clinique, car il existe une réelle différence séméiologique entre nouveau-nés à terme et prématurés.

Même lorsque les nouveau-nés prématurés arrivent « à terme », le comportement neurologique est discrètement différent : ils sont plus hyperexcitables et ont tendance à avoir un tonus moins marqué des fléchisseurs des membres et des extenseurs du cou en position assise, lors d'une étude chez des nouveau-nés de 25 à 34 SA (Mercuri et al., 2003). Les nouveau-nés entre 27 à 35 SA ont paradoxalement une orientation et une vigilance visuelle et auditive meilleure que les nouveau-nés à terme (Palmer, Dubowitz, Verghote, & Dubowitz, 1982; Ricci et al., 2008). L'examen clinique donne donc une information globale, mais l'exploration en imagerie est systématique. Une échographie transfontanellaire est réalisée, le plus souvent complétée par une IRM cérébrale, dont le but est de s'assurer de la normalité des structures cérébrales, ou au contraire de détecter précocement des anomalies très sévères, pouvant modifier radicalement la prise en charge de l'enfant.

Ces examens permettent de juger de l'évolution de l'enfant, d'évaluer les traitements en phase aiguë et le rapport bénéfices/risques d'investigations complémentaires.

3. Exploration cérébrale du nouveau-né en imagerie

3.1. Imagerie ultrasonore

L'imagerie ultrasonore est l'examen de première intention de par sa facilité technique de réalisation, son innocuité et la qualité en résolution des images fournies (Illustration 3 et Illustration 4). L'échographie est réalisée par voie transfontanellaire (ETF), excellente fenêtre acoustique pour l'exploration du parenchyme cérébral. Pour être comparative d'un examen à l'autre, l'ETF nécessite une technique rigoureuse avec l'acquisition de coupes de référence dans les plans orthogonaux coronal et sagittal. Cet examen de dépistage permet le diagnostic d'hémorragies intracrâniennes (Illustration 5) ou de volumineuses malformations cérébrales. En revanche, son exploration est limitée pour l'étude du cortex cérébral et ne permet qu'une appréciation approximative de la normalité de la substance blanche. Il est prouvé que les premières anomalies morphologiques détectées à l'ETF augmentent de façon significative lorsque l'âge gestationnel diminue et est hautement prédictif de la survenue d'anomalies sévères à la sortie de l'hôpital (Brissaud et al., 2012). Lors de la détection d'anomalies à l'ETF, l'examen réalisé en seconde intention est donc l'IRM.

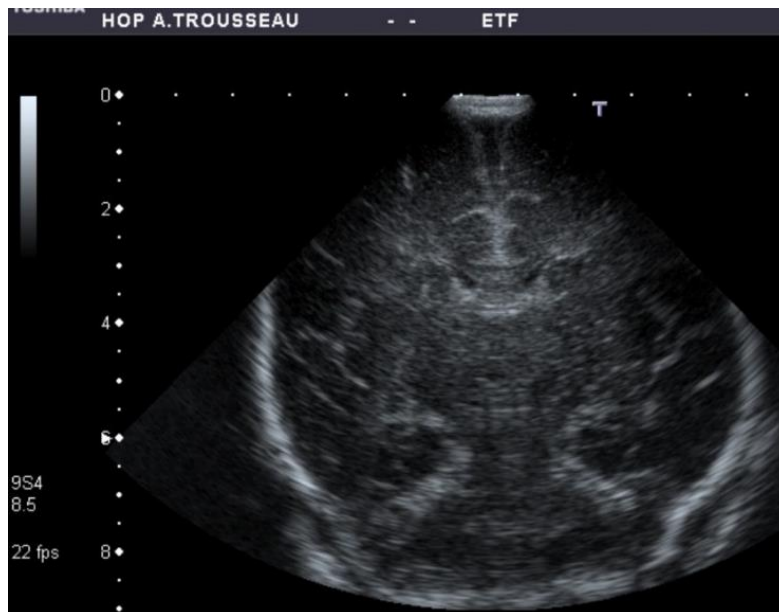


Illustration 3 : coupe coronale d'ETF normale réalisée le premier jour de vie chez un nouveau-né à terme.

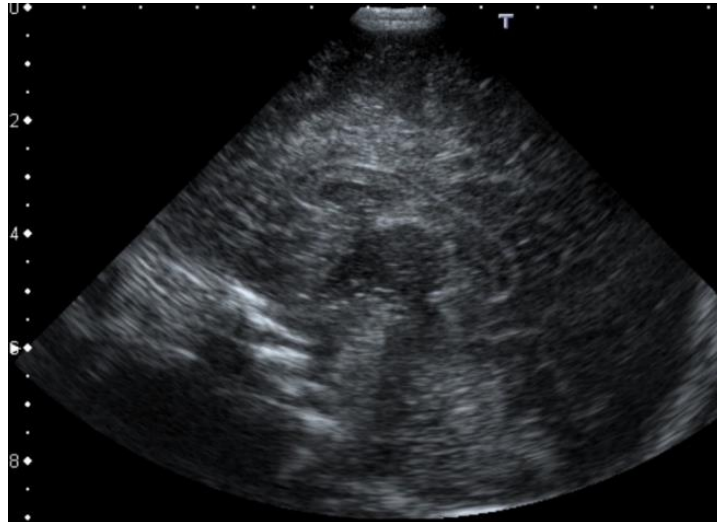


Illustration 4 : coupe sagittale médiane d'ETF normale réalisée le premier jour de vie chez un nouveau-né à terme.

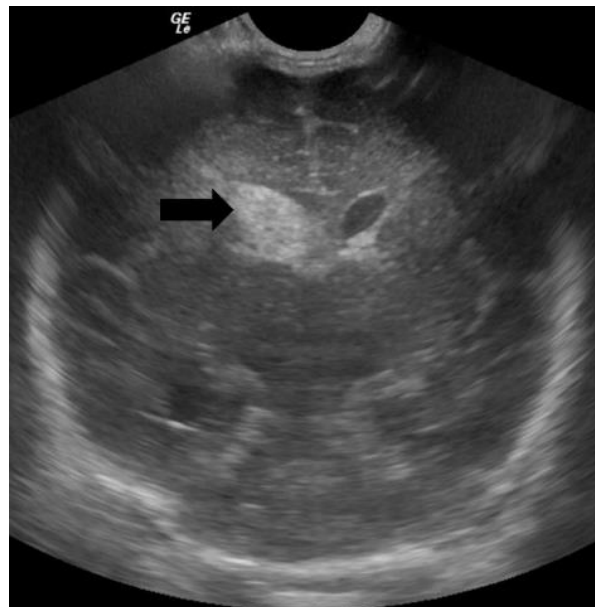


Illustration 5 : coupe coronale d'ETF pathologique réalisée à deux semaines de vie chez un prématuré né à 32 SA. Hyperéchogénicité de la corne frontale du ventricule latéral droit due à une hémorragie intraventriculaire (flèche noire).

3.2. Scanner à rayons X

La tomodensitométrie à rayons X utilise l'atténuation des rayons X lors de leur passage à travers le corps humain pour former une image. Les scanners actuels utilisent un couple tube-détecteurs effectuant une rotation continue autour de l'organe à étudier, qui se déplace au sein du scanner. Cette acquisition de données est volumique, ce qui permet de reconstruire des images dans les trois plans de l'espace (axial, coronal et sagittal).

En pédiatrie, l'exploration par tomodensitométrie X est performante pour la recherche de lésions traumatiques parenchymateuses ou osseuses, mais a l'inconvénient d'être irradiante. Si le scanner

cérébral différencie la substance grise de la substance blanche, il est peu contributif en période néonatale pour l'analyse fine du développement cortical ou de la substance blanche (Illustration 6).

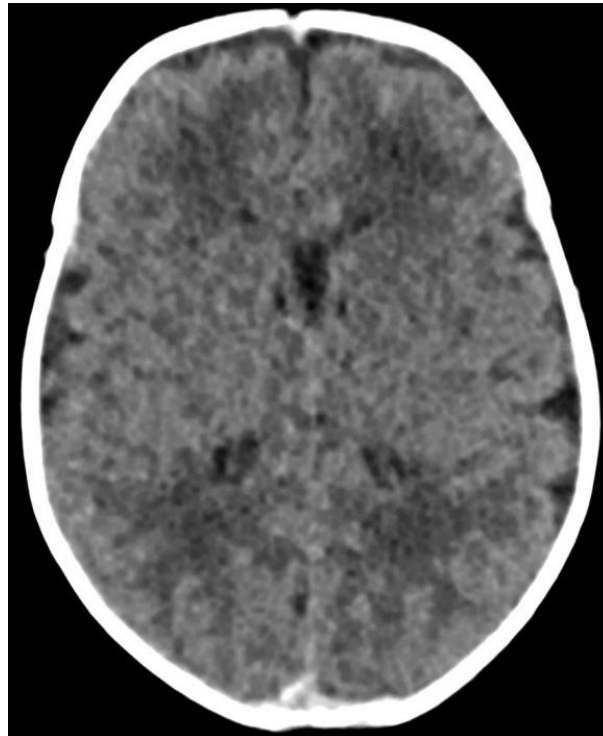


Illustration 6 : coupe axiale d'une TDM cérébrale normale d'un nouveau-né à terme de trois jours de vie en contraste spontané, fenêtre parenchymateuse.

3.3. Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)

Les avancées de l'IRM permettent une exploration morphologique cérébrale fine, dont l'interprétation est un enjeu majeur en néonatalogie.

3.3.1. Fonctionnement de l'IRM

3.3.1.1. Principe général

Le corps humain est composé très majoritairement de molécules d'eau (H_2O). Schématiquement, le proton constituant le noyau d'hydrogène possède un moment magnétique, c'est-à-dire qu'il se comporte comme un petit aimant. La résonance magnétique nucléaire utilise la propriété de couplage entre le moment magnétique du proton d'hydrogène et l'application d'un champ magnétique externe puissant noté B_0 (de 1,5 à 3 T en routine clinique).

Le champ magnétique externe B_0 permet d'orienter les spins le long de l'axe de B_0 , qui effectuent une rotation autour cet axe dans un mouvement de précession, à une fréquence dite de précession (ou de Larmor), proportionnelle à l'intensité du champ magnétique principal B_0 . La résultante de l'ensemble

de ces vecteurs d'aimantation est appelée vecteur d'aimantation macroscopique M . L'application d'une onde de radiofréquence, à la fréquence dite de résonance (42,6 MHz/T pour le proton), permet d'interagir avec le proton. Il se transmet alors de l'énergie, qui fait passer les protons d'un état d'équilibre à un état excité. Cela se réalise en appliquant un champ B_1 , tournant dans le plan orthogonal à B_0 . Le vecteur d'aimantation M change alors de direction. A l'arrêt de l'émission de l'onde de radiofréquence, se produit le phénomène de relaxation. Le vecteur d'aimantation M basculé retourne à sa position d'équilibre en restituant l'énergie, sous forme d'un signal temporel, nommé Free Induction Decay (FID), recueilli par les antennes de l'IRM. Les antennes sont placées en regard de l'organe à explorer. Dans un référentiel tournant, la relaxation se décompose en deux processus exponentiels en fonction du temps : la relaxation longitudinale caractérisée par le temps T_1 et la relaxation transversale caractérisée par le temps T_2 . La relaxation longitudinale correspond à la « repousse » de la composante M sur l'axe z notée M_z , et dépend surtout de l'émission de chaleur et des interactions avec les autres particules paramagnétiques. La relaxation transversale correspond à diminution de la composante du vecteur d'aimantation M dans le plan $\langle x,y \rangle$ noté M_{xy} . Cette décroissance suit une exponentielle caractérisée par le temps T_2^* dépendant essentiellement de l'hétérogénéité et des variations locales du champ magnétique, liées aux noyaux eux-mêmes.

3.3.1.2. Principe des gradients

Pour étudier un organe spécifique et réaliser des coupes dans les trois plans de l'espace (axial, sagittal et coronal), il faut « sélectionner » les protons dont on veut étudier le signal. La localisation spatiale est obtenue par un gradient de champ magnétique, selon deux méthodes de codage, par la fréquence (pour une direction) et par la phase (pour une ou deux autres directions). Le signal mesuré comme une variation du flux dans une bobine placée dans le plan $\langle xy \rangle$ fournit le domaine de Fournier de l'image (ou k -space). L'image est donc calculée par une transformée de Fourier.

3.3.1.3. Principe des séquences de bases utilisées en néonatalogie

3.3.1.3.1. Echo de spin

Le signal recueilli est différent selon la séquence choisie par le radiologue à la console. Les séquences sont actuellement très variées et il est important, surtout chez le nouveau-né, de choisir des séquences robustes et reproductibles avec des paramètres adaptés au cerveau immature.

En imagerie clinique, des séquences standard ont été élaborées dans un premier temps. La séquence de base est appelée séquence écho de spin. Elle consiste en l'application d'une impulsion de radiofréquence initiale de 90° , qui entraîne la bascule du vecteur d'aimantation dans le plan $\langle x,y \rangle$. Les spins se déphasent ensuite rapidement. Une seconde impulsion de radiofréquence de 180° est émise, qui permet

de rephaser tous les spins. Cette resynchronisation des spins fait apparaître un écho. Cet instant est le temps d'écho (TE). En répétant successivement plusieurs impulsions de 180° , il est ainsi possible de recueillir d'autres échos successifs, d'intensité décroissante, et de gagner du temps pour l'obtention de l'image. Le délai entre les répétitions de cette séquence est nommé temps de répétition. En fonction des temps d'écho (TE) et de répétition (TR) choisis par l'opérateur à la console, l'image obtenue sera pondérée en T1 ou T2. Par exemple, des TE et TR courts donnent une image pondérée en T1 (Illustration 7).

L'imagerie cérébrale néonatale est difficile du fait de l'existence simultanée de la maturation cérébrale, de la migration des cellules gliales et surtout la myélinisation quasiment absente à l'étage sus-tentorial. Ainsi, les paramètres à utiliser doivent être adaptés à la richesse en eau du cerveau néonatal : le temps d'écho utilisé pour les séquences T2 doit être particulièrement allongé. Il en est de même pour le temps de répétition.

La qualité de la résolution d'une image augmente avec la durée d'acquisition de la séquence. Un compromis réaliste est nécessaire pour obtenir une image interprétable chez un nouveau-né, avec une acquisition ne dépassant pas 3 minutes en routine. Le facteur Turbo, introduit depuis plusieurs années, est disponible chez tous les constructeurs. Il permet de diminuer notablement le temps d'acquisition des séquences écho de spin (Turbo Spin ou Fast Spin Echo) grâce à l'acquisition de plusieurs lignes du plan de Fourier lors d'une seule émission de radiofréquence.

Selon la pondération, les liquides apparaîtront en noir (hyposignal) sur les séquences T1, ou blanc (hypersignal) sur les séquences T2 (Illustration 7).

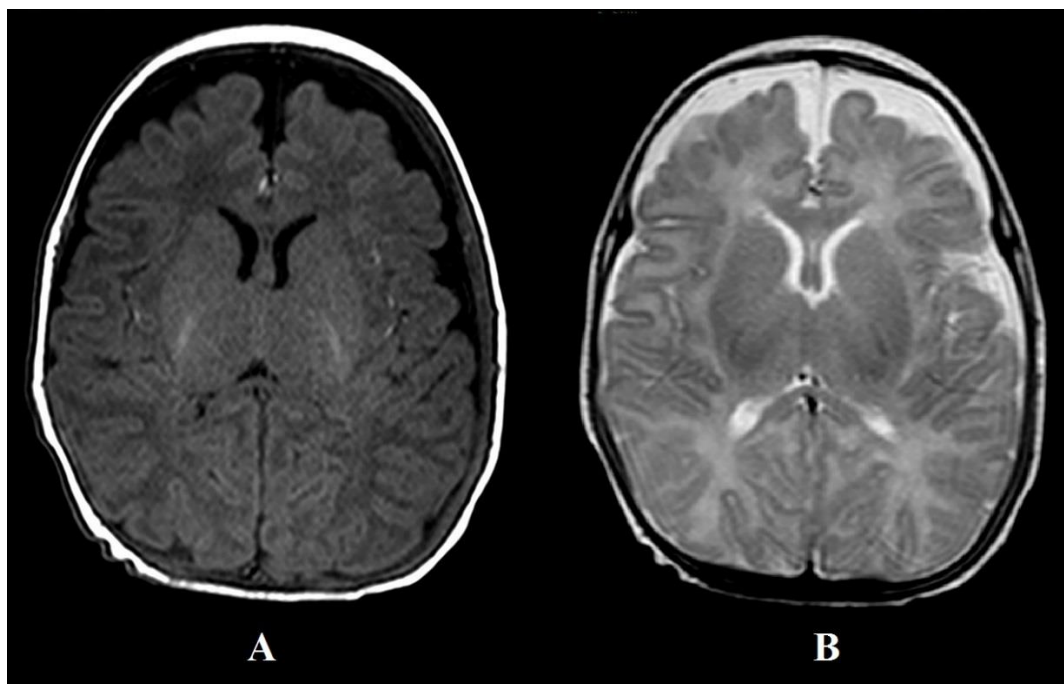


Illustration 7 : coupe axiale d'une IRM cérébrale néonatale normale pondérée en T1 (A) et en T2 (B) chez un nouveau-né à terme.

Ces séquences de base, en pondération T1 et T2 Fast ou Turbo Spin Echo constituent actuellement la base de l'analyse morphologique du cerveau. Elles permettent d'étudier l'anatomie cérébrale (différenciation de la substance grise/substance blanche, noyaux gris centraux, giration), d'apprécier le volume du système ventriculaire ainsi que des espaces péri-cérébraux.

La qualité de l'image dépend de la résolution souhaitée, et celle-ci dépend des capacités de la machine, de la taille des structures à étudier et du temps d'acquisition.

De nombreux artefacts peuvent exister en IRM, liés au matériel (hétérogénéités du champ magnétique, présence de matériel métallique, interférences) ou au patient (mouvements involontaires, cycles respiratoires). Ces artefacts peuvent dégrader la qualité de l'image mais peuvent parfois également être mis à profit pour le diagnostic (exemple de la détection des stigmates hémorragiques par l'artefact de susceptibilité magnétique pour les séquences en écho de gradient.)

Ainsi, il est essentiel de choisir un compromis satisfaisant entre la qualité de l'image et des séquences courtes, durant chacune quelques minutes, peu sensibles aux mouvements du nouveau-né.

3.3.1.3.2. Echo de gradient

A la différence de l'écho de spin, les spins des protons lors d'une séquence en écho de gradient sont basculés d'un angle inférieur à 90° , et ne sont pas rephasés par une impulsion de 180° . Le retour à l'équilibre s'effectue donc plus rapidement, ce qui constitue un gain de temps. En revanche, les séquences écho de gradient sont particulièrement sensibles aux artefacts de susceptibilité magnétique (Illustration 8). Elles ont ainsi l'intérêt de détecter de façon beaucoup plus sensible les produits de dégradation de l'hémoglobine, qui restent visibles plusieurs mois après un épisode hémorragique.

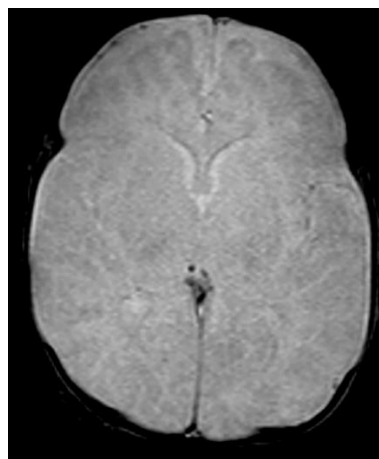


Illustration 8 : coupe axiale d'une IRM cérébrale normale en séquence écho de gradient pondérée en T2.

L'imagerie de susceptibilité magnétique (Susceptibility Weighted Imaging, SWI) est une séquence écho de gradient 3D de haute résolution, qui exploite l'effet BOLD (reflet des variations locales et transitoires de l'oxygène transporté par l'hémoglobine) et les différences de susceptibilité magnétique existant entre

les tissus. La SWI combine les informations d'amplitude et de phase d'une séquence en écho de gradient T2 et accentue les propriétés paramagnétiques des produits sanguins tels que la désoxyhémoglobine, la méthémoglobine intracellulaire et l'hemosidérine.

Les séquences SWI sont très sensibles aux dépôts de sang, de fer et de calcium dans le cerveau. Il en résulte plusieurs applications cliniques : détection de petites lésions hémorragiques, y compris celles liées aux traumatismes cérébraux et aux coagulopathies, la détection de malformations vasculaires (cavernomes, télangiectasies et angiomes). Elles peuvent mettre en évidence une thrombose veineuse (Tong et al., 2008; Verschuuren, Poretti, Buerki, Lequin, & Huisman, 2012) et différencier les lésions punctiformes hémorragiques de la substance blanche des lésions de gliose (Niwa et al., 2011).

3.3.1.3.3. Séquence de diffusion

Il s'agit d'une séquence d'acquisition rapide de type « echo planar », qui utilise la minime perte de signal entraînée par le mouvement brownien (mouvement permanent aléatoire) des protons de l'eau, par l'ajout d'un gradient de diffusion b constant supplémentaire. L'imagerie de diffusion mesure les mouvements microscopiques des protons (Illustration 9). Très sensible aux artefacts, cette séquence est toujours interprétée en association avec les séquences conventionnelles. La pondération en diffusion de la séquence utilisée dépend de la performance des gradients, caractérisé par un facteur b (Kremer, Oppenheim, Schmitt, & Dietemann, 2007). L'acquisition d'au moins deux images avec des facteurs b très différents (classiquement, $b = 0$ et $b = 1000 \text{ s/mm}^2$) permet de calculer un coefficient apparent de diffusion, exprimé en mm^2/s , pour chaque pixel étudié. Il en résulte une représentation cartographique en échelle de gris ou en couleur sur laquelle on peut quantifier le coefficient apparent de diffusion (ADC) dans une région d'intérêt. Cette valeur quantitative s'affranchit des conditions d'acquisition : la comparaison de résultats obtenus à des temps différents ou à partir d'imageurs différents est donc possible.

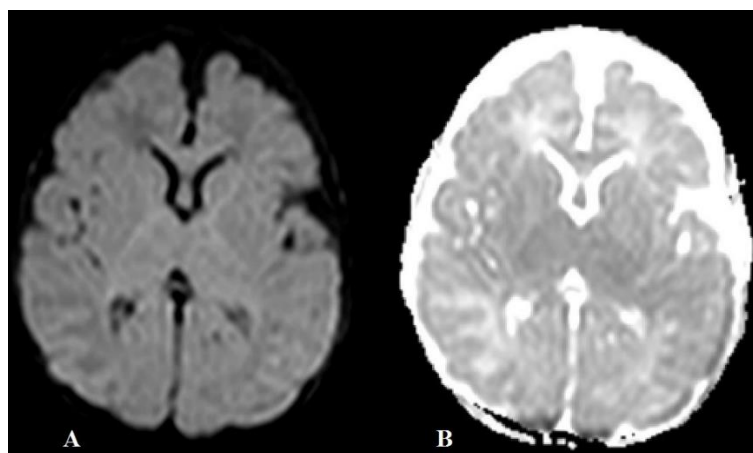


Illustration 9 : coupe axiale d'une IRM cérébrale normale d'une séquence de diffusion (A) avec la cartographie de coefficient apparent de diffusion (B).

Les valeurs de la diffusion évoluent au cours du développement. Le phénomène de maturation cérébrale est également mis en évidence sur les séquences de diffusion. Avec la complexification croissante du parenchyme cérébral et la myélinisation, le parenchyme cérébral présente un gradient antéro-postérieur sur la cartographie ADC. L'ADC est significativement plus élevé dans la substance blanche que dans la substance grise (Forbes, Pipe, & Bird, 2002). Le calcul du coefficient apparent de diffusion, étudié dans quatre régions différentes de la substance blanche sous-corticale (capsule interne et antérieure et postérieure) et quatre de la substance grise (cortex, thalamus, la tête du noyau caudé et noyau lenticulaire), montre une diminution significative de l'ADC avec l'âge (Forbes et al., 2002).

3.3.1.3.4. Tenseurs de diffusion

L'imagerie en tenseur de diffusion est une technique de diffusion récente dans laquelle les gradients de diffusion sont appliqués successivement dans au moins six directions de l'espace. Le traitement de ces valeurs de diffusion permet d'obtenir un coefficient apparent de diffusion plus précis et de mesurer l'anisotropie, c'est-à-dire la direction des mouvements de diffusion des molécules. L'indicateur d'anisotropie couramment utilisé est la fraction d'anisotropie (FA), dont la valeur varie entre 0 et 1, une valeur proche de 1 indiquant une diffusion se faisant dans une seule direction préférentielle. Dans la substance grise, la diffusion est quasiment isotrope, alors qu'elle est anisotrope au sein de la substance blanche (maximum selon l'orientation des fibres de la substance blanche) (Moseley, Kucharczyk, Asgari, & Norman, 1991).

L'étude des tenseurs de diffusion est actuellement la meilleure technique non invasive pour évaluer les changements de microstructure dans les faisceaux de substance blanche (Dubois et al., 2013). L'imagerie en tenseur de diffusion permet une évaluation quantitative des structures et des lésions cérébrales normales en calculant la fraction de diffusion anisotrope (FA), l'amplitude moyenne directionnelle de diffusion de l'eau (MD) et la diffusion parallèle aux fibres de la substance blanche. Des études antérieures ont montré des changements spécifiques significatifs dans les indices de diffusion chez les prématurés avec anomalie de la substance blanche à terme corrigé. Lors de lésions de la substance blanche, qui entraînent des modifications microstructurales, l'étude des tenseurs de diffusion et de la tractographie montre une association entre des indices anormaux et ces lésions (Counsell et al., 2006; Liu et al., 2012).

3.3.2. Choix du champ magnétique en néonatalogie

Le débat sur le champ magnétique idéal pour le nouveau-né n'est actuellement pas tranché. Les essais à très bas champ n'ont pas été concluants car la performance des séquences est insuffisante pour une information diagnostique de qualité. L'utilisation d'une IRM à 1,5 T de petite taille, superposable à celle utilisée pour l'exploration ostéo-articulaire, a été testée initialement sur un modèle de mouton prématuré

puis dans un service de néonatalogie et semble intéressante (Tkach et al., 2012, 2014). Ces systèmes sont plus petits, moins exigeants techniquement pour leur installation sur site, moins bruyants et moins coûteux.

L'utilisation d'une IRM à 3 T permet d'améliorer la résolution spatiale (ou de gagner du temps d'acquisition pour une image équivalente à celle d'une 1,5 T) mais au prix de contraintes techniques comme la diminution du contraste en T1, l'augmentation des artefacts, et la nécessité d'une surveillance thermique accrue (ondes de radiofréquence plus intenses) sur un enfant de faible poids. Cette augmentation de chaleur reçue est quantifiée par le SAR (specific absorption rate) et ne doit pas être négligée.

Dans tous les cas, il est important d'assurer une protection maximale de l'audition de ces nouveau-nés par le port de bouchons d'oreille et/ou de casque antibruit. Les bruits produits lors d'un examen par IRM peuvent être importants (jusqu'à 131 dB) et ont un effet sur le fonctionnement de l'oreille interne (Radomskij, Schmidt, Heron, & Prasher, 2002). Peu d'études se sont cependant penchées sur le retentissement à long terme du bruit de l'IRM effectuée chez les nouveau-nés.

L'IRM est l'examen de choix devant une suspicion de pathologie anoxo-ischémique à terme. Chez le prématuré, la place précise de l'IRM reste à définir, toujours en seconde intention après l'échographie transfontanellaire (ETF).

3.4. Aspect en IRM du cerveau normal du nouveau-né

3.4.1. Radio-anatomie cérébrale normale

Les différentes structures suivantes sont visualisées en IRM (Illustration 10) :

- substance grise, incluant cortex et noyaux gris centraux ;
- substance blanche, myélinisée ou non ;
- liquide cérébro-spinal, incluant celui des espaces péri-cérébraux et les ventricules latéraux.

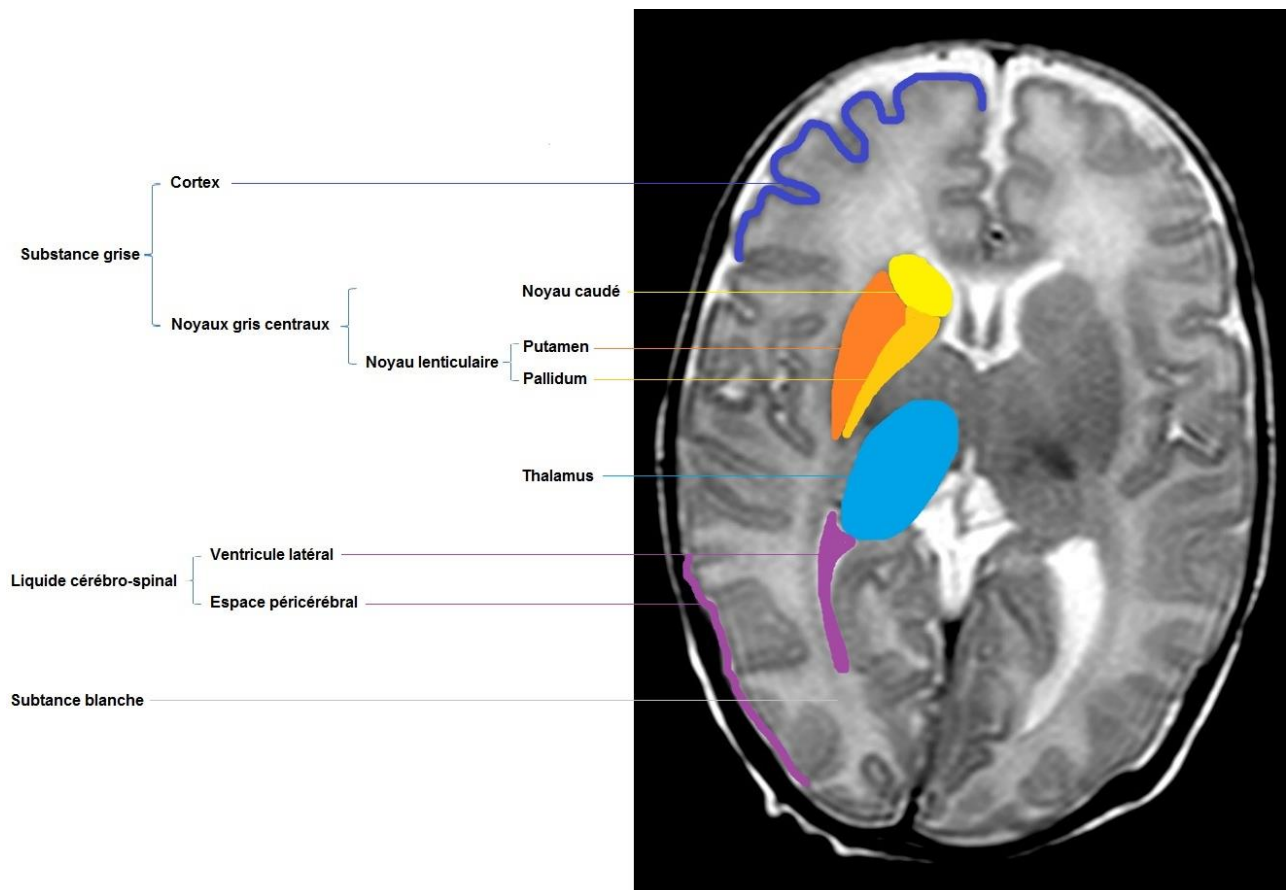


Illustration 10 : coupe axiale d'une IRM cérébrale pondérée en T2.

3.4.1.1. Substance grise

La substance grise, composée essentiellement des corps cellulaires des neurones est également présente dans les noyaux gris centraux et les thalami. L'étude de la croissance de ces différents composants de substance grise est importante et peut montrer en particulier des diminutions de volume lors de phénomène pathologique intercurrent. Argyropoulou *et al* ont segmenté 116 régions de substance grise incluant cortex et noyaux gris de 61 enfants prématurés (âge gestationnel de 33.4+/-1.9 semaine) à partir d'une séquence écho de gradient 3D T1 haute résolution. L'augmentation de volume de la substance grise s'effectue de bas en haut, et d'arrière en avant (comme le processus de myélinisation de la substance blanche). Le cortex visuel ainsi le cortex pré et post central (correspondant aux neurones de

la sensibilité et la motricité du corps humain) sont plus précocement matures que le cortex des lobes frontaux, temporaux et pariétaux. Le développement du cortex coïncide donc de façon spécifique avec la maturation fonctionnelle, phylogénétique et régionale de la substance blanche (Tzarouchi et al., 2009). Il a été remarqué que le putamen (partie latérale du noyau lenticulaire), le thalamus et le noyau caudé ont atteint 99% de leur volume final plus tôt que la plupart des zones corticales (Tzarouchi et al., 2009) chez les sujets sains. Par ailleurs, Srivanasan *et al* ont montré que le volume des noyaux gris centraux et des thalami est réduit chez les nouveau-nés prématurés à âge corrigé, comparativement aux enfants nés à terme. La diminution de volume des noyaux gris centraux est plus apparente chez les nourrissons ayant également des lésions supratentorielles (Srinivasan et al., 2007).

3.4.1.2. Substance blanche

La substance blanche est une composante importante du parenchyme cérébral. La maturation cérébrale comporte le phénomène de myélinisation dont nous avons vu qu'il était visualisé en IRM. Les changements physiologiques en imagerie de diffusion sont connus (Forbes et al., 2002).

3.4.1.3. Liquide cérébro-spinal

Le système ventriculaire assure la circulation du liquide cérébro-spinal au sein des différents lobes cérébraux. Il est constitué de quatre cavités principales : les deux ventricules latéraux, communiquant avec le troisième ventricule par les trous de Monro, puis avec le quatrième ventricule par l'aqueduc de Sylvius. Le liquide cérébro-spinal quitte le quatrième ventricule par le foramen de Magendie médian et les trous de Luschka latéraux. Le liquide cérébro-spinal comble les espaces péri-cérébraux et communique avec le canal épendymaire médullaire. Il est essentiellement produit par les plexus choroïdes et est réabsorbé par les granulations de Pacchioni. A l'état physiologique, le système ventriculaire intracérébral est peu visible. Il peut augmenter de taille par des mécanismes physiopathologiques différents.

3.4.1.4. Corps calleux

Le corps calleux est une commissure transversale du cerveau, constituée d'axones (appartenant à la substance blanche) qui relie les hémisphères cérébraux entre eux et permettant ainsi un échange d'informations (Illustration 11).

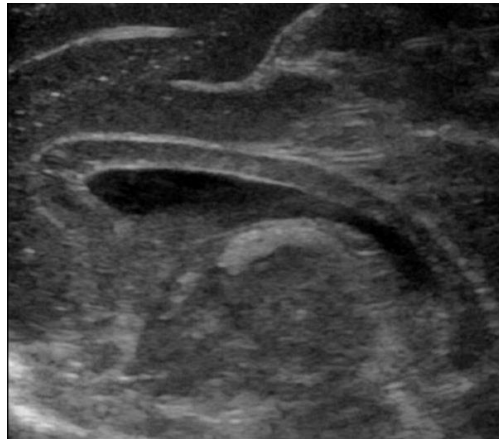


Illustration 11 : coupe sagittale normale du corps calleux lors d'une échographie transfontanellaire chez un nouveau-né à terme.

La biométrie et la morphologie du corps calleux évolue pendant l'enfance, et ses mensurations en IRM sont connues (C Garel et al., 2011). Une segmentation semi-automatique du corps calleux afin d'en déterminer son volume est à l'étude chez le grand enfant afin de rechercher une valeur pronostique dans les pathologies inflammatoires (atteinte préférentielle fréquente de la sclérose en plaque, par exemple) (Gauriau, Husson, Deva, Bloch, & Adamsbaum, 2013).

Le corps calleux est une structure particulièrement étudiée car son agénésie (totale ou partielle) est dépistée en période prénatale, avec une bonne corrélation en post natal dans 85 % des cas (Dhouib et al., 2011).

3.4.2. Suivi du développement et de la croissance cérébrale

Le développement du cerveau fœtal est désormais connu. Le suivi d'une grossesse inclut généralement en France la réalisation de trois échographies obstétricales. Elles permettent d'évaluer la croissance cérébrale, en mesurant la taille du cerveau, soit directement au niveau du parenchyme, soit indirectement sur les limites osseuses de la boîte crânienne, sur des coupes de référence (exemple du diamètre bipariétal), pour lesquelles existent des valeurs normatives. Ce suivi est également possible par IRM (Parazzini, Righini, Rustico, Consonni, & Triulzi, 2008; Tilea et al., 2009).

D'un point de vue macroscopique, l'analyse morphologique de la complexité croissante de la giration cérébrale (N. Girard et al., 2007) est également réalisée en échographie et en IRM (Illustration 12), par comparaison à des atlas de fœtus sains (C Garel et al., 2001; Catherine Garel, Chantrel, Elmaleh, Brisse, & Sebag, 2003). Les atlas indiquent la visibilité attendue des sillons en fonction du terme, et permettent de déceler un retard de maturation cérébrale ou des anomalies malformatives.

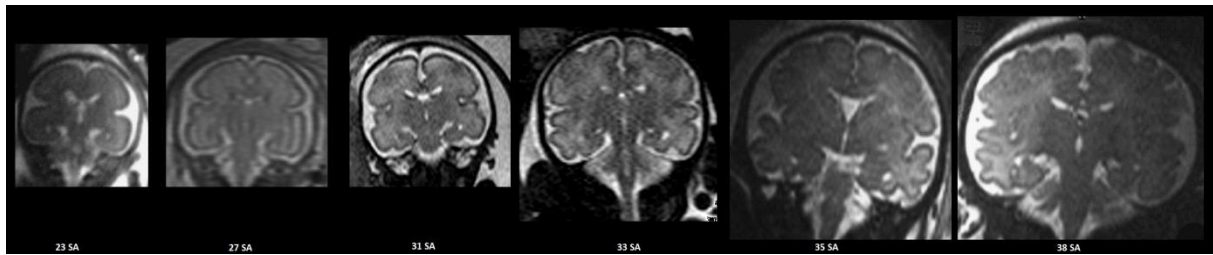


Illustration 12 : coupes coronales cérébrales en pondération T2. Complexification croissante de la giration en fonction du terme.

D'un point microscopique, l'étude de la maturation corticale chez 65 enfants âgés de 27 à 46 SA retrouve une diffusivité moyenne plus élevée dans les circonvolutions de sillons. Le coefficient apparent de diffusion (ADC) diminue jusqu'à 38 SA. Cela s'expliquerait par une complexité cellulaire et synaptique croissante associée à une augmentation de la densité cellulaire au fur et à mesure du développement cérébral. Le taux de maturation microstructural est corrélé localement à la croissance corticale, et prédit des scores de développement neurologique plus élevés à l'âge de deux ans. En cas de naissance prématurée, le développement cortical est d'autant plus réduit que la prématurité est grande. Il est prouvé que les prématurés à terme corrigé possèdent un cortex moins mature que les nourrissons nés à terme. Le développement de la microstructure corticale est donc sensible aux effets de la prématurité (Ball et al., 2013; Hüppi et al., 1998; Lüsebrink et al., 2013). En post-natal, l'IRM permet une exploration fine du parenchyme cérébral, tant de sa morphologie que de son signal. Les structures cérébrales ont augmenté de taille et sont donc plus facilement visualisées que pendant la période fœtale.

Paus *et al.* ont montré une augmentation progressive de la densité liée à l'âge chez 111 enfants des faisceaux cortico-spinaux de manière bilatérale et de la voie fronto-temporale gauche (hémisphère dominant chez les droitiers). Ces résultats traduisent une maturation progressive (augmentation du diamètre et de la myélinisation des axones) à la fin de l'enfance et de l'adolescence des voies de soutien des fonctions motrices et de la parole (Paus et al., 1999).

3.4.3. Myélinisation

La myélinisation est objectivée en IRM sous la forme d'un hypersignal T1 spontané progressif (Illustration 13), et d'un hyposignal T2, sur les séquences Spin Echo, liés à une augmentation locale de la densité, une richesse en substances lipidiques et une diminution du contenu hydrique (N. Girard, Raybaud, & du Lac, 1991b). La progression de cet hyper signal est suivie de façon physiologique sur les séquences écho de spin ou écho de gradient sur les IRM 1,5 T au niveau de la décussation des pédoncules cérébelleux supérieurs et inférieurs. Chez les fœtus de moins de 28 semaines d'âge gestationnel, la myéline est présente dans les noyaux gracile et cunéiforme, les noyaux vestibulaires, le vermis cérébelleux, le faisceau longitudinal médial, les noyaux sous-thalamiques, et dans les lemnisques médians et latéraux. A partir de 36 SA, de nouveaux sites de myélinisation sont visibles sur la couronne

rayonnante, le bras postérieur de la capsule interne, puis les sillons précentral et post-central (A J Barkovich, 1998; Counsell et al., 2002). Ce phénomène est visible également sur les examens réalisés sur une IRM 3T (Sarikaya, McKinney, Spilseth, & Truwit, 2013).

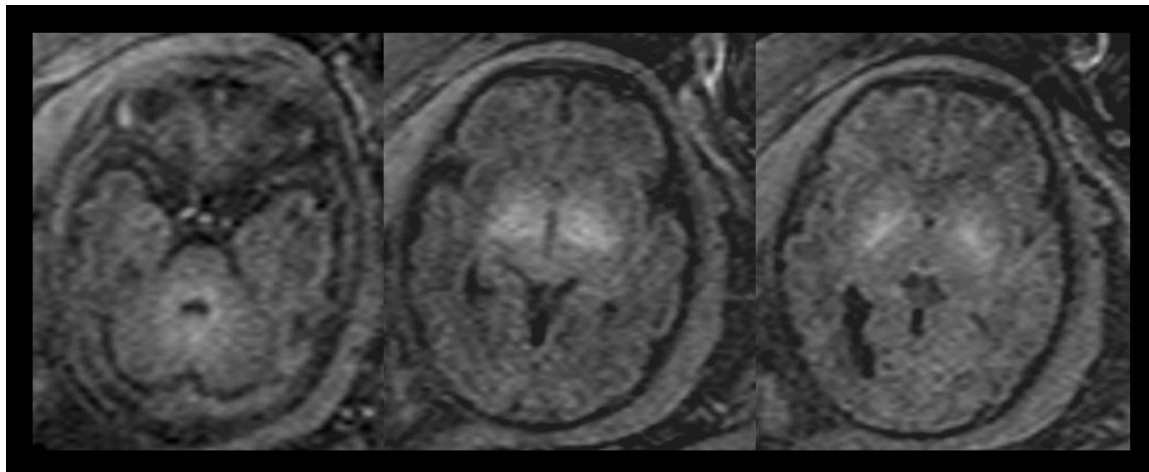


Illustration 13 : coupes axiales pondérées en T1 d'IRM cérébrale fœtale réalisée à 36SA. Hypersignal physiologique en T1 Spin Echo du bras postérieur de la capsule interne.

3.4.4. Score de maturation en IRM

Il existe un score de maturation, qui évalue quatre critères principaux : la myélinisation, le plissement cortical, la migration des cellules gliales et la distribution de la matrice germinale. Ce score a été initialement réalisé sur une population de 134 enfants âgés de 23 à 41 semaines d'aménorrhée (Childs et al., 2001). L'objectif de cette étude rétrospective était de valider ce système de notation dans une large population de nouveau-nés et de déterminer si cette évaluation quantitative simple de maturation cérébrale serait applicable dans la pratique clinique. Il devait être suffisamment sensible pour aider à la détection de changements mineurs dans la maturation cérébrale néonatale. En pratique, ce score n'est que très rarement calculé, car prenant trop de temps et sans réelle utilité clinique prouvée.

3.5. Exploration d'un cerveau pathologique

3.5.1. Encéphalopathie néonatale

Afin de détecter les anomalies de l'examen clinique, une connaissance préalable du développement normal est indispensable. L'encéphalopathie néonatale est définie par une perturbation des fonctions neurologiques au cours des premiers jours de vie du nouveau-né à terme, se manifestant par des « difficultés pour initier ou maintenir la respiration, une dépression du tonus et des réflexes, un niveau anormal de conscience, et souvent des convulsions ». L'encéphalopathie néonatale associe le plus souvent une asphyxie périnatale aux facteurs de risques suivants :

- antepartum :
 - âge maternel avancé,
 - multiparité,
 - antécédent familial de pathologie neurologique,
 - pré-éclampsie maternelle,
- perpartum :
 - manœuvres instrumentales,
 - césarienne en urgence,
 - fièvre maternelle.

Sarnat (Sarnat & Sarnat, 1976) a classé en trois catégories croissantes de gravité l'encéphalopathie néonatale en fonction de critères cliniques (niveau de conscience, tonus neuromusculaire, réflexes complexes comme la succion, Moro et occulo-vestibulaire) et électro-encéphalographiques, puis en a décrit le devenir neurologique entre 6 et 12 mois, donnant une valeur pronostique à cette classification. Ainsi les encéphalopathes sévères (classe 3) ont tous évolué vers de lourdes séquelles motrices ou sont décédés.

3.5.2. Pathologie ischémique du nouveau-né à terme

L'asphyxie périnatale est une situation pathologique d'altération des échanges gazeux ; entraînant une hypoxie et une hypercapnie (Wilson, Torrey, & Johnson, 1937), associée à une acidose métabolique (Bates, 1941). Quelles que soient ses origines, maternelle, fœtale, placentaire, obstétricale ou l'inadaptation à la vie extra-utérine, l'asphyxie a les mêmes conséquences sur l'organisme du nouveau-né. Les lésions ischémiques peuvent toucher différents organes (foie, reins, système cardio-vasculaire, poumons) et en particulier le cerveau (Shah, Riphagen, Beyene, & Perlman, 2004). L'atteinte de la substance grise concerne essentiellement les nouveau-nés à terme, en raison de l'immatunité de la vascularisation corticale et de la sensibilité de ces zones métaboliquement actives chez le prématuré, mais il existe un continuum.

Le cerveau néonatal est très sensible à l'ischémie, mais possède également un remarquable potentiel de récupération lorsque les mesures thérapeutiques sont rapidement engagées. Les atteintes ischémiques peuvent être classées en lésion ischémique hypoxique globale et en AVC périnatal focal, qui regroupe l'AVC artériel périnatal (AS) et la thrombose veineuse périnatale (SVT) (Illustration 14).

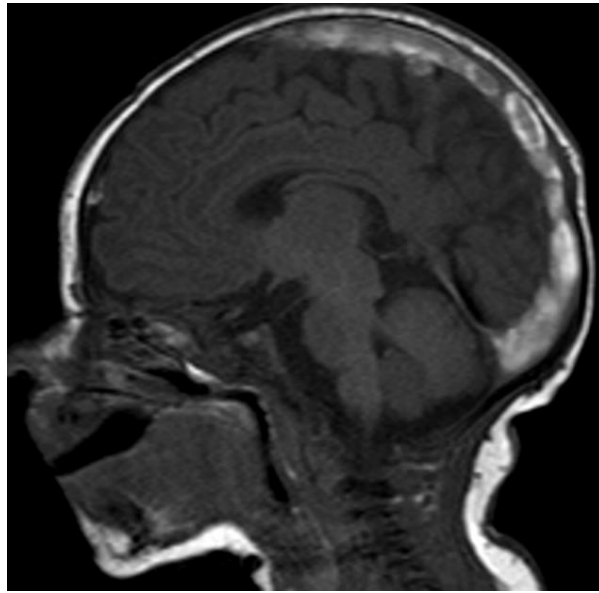


Illustration 14 : coupe sagittale d'une IRM cérébrale en pondération T1 d'un nouveau-né de quinze jours. Hypersignal spontané du sinus longitudinal supérieur témoignant d'une thrombophlébite cérébrale.

3.5.2.1. Lésions anoxo-ischémiques

Bien que les lésions puissent être diversement associées, il est possible de distinguer selon leur sévérité (Badve, Khanna, & Ishak, 2012) une forme sévère ou centrale, d'une forme plus modérée. La forme sévère associe des anomalies des putamen (partie latérale des noyaux lenticulaires), du thalamus ventro-latéral, du cortex péri-rolandique, du tegmentum (partie dorsale du tronc cérébral), du vermis supérieur et des hippocampes. La forme modérée atteint surtout les territoires jonctionnels, c'est-à-dire les territoires situés à la frontière des zones vascularisées par les artères cérébrales antérieures, moyennes et postérieures. Les noyaux gris, les thalamus et le tronc cérébral sont le plus souvent respectés dans les formes modérées.

La séquence en diffusion est anormale dans les premières 24 heures, avec une restriction de l'ADC (traduisant un œdème cytotoxique) mais se normalise en moins d'une semaine. Une diffusion normale ne permet pas d'éliminer la présence de lésions graves. La corrélation avec les séquences standard est donc indispensable car les lésions cérébrales deviennent apparentes sur celles-ci plus tardivement. Cela explique le choix du moment de réalisation de l'IRM dans la première semaine, idéalement entre J2 et J4. La perte de l'hypersignal du bras postérieur des capsules internes en pondération T1 est l'un des premiers signes pathologiques à analyser. Cet élément étant subtil, il convient de le rechercher systématiquement chez le nouveau-né à terme. Avant 36 SA, le bras postérieur de la capsule est insuffisamment myélinisé pour apprécier cette perte de contraste. Lors de l'évolution souvent très rapide à cet âge, il survient une perte de volume des structures atteintes et des cicatrices gliales (hypersignal T1). Les lésions définitives doivent impérativement être évaluées sur les séquences standard. La nécrose laminaire (hypersignal T1) ou plus rarement liquidienne (hyposignal T1) traduit une lésion irréversible.

3.5.2.2. AVC ischémiques artériels et veineux

L'AVC néonatal est l'étiologie la plus fréquente d'hémiplégie congénitale. Les accidents ischémiques artériels de la période néonatale sont deux à trois fois plus courants que chez le grand enfant et leur prévalence est estimée à 1/3000 naissances vivantes. La survenue d'un AVC ischémique néonatal survient dans un contexte très différent d'une souffrance périnatale. Sa présentation clinique est stéréotypée, caractérisée par des convulsions, fébriles ou non, dans les premiers jours de vie. L'IRM avec séquences de diffusion est la méthode diagnostique la plus sensible. Initialement, les signes peuvent être discrets sur les séquences classiques en pondération T1 et T2 (dédifférenciation cortex/substance blanche, Illustration 15).

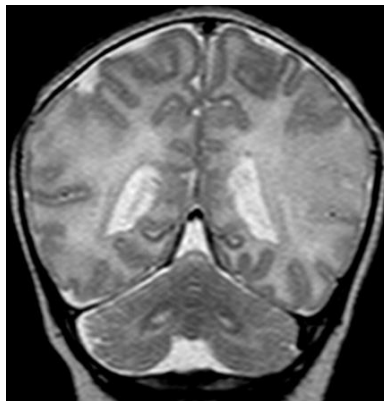


Illustration 15 : coupe coronale d'une IRM cérébrale en pondération T2 réalisée à J3 de vie d'un nouveau-né à terme. Dédifférenciation cortex/substance blanche de la région pariétale gauche, compatible avec une ischémie.

En revanche, ils sont évidents en diffusion dès la phase aiguë (cinq premières heures) sous forme d'un franc hypersignal de systématisation artérielle avec chute du coefficient de diffusion (sensibilité de 97% et spécificité de 100%, Illustration 16).

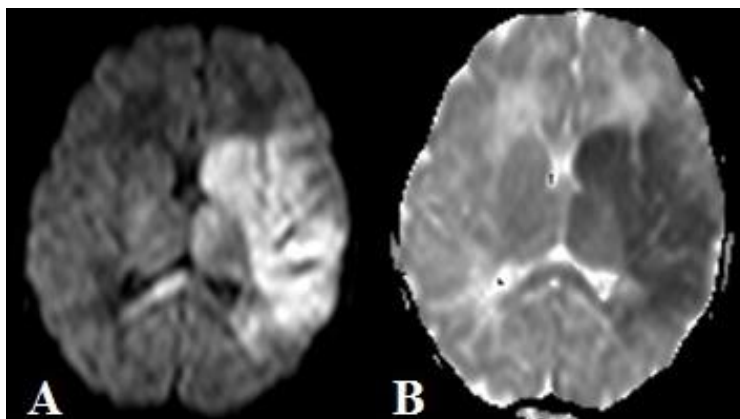


Illustration 16 : coupe axiale cérébrale pathologique d'une séquence de diffusion. Hypersignal systématisé du territoire superficiel de l'artère cérébrale moyenne gauche en diffusion (A) avec restriction du coefficient apparent de diffusion (B), témoignant d'un œdème cytotoxique.

L'IRM met ainsi en évidence la localisation précise et l'extension des lésions ischémiques de façon précoce, par l'utilisation des séquences de diffusion. L'atteinte sévère du faisceau cortico-spinal a une forte valeur prédictive péjorative pour l'évolution (normal dans 94 % des cas en l'absence de lésion de ce faisceau, Husson et al., 2010).

3.5.3. Pathologies du nouveau-né prématuré

3.5.3.1. Leucomalacie périventriculaire

La leucomalacie périventriculaire est une atteinte touchant plus particulièrement le prématuré, du fait de la vulnérabilité sélective de la substance blanche périventriculaire dans cette population. Elle peut être dépistée par une hyperéchogénicité de la substance blanche, supérieure à celle des plexus choroïdes, en échographie transfontanellaire. L'IRM permet de mieux en déterminer l'étendue et la localisation. Elle atteint de façon focale ou diffuse la substance blanche, avec une évolution kystique pour la forme focale, visible en échographie (Illustration 17) et en IRM (Illustration 18). Elle survient chez les prématurés de moins de 32 semaines de gestation en raison de leurs caractéristiques anatomiques : la matière blanche de ces enfants est mal vascularisée et contient des pré-oligodendrocytes, davantage sensibles aux effets de l'ischémie et de l'infection (Blumenthal, 2004).

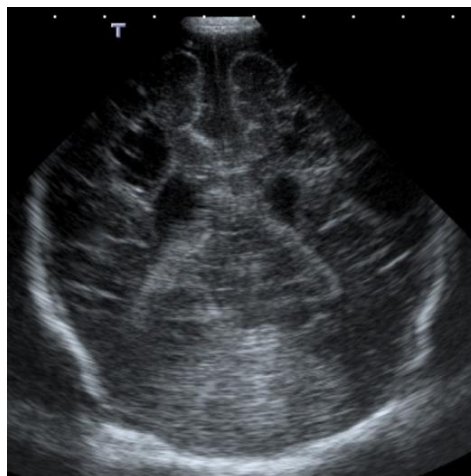


Illustration 17 : coupe coronale pathologique d'ETF réalisée à 2 mois de vie chez une grande prématurée née à 28 SA. Lésions kystiques bilatérales de la substance blanche périventriculaire correspondant à une leucomalacie périventriculaire.

La forme diffuse est plus fréquente et moins sévère et se caractérise principalement par un déficit cognitif, de l'attention et des problèmes comportementaux, alors que la forme focale est associée à un déficit moteur sévère.

Le grand prématuré présente une forme particulière de leucomalacie plus étendue, plus discrète et d'apparition plus tardive. Les lésions peuvent apparaître plusieurs semaines après la naissance à la suite d'un épisode infectieux ou une instabilité hémodynamique d'autre origine. Ces lésions se cavitent plus

rarement et prennent plus volontiers une forme nodulaire. Elles apparaissent en hypersignal T1 et en hyposignal T2 Spin Echo. En phase de progression des lésions, il peut exister des anomalies de signal en diffusion non spécifiques et variables, avec augmentation ou restriction du coefficient de diffusion. Dans sa forme nodulaire, la leucomalacie est souvent plus étendue que ce que l'on a pu soupçonner à l'échographie mais, avec l'évolution, les lésions purement hémorragiques disparaissent souvent. Celles qui persistent correspondent probablement à de la gliose. Le pronostic de la forme classique de leucomalacie, lié à la taille des lésions kystiques, leur étendue et leur localisation par rapport au sillon central, n'est pas applicable au grand prématuré (Volpe, 2003).

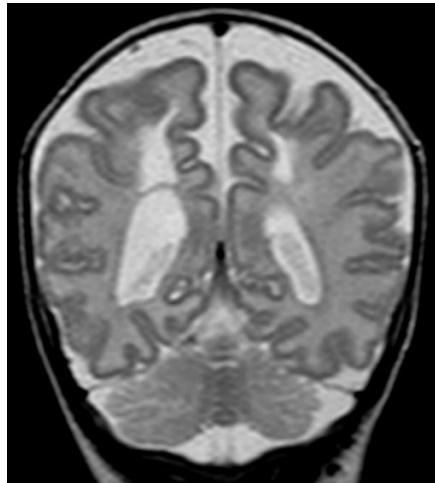


Illustration 18 : coupe coronale pathologique d'une IRM cérébrale pondérée en T2 réalisée à 2 mois et 10 jours chez une prématurée de 28SA. Plages bilatérales en hypersignal de la substance blanche périventriculaire compatibles avec des lésions de leucomalacie.

3.5.3.2. Hémorragie cérébrale

L'IRM cérébrale détecte remarquablement les stigmates hémorragiques, qui sont dépistés lors de la réalisation d'échographie transfontanellaire en montrant des hyperéchogénicités non spécifiques. La classification de Papile décrit initialement quatre stades (Papile, Burstein, Burstein, & Koffler, 1978), allant de l'hémorragie sous épendymaire au saignement intraventriculaire associé à une dilatation ventriculaire. Celle-ci nécessite quelques adaptations : une dilatation ventriculaire n'est pas nécessairement en rapport avec une hémorragie (Argyropoulou, 2010b). L'hémorragie de grade 4, décrite initialement comme l'extension hémorragique parenchymateuse de proximité d'un saignement intra ventriculaire, est en réalité un infarctus hémorragique par thrombose veineuse rétrograde des veines de drainage de la substance blanche, associée à une hémorragie de la matrice germinale ou intra ventriculaire (Lahutte, Bordarier, Hornoy, Fallet-Bianco, & Adamsbaum, 2010; Sie et al., 2000).

Cet infarctus veineux (ou infarctus de Volpé) survient dans les premiers jours de vie, souvent en région fronto-pariétale. Le volume de cet infarctus veineux est très variable et sans proportion directe avec le grade de l'HIV fréquemment de grade 3. Le pronostic de l'infarctus veineux hémorragique est fonction de l'étendue des lésions, de leur caractère uni ou bilatéral et de l'état de la substance blanche restante.

3.5.3.3. Limites et anomalies d'interprétation difficile... les DEHSI

Plus récemment, avec la généralisation de l'IRM, des hyperintensités de la substance blanche ont été décrites. Les « diffuse Excessive High Signal Intensity » (DEHSI) ont été décrites initialement comme des hypersignaux en pondération T2 FSE, supérieurs à celui de la substance blanche normale non myélinisée et/ou à la substance blanche périventriculaire (région des « crossroad », Judas et al., 2005), observés sur les IRM de grands prématurés réalisées à terme corrigé (Maalouf et al., 1999). Les DEHSI sont plus ou moins focales (Illustration 19).

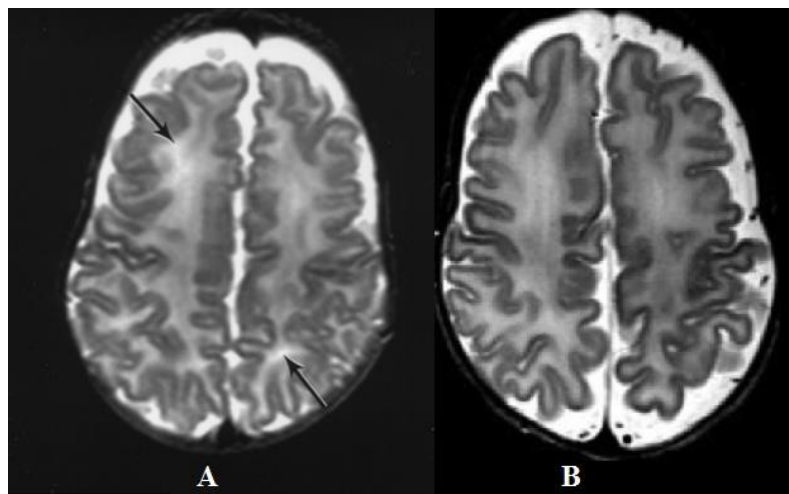


Illustration 19 : coupe axiale en pondération T2 FSE passant par les centres semi-ovales d'un ancien prématuré de 28 SA avec DEHSI, image A, selon Counsell *et al.* (Pediatrics 2003). Autre exemple (image B) selon Hagmann *et al.* (Radiology 2009).

Ces hypersignaux sont le plus souvent localisés en regard des cornes frontales et occipitales des ventricules latéraux, mais peuvent être davantage étendus (Illustration 20).

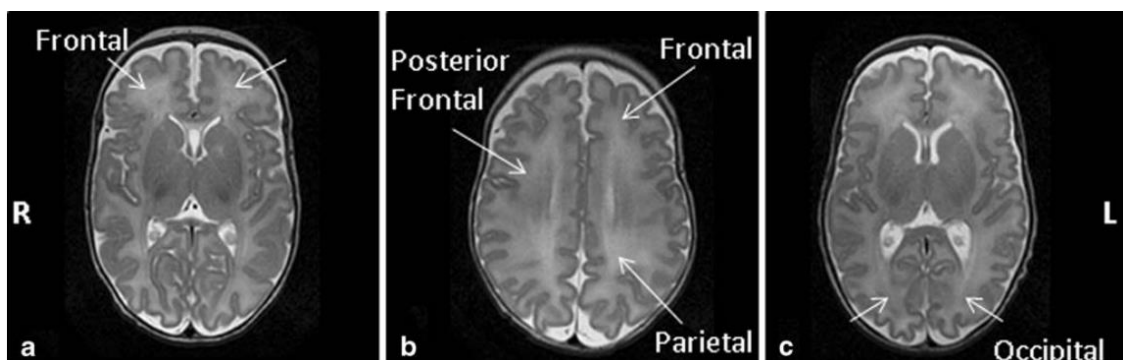


Illustration 20 : coupes axiales en pondération T2. Evaluation des différentes régions potentielles de DEHSI selon Leitner *et al.* (Neuroradiology 2014). La sévérité des DEHSI de cette image est considérée comme moyenne.

Ils sont considérés comme de gravité moyenne si l'hypersignal est de topographie périventriculaire, ou sévère si l'hypersignal s'étend à la substance blanche sous corticale (Illustration 21).

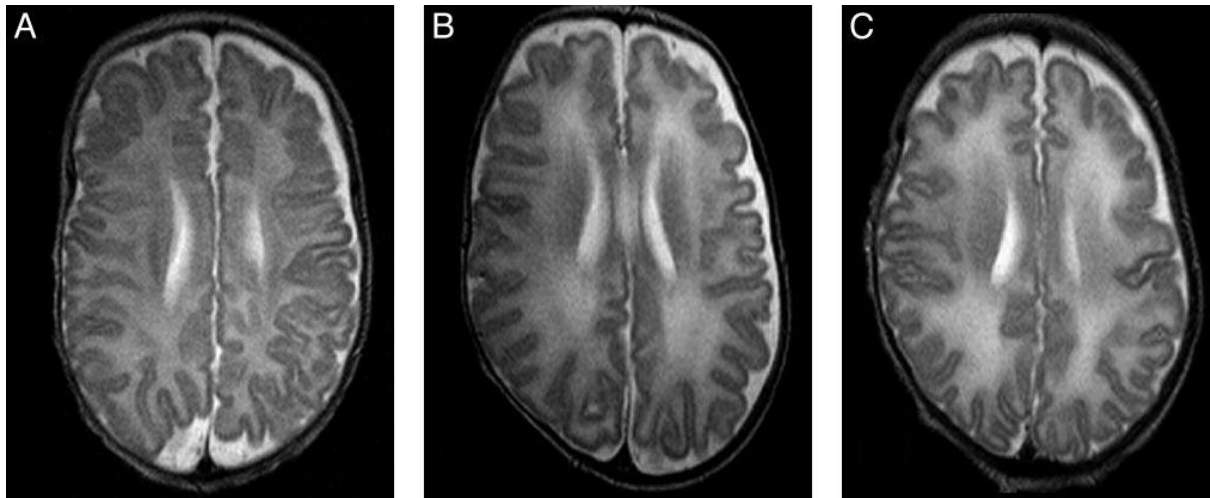


Illustration 21 : classification des DEHSI selon Dyet *et al.* (Pediatrics 2006) sur des coupes axiales pondérée en T2 FSE (TE = 208 ms, TR = 3500 ms) acquises à 1,5 T. A : normal, B : gravité moyenne, C : stade sévère avec extension de l'hypersignal à la substance blanche sous-corticale.

Toutefois, plusieurs classifications de sévérité existent selon les auteurs, dont les critères semblent extrêmement subjectifs et flous. La controverse est survenue lorsque l'équipe de Woodward (Woodward *et al.*, 2006) a considéré ces DEHSI comme des lésions de la substance blanche du prématuré associées à des retards cognitifs, psychomoteurs ou des paralysies cérébrales à l'âge de deux ans. Cependant, dans cette série, les lésions de la substance blanche étaient associées à des dilatations ventriculaires et des atteintes de la substance grise corticale, ce qui a pu biaiser l'interprétation du pronostic des DEHSI. Selon Dyet *et al.*, les DEHSI peuvent toucher jusqu'à 80 % des prématurés de moins de 32 SA. Pour cette même équipe, les DEHSI étaient également associées à un pronostic défavorable à l'âge de deux ans (Dyet *et al.*, 2006). A l'inverse, d'autres auteurs ont une interprétation différente de ces hyperintensités (Adamsbaum, 2007; de Bruïne *et al.*, 2011b). De Bruïne *et al.* ont distingué les DEHSI des lésions punctiformes de la substance blanche afin d'en différencier le pronostic. Ils ont conclu que les DEHSI étaient vraisemblablement un état transitoire de la substance blanche, car non observés sur des IRM réalisées dix semaines après le terme, avec un développement psychomoteur à 2 ans normal. Jeon *et al.*, Kidokoro *et al.* n'ont pas mis en évidence d'anomalies ultérieures également (Jeon *et al.*, 2012; Kidokoro, Anderson, Doyle, Neil, & Inder, 2011). Afin d'améliorer l'interprétation de ces hyperintensités sur les séquences pondérées en T2, des études conjointes des données des séquences de diffusion (Counsell *et al.*, 2003; A. Hart *et al.*, 2011) ou de relaxométrie T2 (Hagmann *et al.*, 2009) y ont retrouvé des anomalies dans des territoires identiques, complexifiant l'interprétation de la nature des DEHSI. Les dernières études associant une séquences pondérée en T2 à une séquence de diffusion concluaient à une valeur pathologique des DEHSI (Counsell *et al.*, 2003; Parikh *et al.*, 2013) ou à

l'absence d'anomalie développementale à l'âge d'un an (Leitner et al., 2014) ou de 18 mois (Calloni et al., 2015).

Ces anomalies de signal sont donc à la source d'un questionnement éthique et médical important. D'une part, il est établi que l'interprétation de ces images est difficile et est soumise à une variabilité intra et interindividuelle importante (A. R. Hart, Smith, Rigby, Wallis, & Whitby, 2010). D'autre part, il n'existe pas de classification précise de la sévérité des DEHSI. Enfin, l'analyse isolée de la substance blanche ou éventuellement associée à la substance grise corticale peut être prise en défaut si d'éventuelles anomalies des noyaux gris centraux ou de pathologies conjointes de la substance blanche existent.

C'est pour ces raisons que les deux principaux objectifs de la thèse sont d'étudier la variabilité intra et inter-observateurs dans l'analyse et l'interprétation des IRM cérébrales néonatales, en particulier dans l'évaluation visuelle de l'intensité de signal de la substance blanche puis de concevoir un outil fiable d'analyse des hyperintensités afin de pouvoir déterminer potentiellement quelle est leur réelle signification.

4. Segmentation et mesures de référence : l'œil du radiologue est-il fiable ?

L'interprétation des IRM cérébrales néonatales repose sur une analyse subjective du volume et du signal des structures cérébrales. Avant de considérer que l'œil et la main du radiologue sont suffisamment reproductibles pour être considérés comme un « gold standard », il est nécessaire d'évaluer la variabilité intra et inter-observateurs du radiologue. Que valent objectivement les mesures bidimensionnelles des structures cérébrales, la segmentation manuelle et l'analyse comparative de l'intensité de signal de la substance blanche ?

4.1. Définition des mesures de référence

Les mesures de référence choisies correspondent aux mesures et surfaces définies manuellement par un expert en imagerie médicale, correspondant à des exemples de mesures communément réalisées lors de l'interprétation d'IRM cérébrales. Ces mesures sont réalisées sur une console de travail reliée à un « picture archiving and communication system » (PACS) Carestream Client (version 11.3; Carestream Health, Rochester, NY, USA).

Chaque radiologue a ses propres habitudes, et interprète les examens dans des conditions de visualisation qui lui sont propres. Différents tests vont donc mesurer la variabilité intra et inter-observateurs en fonction de la modification des paramètres des fenêtres de visualisation. Il est possible de modifier le centre (qui définit le niveau moyen des valeurs affichées) de la fenêtre et la largeur de celle-ci.

Les mesures bidimensionnelles correspondent à celles utilisées en routine clinique :

- diamètre des carrefours ventriculaires dans un plan coronal,
- diamètre transverse des cornes frontales et occipitales,
- diamètre transverse des noyaux gris centraux.

Les segmentations de substance blanche sur une coupe axiale sont réalisées sur des images issues d'IRM cérébrales néonatales considérées comme normales et effectuées dans le cadre du suivi systématique de la prématurité.

4.2. Acquisition de données

Les images utilisées sont des coupes axiales et coronales de 4 mm d'épaisseur, pondérées en T2 Spin Echo (TR = 3750 ms, TE = 110 ms, facteur turbo = 16), acquises sur un système à 1,5 T, à l'aide d'une antenne tête 8 canaux. La taille des images est de 512 x 512 pixels, avec une résolution de 2,560 pixels/mm, pixel de 0,39 x 0,39 mm. Elles sont issues d'IRM cérébrales normales extraites de deux nouveau-nés différents, exploitées par quatre radiologues (deux juniors et deux seniors).

4.3. Variabilité des mesures 2D du système ventriculaire et des noyaux gris centraux dans le plan axial et coronal

4.3.1. Variabilité intra-observateur

Un radiologue senior a mesuré successivement les cornes frontales et occipitales droites et gauches sur une coupe axiale pondérée en T2 passant par les noyaux gris centraux, en faisant varier la largeur de la fenêtre de visualisation, avec un centre fixe, correspondant au centre de visualisation optimale. Les cornes frontales et occipitales sont mesurées au niveau de leur diamètre maximal, de façon perpendiculaire à l'orientation principale du ventricule (Illustration 22). Il s'agit d'un exemple avec deux interfaces différences : une entre le liquide cérébro-spinal et la substance grise des noyaux lenticulaires, et une seconde interface entre le liquide cérébro-spinal et la substance blanche périventriculaire.

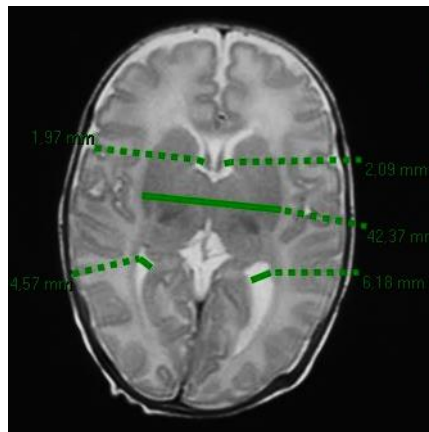


Illustration 22 : exemples de mesures 2D du système ventriculaire sur une coupe axiale pondérée en T2 d'un nouveau-né.

Tableau 1 : mesures du système ventriculaire avec centre de fenêtre de visualisation fixe dans le plan axial.

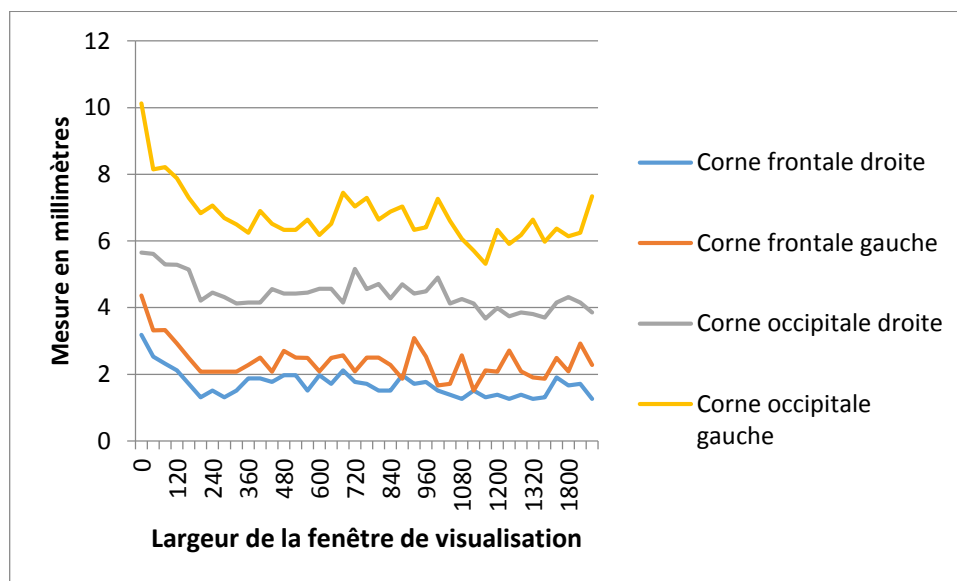
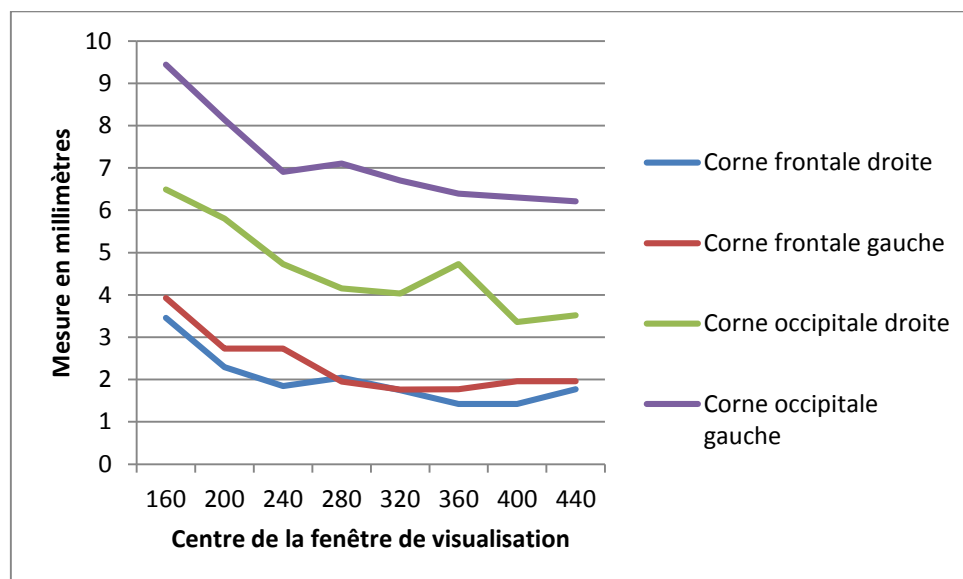


Tableau 2 : mesures du système ventriculaire avec largeur de fenêtre de visualisation fixe dans le plan axial.



Ces résultats (Tableaux 1 et 2) montrent que la variabilité intra-observateur des mesures 2D du système ventriculaire dans le plan axial est faible, inférieure à 3 %, en dehors des fenêtres de visualisation « extrêmes », trop ou pas assez contrastées, non utilisées en pratique quotidienne car aberrantes.

Lorsque l'on se réfère aux mesures des carrefours ventriculaires, effectuées dans le plan coronal (Illustration 23), on constate que la variabilité des mesures est faible également, inférieure à 3% (Tableaux 3 et 4)

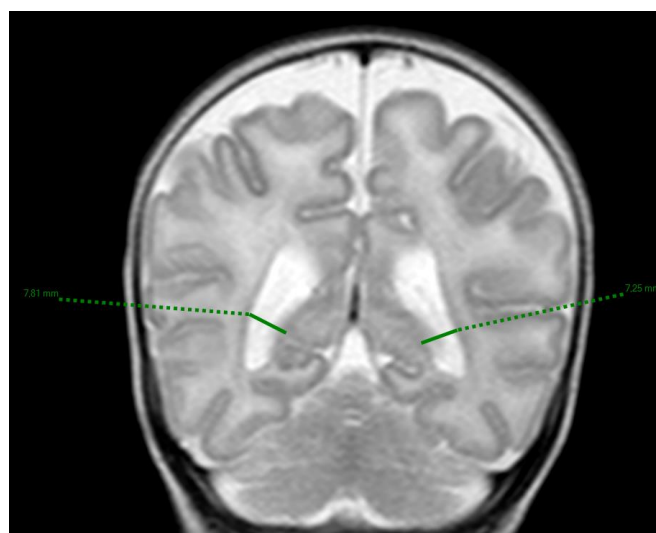


Illustration 23 : mesures des carrefours ventriculaires en mm dans le plan coronal.

Tableau 3 : mesure des carrefours ventriculaires en mm dans le plan coronal en fonction de la largeur de la fenêtre, avec centre de visualisation fixe.

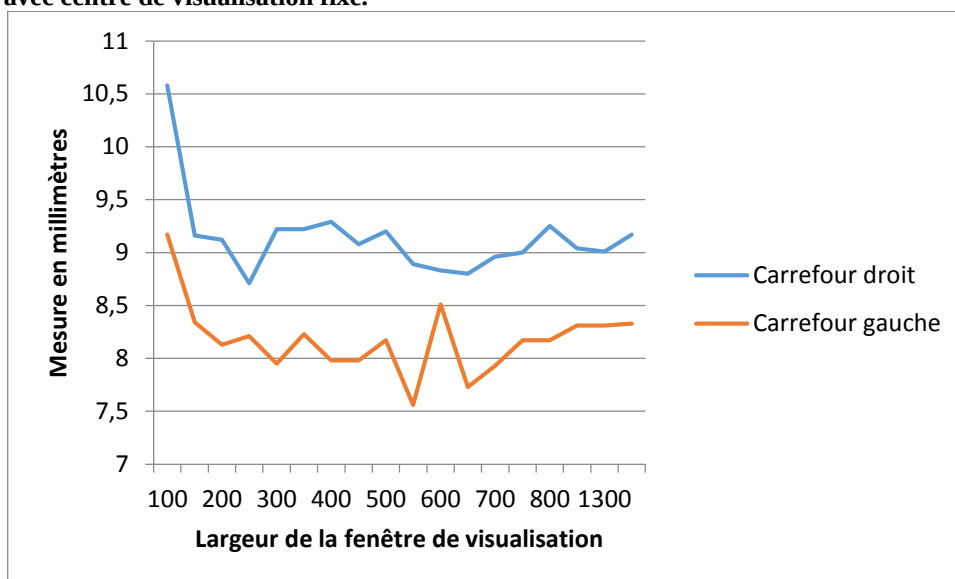
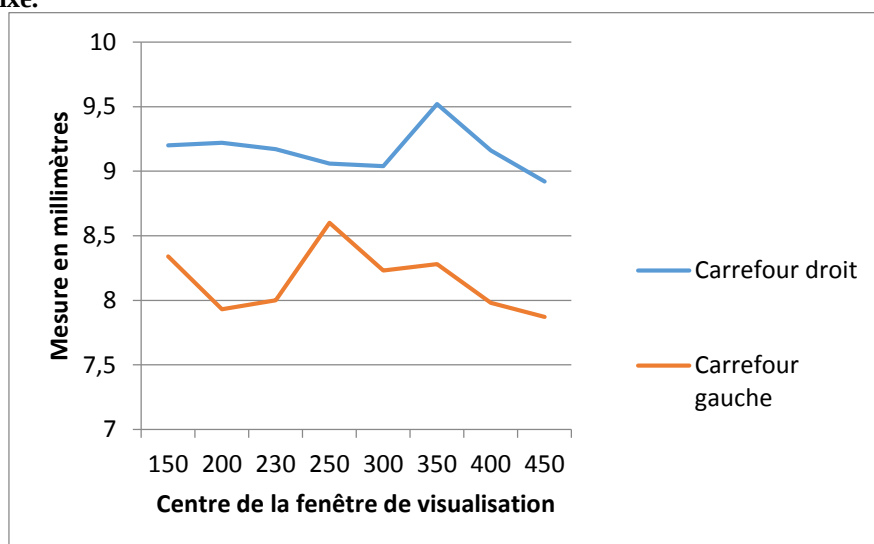


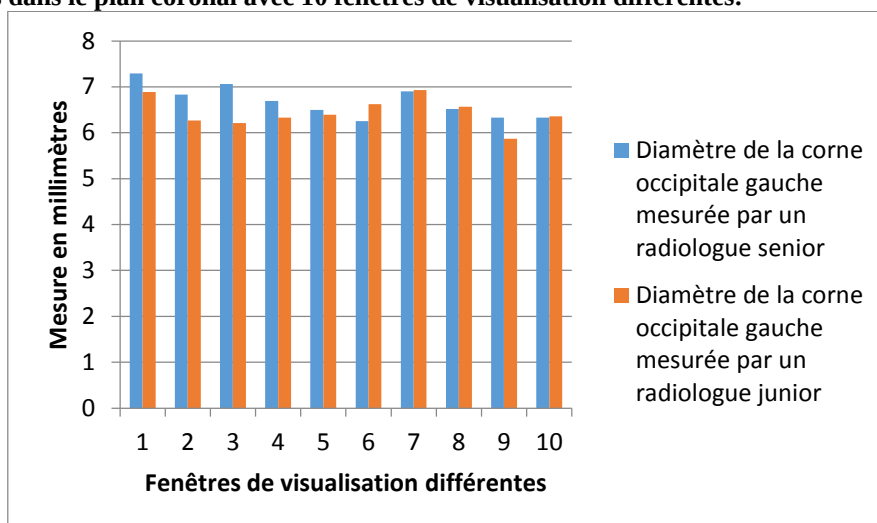
Tableau 4 : mesure des carrefours ventriculaires en mm dans le plan coronal avec largeur de fenêtre de visualisation fixe.



4.3.2. Variabilité inter-observateurs

La comparaison des mesures bidimensionnelles des carrefours ventriculaires dans le plan coronal réalisées par un radiologue junior et un radiologue sénior montre une variabilité inter-observateurs faible (3,38%), entre ces deux observateurs n'ayant pas la même expérience, en dehors des fenêtres de visualisation « extrêmes », pour lesquelles les mesures ne sont pas réalisables (Tableau 5).

Tableau 5 : comparaison entre un radiologue junior et un senior des mesures en mm des carrefours ventriculaires dans le plan coronal avec 10 fenêtres de visualisation différentes.



4.4. Variabilité des mesures 2D des noyaux gris centraux dans le plan axial

Les noyaux gris centraux (NGC) sont des structures habituellement analysées par le radiologue pour l'interprétation de l'examen IRM. On peut en mesurer le diamètre transverse pour en appréhender globalement la taille.

4.4.1. Variabilité intra-observateur

La variabilité intra-observateur est faible, en dehors des fenêtres de visualisation « extrêmes », trop ou pas assez contrastée, non utilisées en pratique quotidienne (Illustration 24, tableaux 6 et 7).

Tableau 6 : diamètre transverse maximal en mm des noyaux gris centraux avec centre de fenêtre de visualisation fixe dans le plan axial.

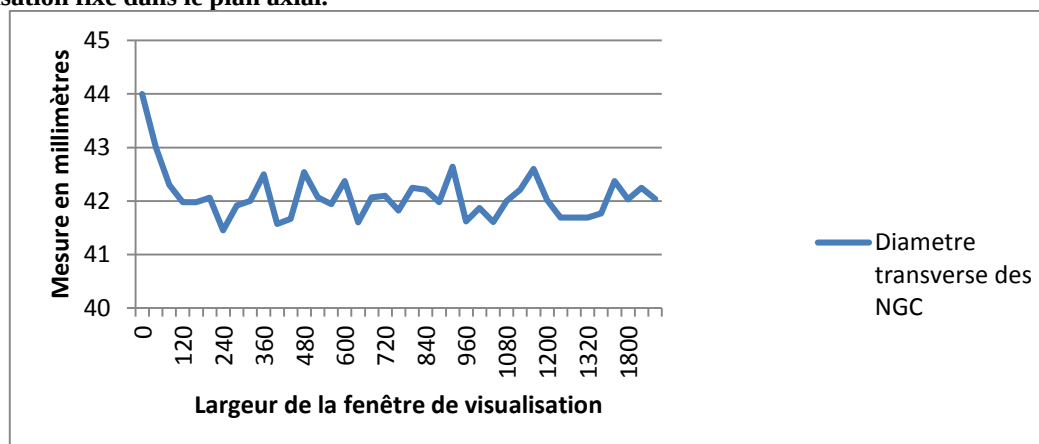


Tableau 7 : diamètre transverse maximal en mm des noyaux gris centraux avec largeur de fenêtre de visualisation fixe dans le plan axial.

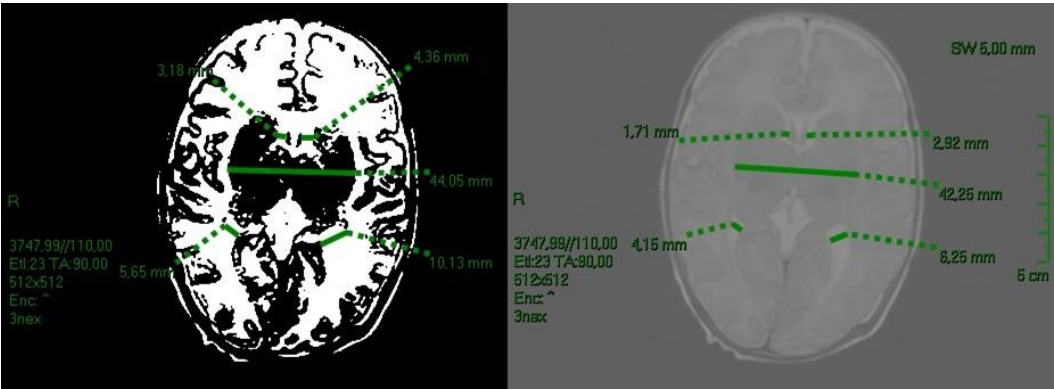
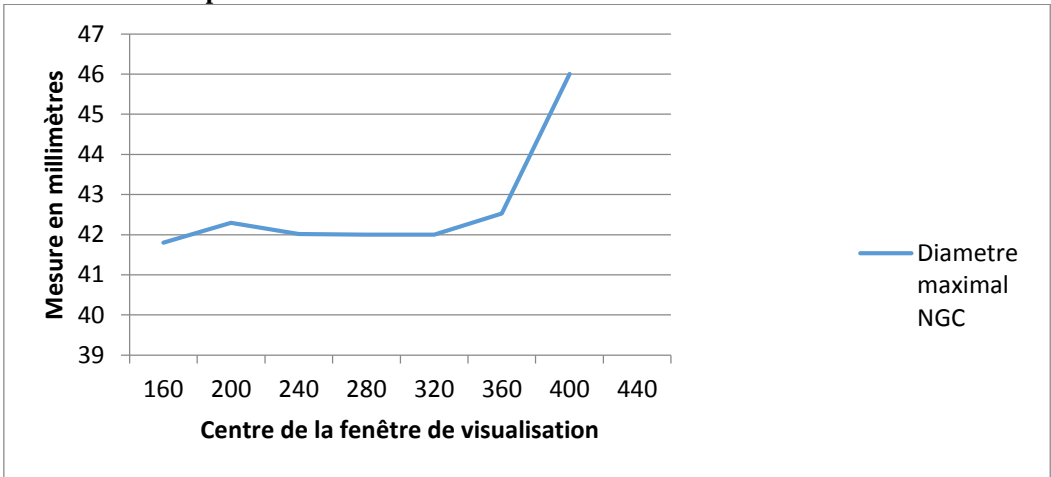
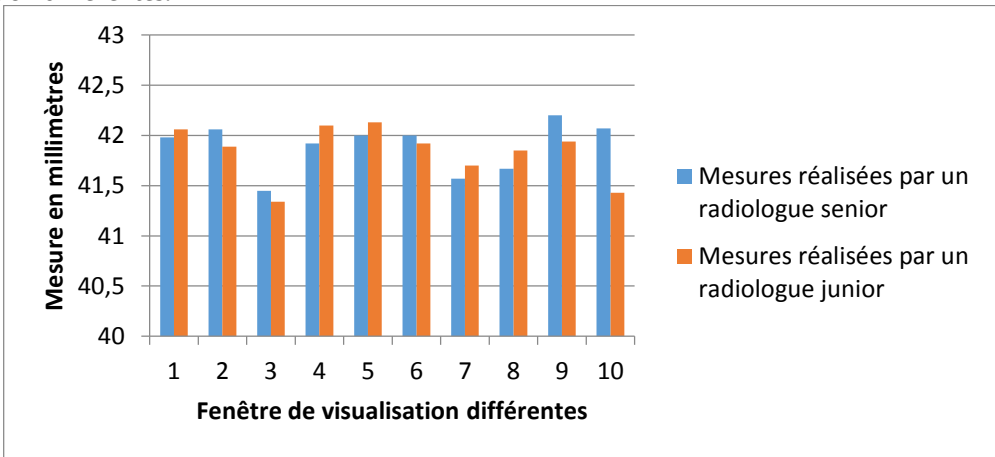


Illustration 24 : coupe axiale pondérée en T2 trop contrastée (à gauche) et pas assez contrastée (à droite).

4.4.2. Variabilité inter-observateurs

Tableau 8 : mesures du diamètre maximal transverse des noyaux gris centraux avec 10 fenêtres de visualisation différentes.



La variabilité inter-observateurs entre un radiologue junior et senior est faible (Tableau 8), en dehors des fenêtres de visualisation « extrêmes ».

4.5. Variabilité de la segmentation manuelle de la substance blanche

4.5.1. Variabilité intra-observateur

Un radiologue senior a segmenté à deux reprises manuellement la substance blanche sur l'ensemble des coupes axiales d'une séquence pondérée en T2, acquise sur une IRM 1,5 T. La segmentation a été réalisée sur deux nouveau-nés différents, avec un intervalle de trois mois entre les deux segmentations. Le logiciel utilisé est ImageJ (<http://rsbweb.nih.gov/ij/index.html>). Les tracés ont été effectués dans des conditions standard de radiologie : écran de très haute résolution, éclairage de la pièce homogène (sans reflet) avec une luminosité tamisée pour une visualisation optimale. Les fenêtres de visualisation des images étaient identiques lors des deux segmentations. Les différentes surfaces obtenues ont été comparées entre elles.

La variabilité intra-observateur est faible sur l'ensemble des surfaces obtenues, de l'ordre de 5 % (Illustration 25), mais elle peut atteindre jusqu'à 25 % sur certaines coupes.

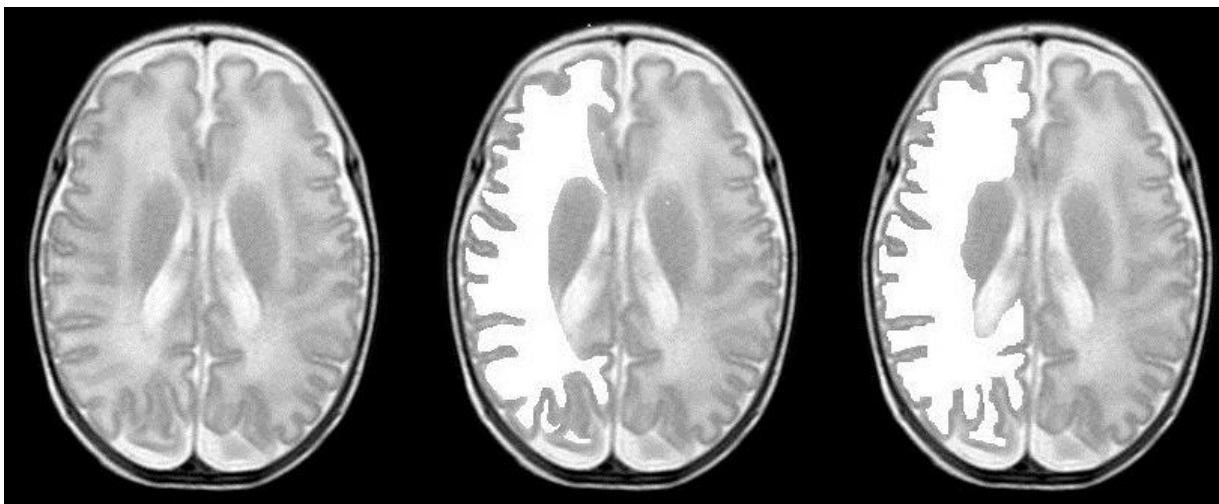


Illustration 25 : coupe axiale pondérée en T2 avec deux segmentations de la substance blanche à trois mois d'intervalle par un radiologue senior.

En analysant ces coupes discordantes, on constate que la différence provient de l'incorporation ou non de zones de volume partiel, où le niveau de gris est intermédiaire entre celui de la substance grise et celui de la substance blanche (Illustration 26).

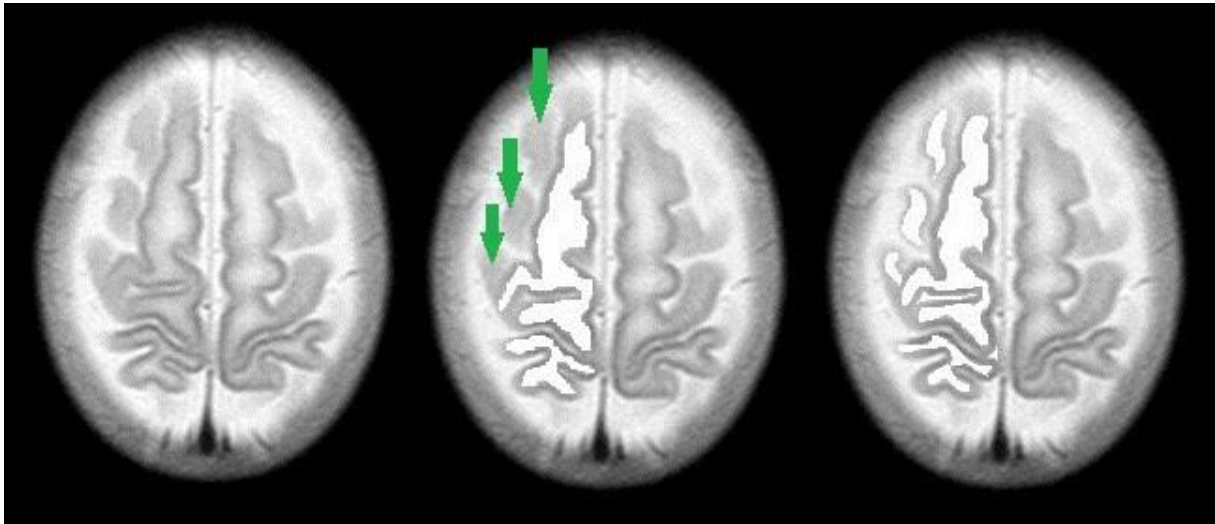


Illustration 26 : coupe axiale pondérée en T2 du vertex d'un même patient avec deux segmentations de la substance blanche à trois mois d'intervalle : variabilité liée au volume partiel (flèches vertes).

4.5.2. Variabilité inter-observateurs

Afin d'étudier la variabilité inter-observateurs de la segmentation manuelle de substance blanche, une sélection de dix coupes axiales issues de deux patients différents a été réalisée. Elle est composée de cinq images situées à des niveaux de coupe différents avec une fenêtre de visualisation identique. Une seconde série de cinq images est constituée d'une image axiale pondérée en T2, avec des fenêtres de visualisation différentes, mais restant dans les conditions habituelles de visualisation d'un radiologue. Cette série de dix images a été analysée par un radiologue junior et un radiologue senior, qui ont ensuite segmenté manuellement la substance blanche, dans les conditions standard de radiologie.

La comparaison des segmentations montre une variabilité de 16,7 % entre les deux radiologues sur les niveaux de coupes différents avec la même fenêtre de visualisation, de 7.26 % sur l'image axiale observée avec des fenêtres de visualisation différentes. Si l'on exclut les zones de volume partiel de la segmentation, la variabilité inter-observateur n'est plus que de 2 %.

Cette expérience souligne la difficulté de la segmentation manuelle, vraisemblablement liée aux volumes partiels existant sur les différentes coupes et à l'interprétation du radiologue de l'appartenance d'un tissu à un des composants du cerveau et montre l'influence relative des différents fenêtrages.

4.6. Comparaison de l'intensité relative de la substance blanche frontale périventriculaire

L'interprétation des IRM cérébrales néonatales repose en partie sur l'analyse subjective du signal des structures cérébrales (Morel, Antoni, Teglas, Bloch, & Adamsbaum, 2015). Cela est particulièrement problématique pour la définition des DEHSI.

4.6.1. Matériel et méthodes

4.6.1.1. Données utilisées

Nous avons utilisé des images normales extraites de 60 nouveau-nés très grands prématurés (entre 26 et 32SA+6j) différents dont l'IRM a été réalisé à terme équivalent. Les paramètres suivants ont été utilisés :

- 4 mm d'épaisseur de coupe
- matrice de 512 x 512 pixels
- acquisition dans le plan axial, avec une séquence TSE pondérée en T2 (TR = 3750 ms, TE = 110 ms, facteur turbo = 16)

Les fenêtrages de visualisation ont été fixés dans une fenêtre standard.

Afin d'évaluer la fiabilité de cette analyse visuelle, plusieurs observateurs ont comparé l'intensité relative du signal de la substance blanche périventriculaire frontale, de la substance blanche sous-corticale frontale et de la substance blanche périventriculaire occipitale, en faisant varier les paramètres des fenêtres de visualisation.

4.6.1.2. Comparaisons relatives de l'intensité de la substance blanche

Trois zones sont prédéfinies par un observateur senior (Illustration 27) : la substance blanche périventriculaire frontale (zone 1), sous-corticale (zone 2) et occipitale (zone 3).

La première comparaison s'effectue entre la région la plus hyperintense de la substance blanche périventriculaire frontale (zone 1) et celle de la substance blanche frontale sous-corticale (zone 2). La seconde comparaison s'effectue entre la région la plus hyperintense de la substance blanche périventriculaire frontale (zone 1) et celle de la substance blanche périventriculaire occipitale (zone 3).

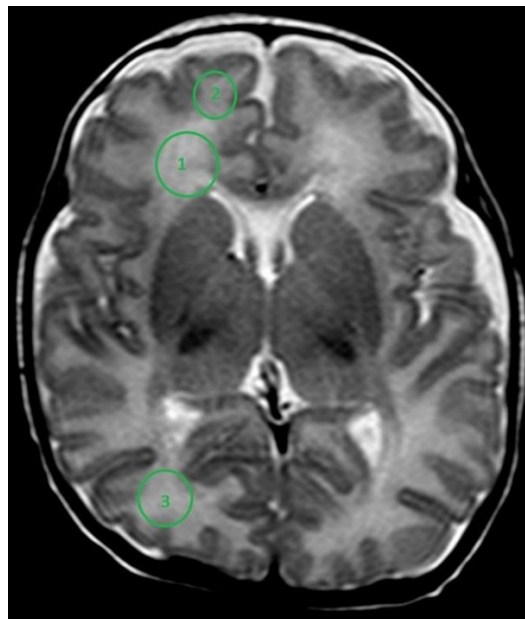


Illustration 27 : zones d'analyse d'intensité de signal de la substance blanche.

La classification semi-quantitative utilise l'échelle suivante :

-1 = substance blanche périventriculaire hypointense par rapport à la substance blanche sous-corticale frontale.

0 = aucune différence d'intensité de gris.

1 = substance blanche périventriculaire discrètement plus hyperintense que la substance blanche sous corticale frontale.

2 = substance blanche périventriculaire beaucoup plus hyperintense que la substance blanche sous-corticale frontale.

4.6.1.3. Observateurs

Deux radiologues seniors et un senior en traitement d'images médicales ont effectué ces comparaisons relatives d'intensité de signal de la substance blanche à un mois d'intervalle. Les comparaisons relatives ont été réalisées simultanément par les trois observateurs dans des conditions de visualisation identiques.

4.6.1.4. Analyse statistique

Les agréments intra et inter-observateurs ont été estimés par le coefficient Kappa de Fleiss obtenus par le logiciel R (Team, 2015). Ce coefficient est considéré comme faible entre 0,21 et 0,40, « moyen » entre 0,41 et 0,60, « bon » entre 0,61 and 0,80 et « excellent » entre 0,81 et 1.

4.6.2. Résultats

4.6.2.1. Classification en quatre catégories

Le coefficient de corrélation Kappa de Fleiss intra-observateur était mauvais pour deux observateurs et faible pour un observateur (Tableau 9).

Le coefficient de corrélation Kappa de Fleiss inter-observateur était moyen pour la première comparaison et de faible à moyen pour la seconde comparaison (Tableau 10).

Tableau 9 : coefficients de corrélation intra-observateur Kappa de Fleiss pour la comparaison d'intensité de signal de la substance blanche à 4 catégories

Coefficient de corrélation Kappa de Fleiss inter-observateur des comparaisons en 4 catégories	Première comparaison : SB périventriculaire frontale vs. sous-corticale frontale	Seconde comparaison : SB périventriculaire frontale vs. sous-corticale occipitale
Observer 1	0,211	0,213
Observer 2	0,1	0,301
Observer 3	0,366	0,402

Tableau 10 : coefficients de corrélation inter-observateurs Kappa de Fleiss pour la comparaison d'intensité de signal de la substance blanche à 4 catégories.

Coefficient de corrélation Kappa de Fleiss inter-observateurs des comparaisons en 4 catégories	Première comparaison : SB périventriculaire frontale vs. sous-corticale frontale		Seconde comparaison : SB périventriculaire frontale vs. sous-corticale occipitale	
	1 ^{ère} expérience	2 ^{nde} expérience	1 ^{ère} expérience	2 ^{nde} expérience
Agrément global	0,414	0,595	0,604	0,368
Observateur 1/ Observateur 2	0,25	0,627	0,555	0,222
Observateur 1/ Observateur 3	0,536	0,631	0,626	0,415
Observateur 2/ Observateur 3	0,456	0,525	0,635	0,479

4.6.2.2. Classification à trois catégories

Le coefficient de corrélation Kappa de Fleiss intra-observateur était de faible à moyen pour deux observateurs et moyen pour un observateur (Tableau 11).

Tableau 11 : coefficients de corrélation intra-observateur Kappa de Fleiss pour la comparaison d'intensité de signal de la substance blanche à 3 catégories.

Coefficient de corrélation Kappa de Fleiss intra-observateur des comparaisons en 3 catégories	Première comparaison : SB périventriculaire frontale vs. sous-corticale frontale	Seconde comparaison : SB périventriculaire frontale vs. sous-corticale occipitale
Observateur 1	0,439	0,383
Observateur 2	0,129	0,411
Observateur 3	0,498	0,463

Le coefficient de corrélation Kappa de Fleiss inter-observateur était de faible à bon pour la première comparaison et de moyen à bon pour la seconde comparaison (Tableau 12).

Tableau 12 : coefficients de corrélation inter-observateurs Kappa de Fleiss pour la comparaison d'intensité de signal de la substance blanche à 3 catégories.

Coefficient de corrélation Kappa de Fleiss inter-observateurs des comparaisons en 3 catégories	Première comparaison : SB périventriculaire frontale vs. sous-corticale frontale		Seconde comparaison : SB périventriculaire frontale vs. sous-corticale occipitale	
	1 ^{ère} expérience	2 ^{nde} expérience	1 ^{ère} expérience	2 ^{nde} expérience
Agrément global	0,344	0,625	0,72	0,407
Observateur 1/ Observateur 2	0,169	0,667	0,732	0,276
Observateur 1/ Observateur 3	0,587	0,7	0,732	0,461
Observateur 2/ Observateur 3	0,155	0,506	0,696	0,494

4.6.2.1. Discussion

Cette expérience illustre la difficulté de l'interprétation subjective de l'analyse de l'intensité relative d'un hypersignal en IRM et la variabilité intra et inter-individuelle qui en découle. Plusieurs difficultés peuvent expliquer cette variabilité : l'appréciation subjective de l'intensité de signal d'une zone donnée, l'influence de l'intensité de signal global d'une image. Même en simplifiant la classification en diminuant le nombre de réponses possibles, l'amélioration de la reproductibilité est relativement faible. Il apparaît donc essentiel de disposer d'un outil semi-automatique de segmentation et d'analyse de l'intensité du signal pour aider à l'interprétation des IRM cérébrales néonatales.

4.7. Conclusion de l'étude de la reproductibilité de l'interprétation des IRM

La variabilité intra et inter-observateurs des mesures bidimensionnelles de structures cérébrales est faible, inférieure à 5 %, dans les conditions standard de visualisation des examens. La segmentation manuelle de la substance blanche est également reproductible, mais il existe une discordance pouvant aller jusqu'à 25 % pour les coupes ayant un volume partiel important, ce qui est un phénomène attendu. Il faudra tenir compte de cette variabilité dans l'analyse des résultats obtenus par le logiciel Brain. De plus, la reproductibilité de l'analyse visuelle de l'intensité de signal est faible à moyenne. Cette conclusion valide l'hypothèse d'une variabilité non négligeable intra et inter-observateurs et souligne le besoin d'un outil fiable et reproductible d'analyse du signal en IRM, de façon à obtenir une interprétation pertinente, notamment dans l'évaluation des DEHSI.

5. Etat de l'art : que peut-on segmenter en IRM cérébrale néonatale ?

5.1. Difficultés liées aux images cérébrales néonatales

La segmentation (semi) automatique de structures cérébrales chez les adultes existe depuis plusieurs années. Les méthodes sont nombreuses et les résultats de plus en plus précis : les structures étudiées sont de taille importante, avec l'utilisation de champs magnétiques élevés (de 1,5 jusqu'à 7 T), chez un patient adulte coopérant et immobile (de Boer et al., 2010; Klauschen, Goldman, Barra, Meyer-Lindenberg, & Lundervold, 2009). Les résultats de segmentation sont bons en général dans des images de haute résolution et de bonne qualité. En revanche, la segmentation de structures cérébrales à partir d'imagerie néo-natale est beaucoup plus difficile, car les structures étudiées sont de petite taille et soumises à différents artefacts (mouvements, repliement, etc.). Les méthodes utilisées chez les adultes ne sont donc pas facilement transposables et nécessairement plus complexes. Toutes les études rapportent les difficultés inhérentes à la segmentation de structures cérébrales néonatales en IRM (Gui et al., 2012; Prastawa et al., 2005; Weisenfeld & Warfield, 2009; Xue et al., 2007) : un contraste moins marqué entre les tissus, un volume partiel important (Xue et al., 2007) lié à la petite taille des structures à la résolution en IRM, un niveau de bruit généralement plus important (Mewes et al., 2006) et une variabilité de l'intensité des tissus liés au processus de myélinisation (Weisenfeld & Warfield, 2009). Différentes approches sont possibles et le plus souvent associées pour aboutir à un résultat le plus fiable et reproductible possible. La segmentation doit également être stable (pas de variation significative de la segmentation lorsque les conditions d'acquisition varient légèrement) et régulière (les régions segmentées obtenues doivent être simples d'utilisation).

5.2. Prétraitement

Avant d'effectuer une segmentation, il est souvent nécessaire d'effectuer un prétraitement. Les prétraitements regroupent toutes les opérations qui sont appliquées à une image, choisies en fonction de leur usage futur, pour en assurer une bonne qualité. En vue d'une segmentation, le prétraitement a pour but d'augmenter le contraste et de supprimer le bruit, tout en conservant les discontinuités, correspondant aux contours.

5.2.1. Augmentation du contraste

Il existe trois grandes familles de traitements d'images pour augmenter le contraste (Pratt, 1978) :

- étirement d'histogramme : on exploite au mieux la dynamique de l'histogramme, en utilisant toute l'échelle de gris ou de couleurs mais aussi en modifiant l'histogramme de façon à le transformer en un histogramme de référence. Les histogrammes les plus utilisés sont les histogrammes plats et hyperboliques (Bovik, 2010).

- filtrage passe-haut de l'image : il s'agit d'un filtre linéaire utilisé pour rendre plus visibles les petits détails. Il consiste à réduire l'importance du terme continu et des basses fréquences. La subtilité réside dans la définition du seuil du filtre utilisé, car il doit être suffisamment élevé pour mettre en évidence les détails liés aux hautes fréquences, mais ne pas être trop sélectif pour conserver les informations générales de l'image.
- méthodes locales : elles modifient localement l'histogramme pour conserver toujours une bonne dynamique, même dans des zones de fort contraste.

5.2.2. Diminution du bruit

Il existe deux types de dégradation de la qualité de l'image : les perturbations aléatoires (le bruit) et des perturbations déterministes (le flou, par exemple). Ces perturbations sont souvent identifiées et corrigées afin de réduire leur effet sur la qualité de l'image.

L'utilisation d'un filtre de prétraitement diminue idéalement le bruit, tout en préservant les discontinuités. Les filtres médian, toboggan (Fairfield, 1990), ou de diffusion anisotrope (Perona & Malik, 1990) sont couramment utilisés. Leur défaut est de créer artificiellement des contours qui peuvent être ensuite difficiles à éliminer.

Le filtre médian utilise la médiane des valeurs contenues dans un masque. Cela entraîne une régularisation avec préservation des discontinuités.

Le filtre toboggan a tendance à augmenter le contraste des points isolés et à « granulariser » l'image traitée.

Le filtre de diffusion anisotrope est paramétré pour obtenir une diffusivité forte dans les zones à faible gradient, et faible dans les zones à fort gradient, afin d'adapter l'intensité de la diffusion. Un paramètre, nommé barrière ou seuil de diffusion, fixe la limite entre les forts gradients correspondant aux transitions à maintenir, et les faibles gradients correspondant au bruit. Le choix de ce seuil de diffusion est crucial : il détermine les contours qui seront maintenus et rehaussés. Un seuil élevé provoque le lissage de tous les contours, et se rapproche du résultat d'une diffusion isotrope. A l'inverse, un seuil faible induit un rehaussement de tous les contours, y compris ceux correspondant à du bruit. Perona et Malik proposent deux méthodes pour choisir la valeur de ce seuil :

- un choix arbitraire de l'utilisateur, fondé sur une connaissance a priori de la donnée,
- une détermination automatique, à partir d'une estimation du bruit de l'histogramme cumulé des gradients.

Ce filtre de diffusion anisotrope est ensuite itéré selon l'effet obtenu, et lisse donc de façon non uniforme, avec un effet minoré sur les contours. Le filtre de diffusion anisotrope fait partie des prétraitements utilisés dans plusieurs méthodes de segmentation en IRM cérébrale néonatale (Gui et al., 2012; Weisenfeld & Warfield, 2009; Yu et al., 2010).

5.2.3. Outils morphologiques

Les outils morphologiques (Najman & Talbot, 2008; Serra, 1982) utilisent un élément structurant pour étudier ou traiter les informations contenues dans l'image. Les opérations morphologiques de types ouverture (ou fermeture), appliquées sur une image binaire ou en niveaux de gris, permettent de supprimer les zones d'intensité élevées (ou basses) incluses dans l'élément structurant, en les amenant au niveau de gris des structures environnantes.

5.3. Principes de segmentation

La segmentation de structures cérébrales repose sur le principe de la reconnaissance de contours ou de régions homogènes. Les contours et les régions sont complémentaires : les régions sont des zones homogènes de l'image (groupement de pixels semblables) et les contours correspondent aux zones de transitions (pixels dissemblables) entre les régions homogènes. Cette segmentation peut s'intégrer dans une méthode globale, où la détermination de l'appartenance ou non d'un pixel à une région s'effectue en fonction des données de l'image entière. A l'inverse, dans une méthode locale, celle-ci dépend du voisinage du pixel étudié.

La segmentation peut être supervisée (le nombre de régions et leurs caractéristiques sont fournis par l'utilisateur) ou non supervisée (les informations nécessaires à la segmentation doivent être obtenues automatiquement).

5.3.1. Segmentation manuelle

Une méthode simple pour segmenter une structure sur une image IRM est la délimitation manuelle de celle-ci par un opérateur expérimenté. L'avantage est une bonne adaptabilité aux variations anatomiques inter-individus, dont nous avons vu qu'elle pouvait être importante sur les sillons tertiaires. Mais cette méthode présente de nombreux inconvénients :

- elle nécessite beaucoup de temps,
- c'est une technique fastidieuse,
- sa reproductibilité est très variable, surtout si les structures à segmenter sont complexes.

D'une part, la qualité des images d'IRM cérébrale de nouveau-nés est souvent moyenne en raison du faible contraste spontané des tissus, de l'hétérogénéité du signal obtenu et des différences interindividuelles en raison du développement rapide du cerveau. D'autre part, une segmentation manuelle de structures cérébrales requiert de bonnes conditions de réalisation : image de bonne qualité, logiciel de traitement d'images interactif et ergonomique avec un outil de contourage adapté : souris

standard ou palette graphique idéalement. Afin d'en augmenter la reproductibilité et la qualité, Gousias *et al* proposent un protocole de segmentation manuelle complète d'IRM cérébrales en 50 régions, s'appuyant sur des repères précis (Gousias et al., 2012) : les repères sont macro-anatomiques dans la mesure du possible, les limites entre les régions corticales ont été tracées le long des milieux des sillons, la surface externe du cortex est délimitée manuellement. Un protocole d'une dizaine de pages guide et illustre précisément les limites des principales structures cérébrales, en indiquant sur quelle séquence et dans quel plan chaque structure doit être étudiée. Cette approche est intéressante pour obtenir une référence manuelle afin de comparer des méthodes (semi)automatiques, mais n'est pas utilisable quotidiennement. Il a fallu l'équivalent de 18 personnes par mois pour effectuer la segmentation de 20 patients.

Cependant, la segmentation manuelle reste pour l'instant un 'gold standard' pour l'obtention de résultats de surface ou de volume de structures cérébrales. Par exemple, l'étude du volume des hippocampes sur des IRM cérébrales à 3T d'adultes avec un logiciel semi-automatique se réfère aux résultats manuels (Wenger et al., 2014). Nous évaluerons notre algorithme de segmentation semi-automatique avec des coupes segmentées manuellement, mais cela porte sujet à discussion, comme nous l'avons vu dans le chapitre 4.

5.3.2.Principe des approches par contours

La détection de contours est une étape préliminaire à de nombreuses applications d'analyse d'images. L'idée est de chercher dans l'image les contours afin de séparer les différentes régions. La qualité de la détection est très liée à la qualité des contours de l'image, qui constituent une source d'information importante. Les contours proviennent des discontinuités de la fonction de réflectance (texture, ombre) ou de profondeur (bords de l'objet). Elles se traduisent par des discontinuités de la fonction d'intensité dans les images, que l'on peut détecter en étudiant les dérivées (méthode par gradient).

5.3.2.1. Approche morphologique : exemple de la ligne de partage des eaux

Le principe de cette méthode de segmentation d'image est de considérer l'image comme une surface topographique dont le niveau de gris correspond à l'altitude. Puis on imagine une montée des eaux, à partir des minima régionaux de l'image, comblant progressivement les zones les moins élevées, dessinant ainsi des bassins versants, à l'origine de la segmentation (Digabel & Lantuéjoul, 1978). La ligne de partage des eaux est définie par la crête formant la limite entre deux bassins versants. Cette méthode est souvent appliquée sur une carte de contours (image de gradient). Le nombre de minima peut être limité par filtrage ou en définissant des marqueurs de régions d'intérêt.

5.3.2.2. Segmentation par modèles déformables ou contours actifs

La méthode des contours actifs proposée par Kass, Witkin et Terzopoulos (Kass, Witkin, & Terzopoulos, 1988) est une méthode dans laquelle l'opérateur place dans l'image, au voisinage de la forme à détecter, une ligne initiale de contour. Cette étape d'initialisation peut être automatisée selon les applications. Les forces externes de l'image poussent les contours actifs vers les caractéristiques de l'image les plus remarquables telles que les contours, tandis que les forces internes imposent une régularité aux contours. Il est possible également d'ajouter des forces restrictives externes, qui contiennent des informations de haut niveau. Ainsi, le modèle déformable évolue de sorte à minimiser une énergie constituée de plusieurs termes.

- une énergie interne, assimilée à l'énergie mécanique de tension et de torsion d'une ligne ou surface matérielle, permettant d'obtenir des contours réguliers,
- une énergie potentielle imposée par l'image qui vise à plaquer la courbe sur les contours,
- une énergie externe, introduite par l'utilisateur pour traduire les contraintes spécifiques du problème qu'il se pose.

Le contour actif va évoluer pour rechercher la position d'énergie minimale, qui sera ainsi un compromis entre les diverses contraintes du problème.

5.3.3.Principe des approches par régions

La segmentation peut s'effectuer également en repérant les régions homogènes d'une image, possédant des attributs communs : de forme, de luminosité, de couleur ou de texture.

5.3.3.1. Segmentation par seuillage

Le but est d'affecter chaque pixel d'une image en niveaux de gris à une classe. Chaque classe correspond à un intervalle de niveaux de gris. Le principe est d'extraire des seuils à partir de l'histogramme, puis de classer chaque pixel par comparaison de son intensité aux seuils.

5.3.3.1.1. Seuillage global

La méthode d'Otsu est une méthode non paramétrique non supervisée de seuillage automatique (Otsu, 1979). Un seuil optimal est sélectionné de manière à maximiser la séparabilité des classes obtenues en niveaux de gris (diminution maximale de l'erreur de partition). La procédure est simple, en utilisant seulement les premiers moments cumulatifs de l'histogramme des niveaux de gris.

5.3.3.1.2. Seuillage local

Dans ce cas, le seuil est adapté au contraste local de l'image.

5.3.3.1.3. Seuillage automatique : méthode des K-moyennes

Cette méthode non supervisée optimise un critère d'erreur quadratique de manière itérative (MacQueen, 1967). Le but est d'initialiser un nombre défini de classes et d'assigner à chaque classe un groupe de pixels qui ont une intensité proche du centre de la classe. Chaque groupe est représenté par le centre de sa classe. Cet algorithme pourrait être utilisé pour la segmentation de tissu cérébral, car on définit schématiquement le fond de l'image (classe 1), la substance grise (classe 2), la substance blanche (classe 3) et le liquide céphalo-rachidien (classe 4). Cependant la principale faiblesse de cet algorithme réside dans l'initialisation des centres, qui doit être adaptable à l'ensemble des images. Cela peut être problématique, car les images d'IRM cérébrales proviennent de patients et d'appareils IRM différents. La première étape est donc l'initialisation, avec un choix des centres initiaux, arbitraire ou en fonction de l'histogramme de l'image, adapté à chaque image. Puis se produit l'affectation. Chaque échantillon de l'image est classé selon la règle des centres les plus proches de sa valeur d'intensité. Les centres sont ensuite recalculés, afin de minimiser l'erreur quadratique. Les valeurs définies initialement s'adaptent donc aux valeurs de l'intensité de l'image à segmenter. La dernière étape est un test de convergence, qui stoppe l'algorithme en l'absence de changement des valeurs des centres.

5.3.3.2. Méthode paramétrique probabiliste : algorithme d'Espérance Maximisation

Cet algorithme initialement développé par Dempster (Dempster, Laird, & Rubin, 1977) a pour but de trouver le maximum de vraisemblance de paramètres lorsque le modèle dépend de variables latentes non observables. Le principe général repose sur l'existence de données manquantes que l'on peut estimer à l'aide des données disponibles, grâce à un lien mathématique qui les unit. Dans le cas d'une image composée de régions différentes, on peut déterminer l'appartenance d'un pixel à une région donnée.

Il comporte deux étapes, répétées de façon itérative :

- une étape d'évaluation de l'espérance (E) où l'on calcule l'espérance de la vraisemblance en tenant compte des dernières variables observées,
- une étape de maximisation (M), où le maximum de vraisemblance des paramètres est estimé en maximisant la vraisemblance trouvée lors de l'étape E précédente. Les nouveaux paramètres trouvés servent pour une nouvelle étape d'évaluation de l'espérance.

5.3.3.3. Méthode basée sur les opérateurs connexes : arbre de coupe (max tree)

Nous présentons ici une méthode morphologique particulière, les opérateurs connexes, que nous utiliserons dans la suite. Développés par Salembier *et al.*, des opérateurs filtrent le signal en fusionnant ses zones plates (Salembier, Oliveras, & Garrido, 1998). Ces opérateurs ne créent pas de nouveaux contours et sont donc très attractifs pour les tâches de segmentation où l'information de contour doit être préservée. Cette méthode implique une représentation arborescente de l'image nommée « max-tree » (Salembier *et al.*, 1998) (Illustration 28). La première étape est la création du « max-tree », qui repose sur une procédure itérative calculant les composants connexes de chaque seuil de l'image. Les valeurs des pixels d'une image peuvent être structurés sous la forme d'un arbre, composé de nœuds, reliés par des arcs. Chaque nœud contient des données. L'arbre est une collection hiérarchique de nœuds, chaque nœud « enfant » étant relié à un nœud « parent ». Le nœud « racine » est le nœud le plus haut situé hiérarchiquement, n'ayant pas de parent. A l'inverse, un nœud feuille est un nœud n'ayant pas d'enfant. Dans le cas d'un « max-tree », les différents niveaux hiérarchiques correspondent aux niveaux de gris. Chaque nœud représente un ensemble de pixels. En débutant par les nœuds les plus hauts, il est possible d'extraire les pixels ayant les intensités les plus élevées.

La seconde étape consiste à mesurer un critère et de prendre une décision binaire (supprimer ou conserver) pour chaque composante connexe. La dernière étape, nommée restitution, crée une image à partir du « max-tree » filtré.

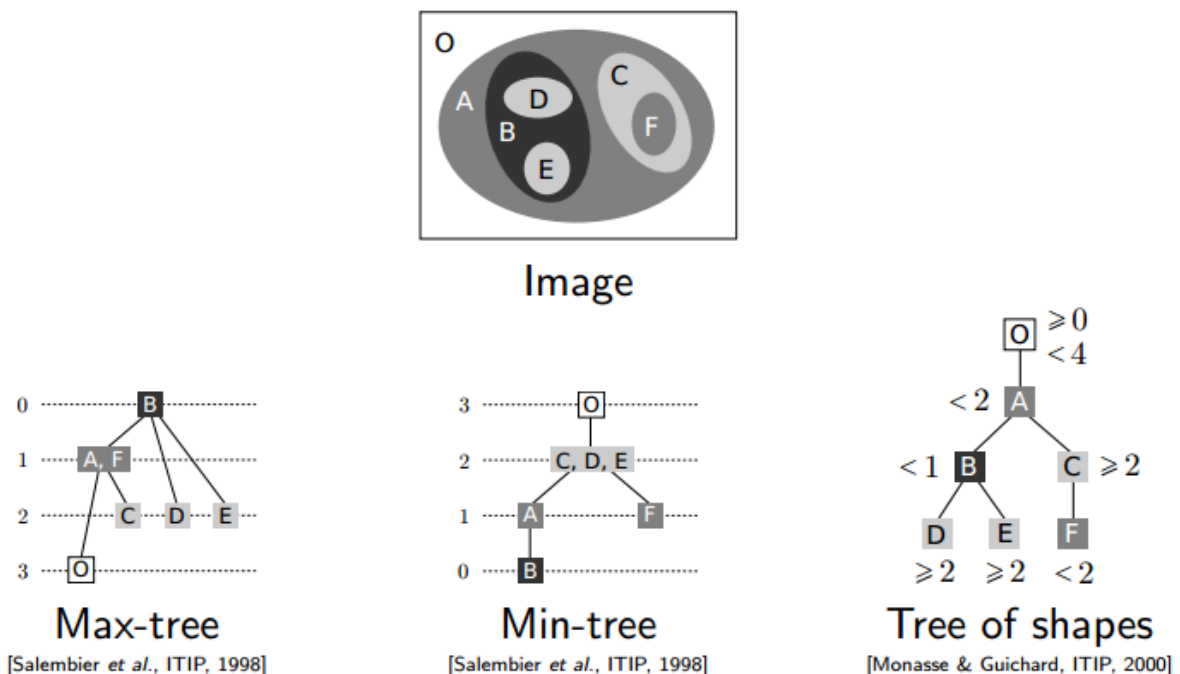


Illustration 28 : différents types d'arbres développés par Salembier *et al.* (Salembier, Oliveras, & Garrido, 1998).

5.3.3.4. Segmentation par « patch »

Plusieurs méthodes sont fondées sur une approche par « patch » pour l'attribution d'une étiquette à une structure (Coupé et al., 2011; Rousseau, Habas, & Studholme, 2011). Le concept est de tester plusieurs étiquettes possibles (généralement du voisinage proche) issues de chaque patch, puis de les agréger sur la base de moyennes non locales. Ces méthodes liées aux patches ont l'intérêt d'être moins dépendantes de l'exactitude du recalage et de permettre ainsi un recalage rigide. Cette méthode peut ensuite être améliorée en utilisant la technique des surfaces de niveau pour affiner le résultat de la segmentation (Wang et al., 2014).

5.3.3.5. Segmentation par modèles déformables

Les modèles déformables peuvent s'appuyer sur des informations de contours (section 5.3.2.2) ou sur des informations de régions. Dans la méthode de Chan et Vese (Chan T.F. & L. A. Vese, 1999), l'algorithme cherche toujours à minimiser une somme d'énergies. L'énergie imposée par l'image est fonction de l'homogénéité des régions, que la segmentation cherche à maximiser, toujours sous la contrainte de régularité. La segmentation fournit alors une partition de l'image en régions.

5.3.3.6. Méthode des plus proches voisins

Il s'agit d'une méthode d'apprentissage non paramétrique supervisée de classification. Elle consiste à classer un pixel dans la classe d'appartenance de l'observation de l'échantillon d'apprentissage qui lui est le plus proche, en fonction des critères utilisés. La détermination de leur similarité est basée sur des mesures de distance, typiquement entre les niveaux de gris.

5.3.3.7. Segmentation avec l'aide d'atlas

Le principe général est une évolution de formes, à partir d'une initialisation, qui viennent s'ajuster sur les structures que l'on souhaite segmenter. Les principales différences résident dans la modélisation de l'évolution de ces formes : les modèles déformables suivent une loi d'évolution de surface, tandis que les atlas entraînent une transformation globale de l'image. La segmentation par atlas se base sur le recalage d'une carte contenant différentes structures anatomiques et leurs positions relatives, dans une modalité donnée, afin d'adapter au mieux les données de l'atlas avec les structures à segmenter.

Les atlas existants sont construits à partir d'une moyenne d'images pré-segmentées considérées comme normales dans une population donnée. L'atlas peut être généré à partir d'une fusion de segmentations manuelles et automatiques d'un individu, ou d'un groupe d'images d'individus différents (Shi et al.,

2011). Gousias *et al.* ont élaboré manuellement l’atlas ALBERT, utilisé dans plusieurs travaux de segmentation ultérieurs (Gousias et al., 2012). La population doit être représentative de la population à l’origine des images à segmenter. Cette méthode diminue les variabilités structurelles interindividuelles, mais également la capacité d’orienter la segmentation. Le recours à un atlas (ou à des modèles préexistants) introduit un biais lié à la population utilisée pour le constituer. En imagerie médicale, une autre difficulté dans l’utilisation d’atlas est le problème des pathologies potentiellement non représentées dans celui-ci. Cela entraîne une inadaptation de l’atlas aux structures à segmenter.

5.4. Méthodes utilisées pour la segmentation d’IRM cérébrales néonatales

De nombreuses possibilités existent pour segmenter les structures cérébrales visibles en IRM cérébrale néonatale. Les algorithmes de segmentation ont souvent recours à plusieurs méthodes, afin d’améliorer les résultats, mais chaque méthode a ses limites.

L’utilisation d’un seuillage à l’aide d’un histogramme ne fonctionne efficacement que si les régions à segmenter sont homogènes. L’existence de zones de volume partiel complexifie la détection des seuils à appliquer. Les seuils peuvent être appliqués pour séparer le parenchyme cérébral du fond de l’image ou du liquide cérébro-spinal, car les contrastes sont marqués.

Pour rendre les régions à segmenter homogènes, différents prétraitements peuvent être utilisés : filtre médian, gaussien ou de diffusion anisotrope. Mais ces filtres perdent une partie de l’information contenue dans l’image. Le nombre d’itérations d’un filtre de diffusion doit être choisi avec précaution, afin de correctement homogénéiser sans perdre les contours des régions.

La méthode des K-moyennes peut fonctionner pour détecter les principales structures cérébrales, sous réserve d’un contraste marqué et d’un faible volume partiel. Une des difficultés est le choix de la valeur des centres initiaux, qui peuvent varier en fonction des patients ou de la séquence utilisée. Le nombre de classes à définir est important également et est difficilement généralisable en raison de la variabilité de chaque nouveau-né.

De la même façon, la ligne de partage des eaux peut obtenir des résultats satisfaisants sur la détection du liquide cérébro-spinal ou des noyaux gris centraux, mais sera approximative sur la segmentation du cortex et de la substance blanche, en raison d’un volume partiel important.

La méthode des contours actifs est utilisable pour la segmentation des noyaux gris centraux, car ces structures ont des contours relativement réguliers et sont bien contrastées par rapport aux tissus adjacents. Les méthodes par modèles déformables s’appuyant sur un critère d’homogénéité peuvent ainsi bien fonctionner. En revanche, cette méthode est difficilement applicable pour la segmentation de la substance grise ou blanche, en raison des contours très irréguliers et du volume partiel important.

Les méthodes fondées sur des atlas fonctionnent, mais sont dépendantes de la qualité et de la complexité des informations. L’utilisation d’atlas repose sur une connaissance *a priori* des structures à segmenter. Par exemple, Prastawa *et al.* génèrent un atlas probabiliste à partir d’une moyenne de trois segmentations

semi-automatiques d'IRM cérébrales néonatales, recalées avec des transformations affines. L'atlas est ensuite intégré dans un algorithme d'Espérance-Maximisation afin d'améliorer le résultat de la segmentation. Le but est de diminuer les hétérogénéités des zones segmentées en diminuant les biais liés au faible contraste et à la haute variabilité de l'intensité de signal (Prastawa et al., 2005).

Weisenfeld *et al.* utilisent une bibliothèque d'images IRM avec des tissus sélectionnés manuellement, dont les pixels sont représentatifs des différents tissus à segmenter. Les différents modèles de segmentation sont appliqués à chaque coupe et les différentes segmentations obtenues sont ensuite fusionnées en appliquant l'algorithme d'Expectation Maximisation (Weisenfeld & Warfield, 2009).

Une autre utilisation de l'algorithme d'Expectation Maximisation dans le travail de Shi *et al.* permet de concevoir un atlas probabiliste spécifique d'un sujet, dont les probabilités concernent l'appartenance à un type de structure (la substance blanche, par exemple) en se basant sur une segmentation fiable réalisée ultérieurement, à l'âge de 1 ou 2 ans, à l'aide d'algorithmes ayant fait leur preuve chez l'adulte. Cela est intéressant pour le suivi longitudinal d'un même nourrisson (Shi et al., 2010), mais cet algorithme ne concerne qu'une population restreinte ayant plusieurs IRM consécutives.

Les atlas peuvent être spécifiques en fonction de l'âge, en combinant une stratégie de segmentation itérative avec un recalage des images segmentées afin d'améliorer la segmentation globale (Warfield, Kaus, Jolesz, & Kikinis, 2000).

Cardoso *et al.* proposent, après avoir réalisé une segmentation manuelle de 15 cas (normaux ou pathologiques), une segmentation permettant d'obtenir un atlas sur des images pondérées en T1, combiné avec les données d'atlas obtenus à partir d'images pondérées en T2. Il est ensuite réalisé une segmentation statistique avec régularisation markovienne. Cette méthode allie l'information générique donnée par les atlas et les informations spécifiques liées au sujet étudié (Cardoso et al., 2013).

Les atlas demandent de bons résultats pour la détection des principales structures cérébrales en apportant une connaissance préalable des structures à segmenter : liquide cérébro-spinal, noyaux gris centraux, substance grise et substance blanche. En revanche, ils sont mis en difficulté pour différencier la substance blanche myélinisée ou non, car les atlas nécessitent des connaissances précises sur la population étudiée. Ils risquent d'être dépourvus face à l'importante variabilité anatomique interindividuelle de structures complexes comme le cortex cérébral, mais également lors de processus pathologiques qui vont perturber les repères anatomiques utilisés.

Afin de s'affranchir des limites liées à l'utilisation d'un atlas, Gui *et al.* proposent une méthode essentiellement basée sur des informations morphologiques (Gui et al., 2012). La structure des tissus, leur position relative et leur connexité guident la segmentation, associées à des techniques de croissance de région et de contours actifs. Par exemple, le postulat de base est que la substance blanche est entourée de substance grise, elle-même entourée de liquide cérébro-spinal. Ce principe permet de limiter les erreurs de segmentation liées au volume partiel entre le cortex et le liquide cérébro-spinal, en ne pouvant être étiqueté substance blanche. Cette méthode a également l'avantage d'être entièrement automatique et généralisable à de larges populations d'enfants. En revanche, cette méthode nécessite des séquences

volumiques en pondération T1 et T2, acquises à 3 T. Les résultats montrent un coefficient de similarité de Dice supérieur à 0,8 pour les principes structures, plus élevé qu'entre la comparaison de segmentations réalisées par deux observateurs humains.

5.5. Détection automatique d'hyperintensités de la substance blanche

5.5.1. Chez l'adulte

De nombreuses méthodes existent chez l'adulte pour détecter des hyperintensités de la substance blanche (Klöppel et al., 2011). Ces anomalies sont visibles dans des pathologies fréquentes (leucoaraoïse, sclérose en plaque, maladie d'Alzheimer) et localisées dans les régions périventriculaires. La séquence IRM la plus souvent utilisée est une séquence pondérée en T2 FLAIR, qui permet de supprimer le signal de l'eau libre et ainsi de rendre plus évidente ces hyperintensités en augmentant leur contraste naturel. La plupart des méthodes simples repose sur la définition d'un seuil séparant la substance blanche des hyperintensités, par une étude de l'histogramme. Jack *et al.* considèrent que l'histogramme d'une image FLAIR contient un pic principal correspondant aux pixels du parenchyme cérébral normal et que la partie droite de l'histogramme correspond aux pixels des hyperintensités (Jack et al., 2001). Lorsque ce seuil est appliqué à l'image originale, les hyperintensités sont mises en évidence. Afin d'améliorer ce principe, le recours à une séquence T1 (après des opérations morphologiques et une segmentation) permet de limiter les faux positifs (Ong, Ramachandram, Mandava, & Shuaib, 2012). Toujours dans cette optique, l'équipe de Wen *et al.* propose de segmenter les coupes T2 FLAIR et T1 sur la base d'un atlas probabiliste, puis d'analyser la moyenne et l'écart-type de l'intensité de chaque structure cérébrale (substance grise, blanche et liquide cérébro-spinal), afin d'obtenir une valeur seuil pour ensuite conserver uniquement les hyperintensités (Wen & Sachdev, 2004) localisées dans la substance blanche. Une autre méthode de segmentation, comme la méthode des plus proches voisins, peut être ajoutée (de Boer et al., 2009).

L'intérêt de ces méthodes de seuillage est l'obtention rapide des résultats, mais il existe souvent des faux positifs. Les différents prétraitements ou contraintes spatiales permettent de les réduire. Une seconde difficulté de l'utilisation d'un seuil ou d'histogramme est l'hétérogénéité des hyperintensités, nécessitant le recours à différents seuils.

Une méthode complètement automatique décrite par Admiraal-Behloul *et al.* combine les informations de trois séquences : T2, FLAIR et densité de proton (DP). Les pixels d'une image d'un même patient sont classés selon un algorithme des c-moyennes floues (optimisation d'un critère quadratique pondéré de classification où chaque classe est représentée par son centre de gravité, qui est une extension des k moyennes) en trois classes selon leur intensité (claire, moyenne, foncée) dans les séquences pondérées

en T2 et T2 FLAIR et en deux classes (image et arrière-plan) sur une séquence en DP (Admiraal-Behloul et al., 2005). La segmentation finale est validée visuellement par un expert. Les coefficients de corrélation intra-classes sont bons (de 0,91 à 0,94 selon l'importance des hyperintensités). Toutefois cette méthode requiert trois séquences complémentaires, voire redondantes, rarement acquises lors d'un seul examen de routine. Les acquisitions multiples diminuent le confort du patient et induisent une complexité croissante des algorithmes.

Les méthodes d'apprentissage supervisées sont de plus en plus utilisées. Elles permettent de distinguer les pixels de substance blanche normale et les pixels d'hyperintensités à partir de données d'apprentissage, correspondant souvent à des images IRM segmentées manuellement servant de guide. Plusieurs types d'informations sont utilisés : intensité du voxel, données de voisinage, coordonnées stéréotaxiques (Anbeek, Vincken, van Osch, Bisschops, & van der Grond, 2004). Ces informations sont particulièrement utiles lorsque la répartition des hyperintensités est hétérogène.

La segmentation grâce à la méthode des plus proches voisins est un exemple de méthode supervisée, utilisée par Anbeek *et al.* (Anbeek et al., 2004). Elle nécessite toutefois des connaissances préalables. Ces connaissances sont issues d'un jeu de données comprenant des hyperintensités segmentées manuellement, dont l'intensité et les informations spatiales sont recueillies. Cette méthode des plus proches voisins attribue ensuite une probabilité à chaque pixel d'être une hyperintensité, en tenant compte des échantillons d'apprentissage.

Toujours dans les méthodes d'apprentissage supervisée, les séparateurs à vaste marge (SVM) ont pour but de séparer des classes de pixels, dont la surface de décision doit être aussi éloignée que possible des données des deux classes. Ce type d'algorithme est utilisé dans les travaux de Muller *et al.* (Müller, Mika, Rätsch, Tsuda, & Schölkopf, 2001) et de Klöppel *et al.* (Klöppel et al., 2008). Les résultats obtenus avec les SVM sont davantage robustes car cet algorithme s'adapte plus facilement aux données non présentes dans l'échantillon d'apprentissage, à la différence de la méthode des plus proches voisins. Qudus *et al.* proposent l'utilisation des SVM dans des images issues de séquence en densité de proton (Qudus, Fieguth, & Basir, 2005).

Il est également possible de segmenter les hyperintensités en fonction du contraste marqué qui existe avec le parenchyme adjacent. Samaille *et al.* proposent ainsi une méthode combinant un filtre de diffusion non linéaire et la méthode de ligne de partage des eaux (Samaille et al., 2012).

Toutes ces méthodes reposent sur les intensités de pixels élevées ou le contraste marqué chez les adultes entre les hyperintensités et la substance blanche adjacente, apparaissant nettement hypointense. L'algorithme des c-moyennes floues semble peu utilisable sur des images acquises à la période néonatale où le contraste est faible entre les différentes structures. L'utilisation d'atlas nécessite une bonne identification visuelle préalable des hyperintensités, ce qui est une tâche difficile (cf. chapitre 4). Le

recours aux seuils afin de conserver les hyperintensités semble être une piste intéressante dans notre population.

5.5.2. Chez le nouveau-né

A notre connaissance, il n'existe pas de méthode pour détecter les hyperintensités chez le nouveau-né. Toutes les méthodes précédemment décrites chez les adultes utilisent en grande majorité des images pondérées en T2 ou T2 FLAIR, couplées à une séquence pondérée en T1. Mais ces méthodes reposent sur le contraste marqué entre la substance blanche myélinisée et les hyperintensités, or ce contraste est faible chez les nouveau-nés car la substance blanche n'est majoritairement pas myélinisée.

A cela s'ajoutent les difficultés également rencontrées chez l'adulte : artefacts entraînant des pixels hyperintenses, hétérogénéités des hyperintensités de la substance blanche, paramètres constants difficilement applicables à des images provenant d'IRM et de patients différents. Les hyperintensités de la substance blanche décrites sous le terme de DEHSI ont été décrites initialement sur des coupes pondérées en T2 SE, dans le plan axial ou coronal, ce qui contraint également la détection. Le but de notre algorithme est de se concentrer sur ce type de séquence, acquise systématiquement en routine, lors de l'exploration cérébrale néonatale. La détection des hyperintensités de la substance blanche est une tâche difficile car il s'agit de détecter des hyperintensités à proximité du liquide cérébro-spinal (régions dont les pixels ont l'intensité de signal la plus élevée) au sein de la substance blanche qui est également de signal relativement intense.

L'application d'un prétraitement tel un filtre de diffusion anisotrope et les méthodes de segmentation non paramétriques non supervisées semblent être intéressantes pour la constitution d'un algorithme robuste de détection des hyperintensités de la substance blanche.

6. Conception de l'algorithme de segmentation du logiciel Brain

Le but de l'algorithme développé est de segmenter efficacement les principales structures cérébrales, afin de se focaliser dans un second temps sur la détection d'éventuelles hyperintensités de la substance blanche. Les images à segmenter sont issues de séquences standard pondérées en TSE T2, dans le plan axial, acquises à l'âge de terme équivalent, chez d'anciens grands prématurés, avec un champ magnétique de 1,5 T. La segmentation est réalisée en 2D, car les coupes sont assez épaisses.

Différentes méthodes ont été testées avec l'aide précieuse et successive d'étudiants de Master 2 et de post-doctorants. Nous avons initialement choisi un algorithme contenant une méthode de ligne de partage des eaux pour le liquide cébrospinal et les noyaux gris centraux, puis une méthode des K-moyennes (Eduardo Luzagara, Manuela Pacheco, Lupe Villegas, Sonia Dahdouh). Les résultats obtenus étaient corrects pour les ventricules latéraux et les noyaux gris centraux. Mais ils n'étaient pas assez satisfaisants, tant sur la segmentation de la substance grise corticale et de la substance blanche que sur la détection des hyperintensités avec la méthode des K-moyennes (peu importe le nombre de classes choisies, travail effectué avec Hélène Urien).

Dans un second temps, nous avons élaboré un algorithme reposant sur les opérateurs connexes (arbres de coupes), puis affinant la détection et la quantification des DEHSI. Le programme a été développé sous Matlab 2013a (Alessio Virzi et Yongchao Xu).

Cette segmentation s'effectue en 10 étapes consécutives, avec un ou plusieurs paramètres permettant d'adapter au mieux l'algorithme à l'image disponible. En effet, l'algorithme est conçu pour être robuste avec des paramètres standard, mais l'existence de nombreuses séquences IRM développées par différents constructeurs sur différents patients complexifient ce processus.

6.1. 1^{ère} étape : régularisation de l'image

L'image à segmenter est régularisée par un filtre de diffusion anisotropique de Perona et Malik (Perona & Malik, 1990). Ce filtre de diffusion anisotrope est ensuite itéré selon l'effet obtenu et lisse de façon non uniforme, avec un effet minoré sur les contours. Un nombre d'itérations entre 10 et 50 est adapté aux images axiales T2, le seuil préréglé est de 10 (Illustration 29). Ce prétraitement permet d'homogénéiser les différentes régions, en diminuant l'impact des pixels discordants tout en conservant les contours. Il est nécessaire d'être vigilant pour ne pas homogénéiser de façon excessive afin de ne pas nuire à la détection des hyperintensités.

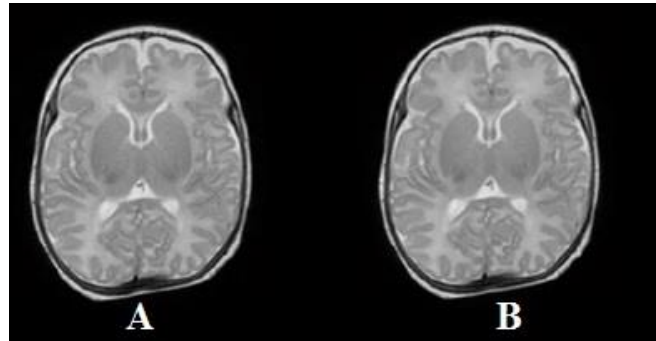


Illustration 29 : Image originale (A) puis après application d'un filtre de diffusion anisotropique (B).

6.2. 2^e étape : extraction du contenu de la boîte crânienne

Une ouverture morphologique avec un disque 2D (rayon = 10 pixels) est appliquée pour diminuer le niveau de gris en dehors du cerveau. Le rayon est adapté pour l'épaisseur de la peau et de la graisse sous-cutanée du scalp. Un seuillage (préréglé à 0,3 pour une image normalisée entre 0 et 1) permet d'obtenir un masque du contenu de la boîte crânienne (Illustration 30).

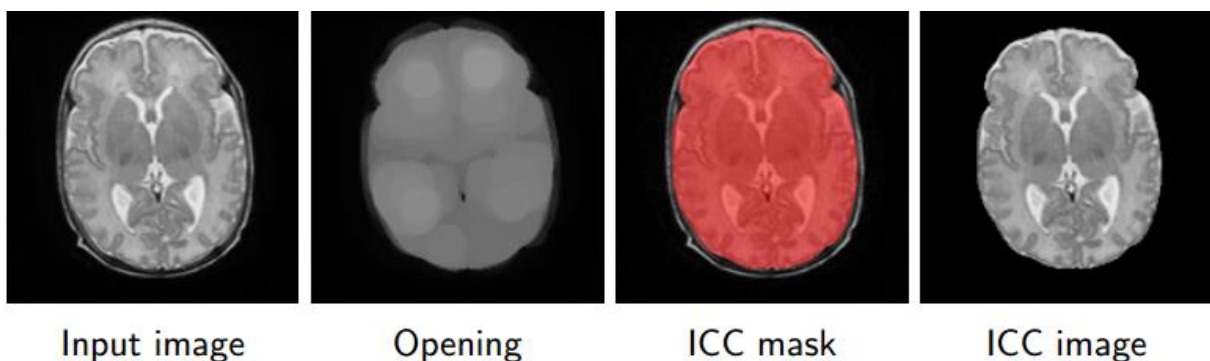


Illustration 30 : extraction du contenu de la boîte crânienne à l'aide d'une ouverture morphologique.

6.3. 3^e étape : extraction du liquide cérébrospinal péri-cérébral et du système ventriculaire

L'intérêt de la représentation par "max-tree" pour la segmentation est que certaines structures anatomiques d'intérêt apparaissent avec une intensité plus élevée que celle de leur environnement dans les images IRM traitées. C'est le cas en particulier du liquide cérébrospinal péri-cérébral et des ventricules latéraux, mais aussi des hyperintensités, ce que nous exploiterons dans la section 6.10. Après avoir créé un max-tree issu de l'image, un seuillage avec une valeur élevée (préréglée à 0,85 pour une image dont l'intensité de signal est normalisée entre 0 et 1) permet d'obtenir un masque avec les marqueurs localisés dans le liquide cérébro-spinal. Il est possible d'ajouter ou retirer manuellement des marqueurs qui ne seraient pas dans le liquide cérébrospinal (Illustration 31). Ensuite, le max-tree est exploité pour sélectionner les régions contenant les marqueurs et satisfaisant un critère de contraste par rapport à leur

environnement. Ce critère, appelé énergie contextuelle ("context-based energy") et introduit dans (Xu, Geraud, & Najman, 2012), mesure l'erreur commise en approchant la région et son voisinage par des fonctions d'intensité constante (égale à la moyenne). Le voisinage d'une région R est défini par l'ensemble des points situés à une distance inférieure à un seuil de R . Par exemple, si une région R est peu contrastée par rapport à son voisinage $V(R)$, les moyennes des intensités dans R et dans $V(R)$ seront peu différentes. Cela signifie qu'il sera quasiment équivalent d'approcher globalement la réunion de R et $V(R)$ par une intensité moyenne ou séparément R par sa moyenne et $V(R)$ par sa moyenne. Le critère prendra alors une valeur proche de 1. Au contraire si le contraste entre R et $V(R)$ est important, les moyennes seront différentes, et il sera préférable d'approcher R par sa moyenne d'un côté, et $V(R)$ par sa moyenne de l'autre. Le critère prendra alors une valeur proche de 0. En termes de classification, le premier cas correspond au cas où R et $V(R)$ seraient dans la même classe, alors que dans le deuxième cas les affecter à deux classes distinctes serait préférable. Pour la segmentation d'une région bien contrastée comme le liquide cérébrospinal et les ventricules, les régions contenant les marqueurs et ayant une valeur d'énergie contextuelle faible seront donc sélectionnés.

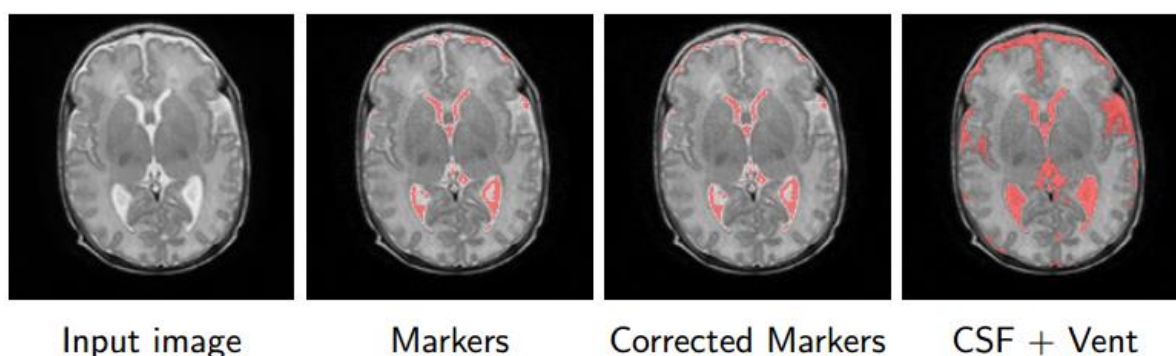


Illustration 31 : extraction du liquide cérébrospinal péricérébral et du système ventriculaire. Après la création d'un max-tree, un seuillage avec une valeur élevée permet d'obtenir les marqueurs localisés dans le liquide cérébro-spinal. Une correction manuelle est possible.

6.4. 4^e étape : amélioration des contours du contenu de la boîte crânienne

Le liquide cérébrospinal péricérébral est par définition proche de la boîte crânienne (moins de 5 pixels de distance) et de l'arrière-plan de l'image, les pixels localisés en dehors de ce liquide sont supprimés (Illustration 32). Cette étape permet de tenir compte des modifications manuelles apportées par l'utilisateur lors de la détection du liquide cérébro-spinal.

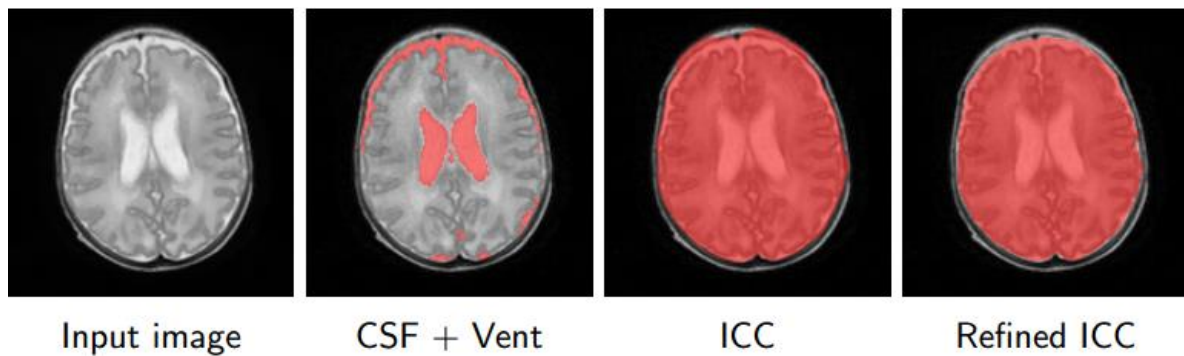


Illustration 32 : amélioration des contours de la boîte crânienne.

6.5. 5^e étape : segmentation des ventricules latéraux

L'opérateur définit manuellement des marqueurs en cliquant dans les ventricules latéraux (Illustration 33). Comme expliqué dans la section 6.3, les régions contenant les marqueurs et ayant une valeur d'énergie contextuelle faible sont sélectionnées.

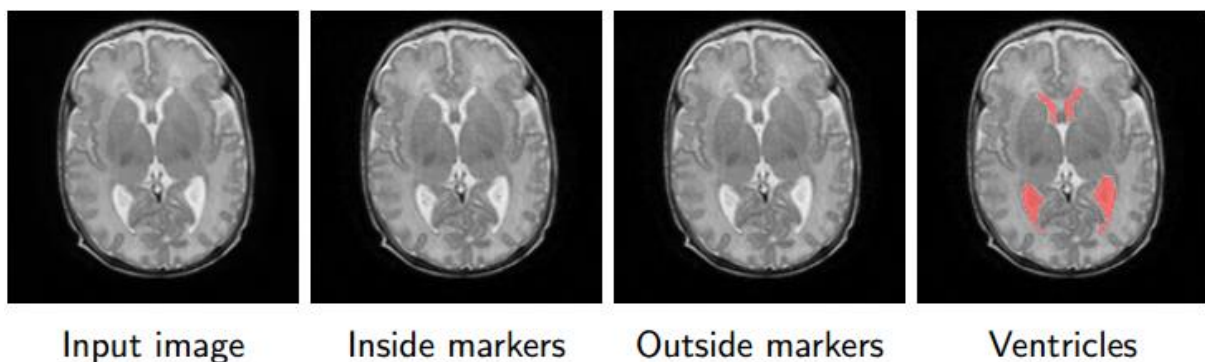


Illustration 33 : choix de marqueurs dans les ventricules latéraux pour guider la segmentation.

6.6. 6^e étape : augmentation de contraste des noyaux gris centraux.

On calcule la différence entre l'image obtenue après une fermeture surfacique de l'image à l'aide d'un élément structurant de grande taille (aire prééglée à 0,66 fois la surface du contenu intracrânien ICC, correspondant à la taille des noyaux gris centraux) et l'image originale. Dans l'image soustraite, les noyaux gris centraux sont ainsi bien distingués de leur environnement (Illustration 34). En particulier, ils apparaissent maintenant avec une intensité plus élevée que celle de leur environnement, ce qui va permettre de les détecter dans le max-tree.

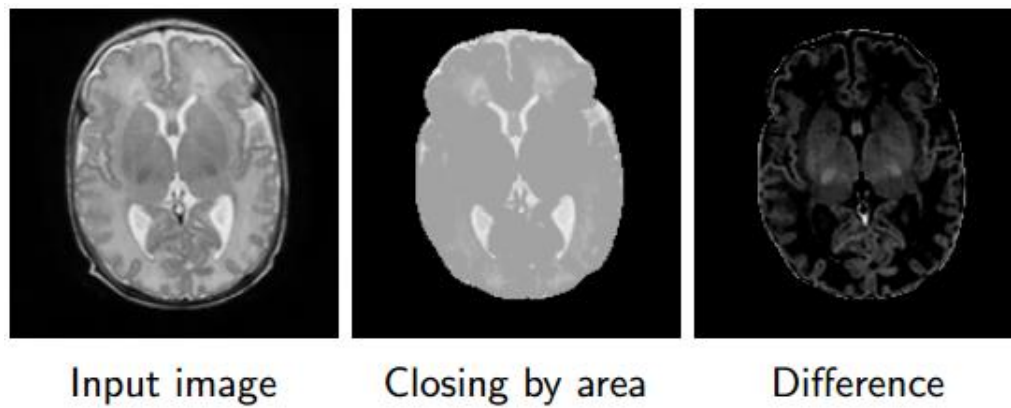


Illustration 34 : augmentation de l'identification des noyaux gris centraux après soustraction de l'image originale à l'image obtenue après une fermeture.

6.7. 7^e étape : segmentation des noyaux gris centraux

L'opérateur définit manuellement des marqueurs dans les noyaux gris centraux droit et gauche, puis délimite un rectangle contraignant la segmentation par 4 clics (haut, bas, gauche et droite ; illustration 35). Lors de la construction du max-tree, la fusion de la région contenant les marqueurs avec la région à l'extérieur du rectangle de contraintes est interdite. La région la plus importante à l'intérieur de ce rectangle correspond aux noyaux gris centraux détectés. Comme les contours détectés des noyaux gris centraux sont irréguliers, une régularisation par ensemble de Cheeger (Carlier, Comte, & Peyré, 2009) est effectuée. Le principe (simplifié) consiste à trouver une région proche de celle qui été détectée, et dont la compacité (rapport surface / périmètre) est maximale.

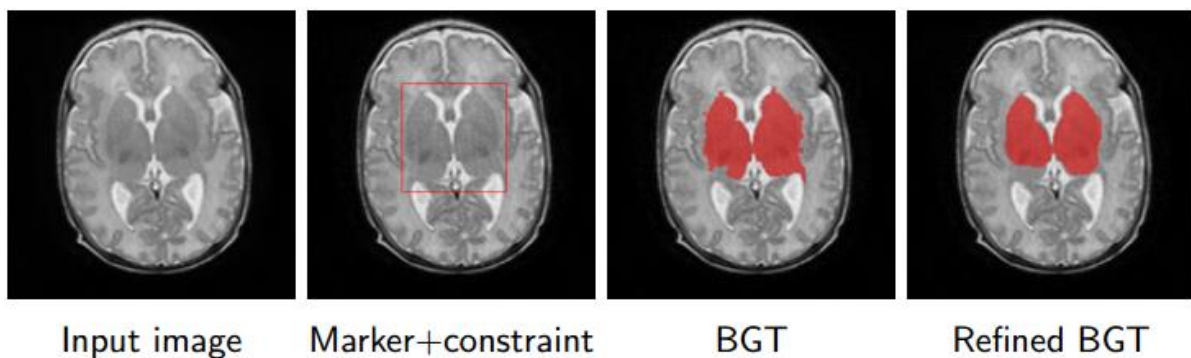


Illustration 35 : indication initiale de la position des noyaux gris centraux, puis ajout d'une contrainte définissant une zone d'intérêt de forme rectangulaire pour la délimitation des noyaux gris centraux. La dernière image illustre le résultat de la régularisation.

6.8. 8^e étape : segmentation de la substance grise corticale

A l'issue des 7 premières étapes, seules la substance grise corticale et la substance blanche ne sont pas encore segmentées. L'image est divisée en 8 à 10 blocs rectangulaires au sein desquels est appliqué le seuillage optimal proposé par Otsu (Otsu, 1979) pour obtenir les pixels appartenant à la substance grise corticale. Une étape supplémentaire de seuillage toujours par la méthode d'Otsu avec une fenêtre plus grande (exemple de 41 x 41) est appliquée pour valider la segmentation de la substance grise (Illustration 36).

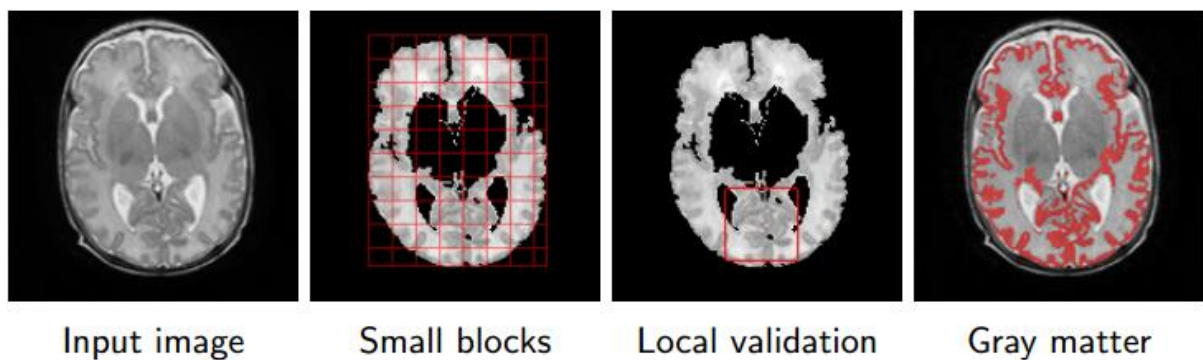


Illustration 36 : seuillage optimal par la méthode d'Otsu afin de segmenter la substance grise corticale.

L'observateur a la possibilité d'ajouter ou de retirer des pixels en contournant manuellement ou en sélectionnant une région segmentée afin d'améliorer si nécessaire la segmentation. Cet outil est utile lorsqu'il y a des erreurs de segmentation : volume partiel ou vaisseaux considérés à tort comme du cortex dans le liquide cérébro-spinal, inclusion abusive des fibres du genou ou du splénium du corps calleux.

6.9. 9^e étape : segmentation de la substance blanche

La seule structure cérébrale non segmentée correspond à la substance blanche. Si l'on soustrait au contenu de la boîte crânienne le liquide cérébro-spinal et la substance grise, on obtient une segmentation de la substance blanche. Afin d'éliminer les résidus de très petite taille, une ouverture par un élément structurant carré de 2x2 pixels est appliquée (Illustration 37). Cette méthode a l'intérêt de conserver toutes les segmentations précédentes, en incluant les modifications de l'utilisateur, ce qui permet d'aboutir à une segmentation de qualité. Il existe toutefois, comme pour la substance grise, la possibilité d'apporter des retouches manuelles pour inclure ou exclure des zones segmentées de substance blanche.

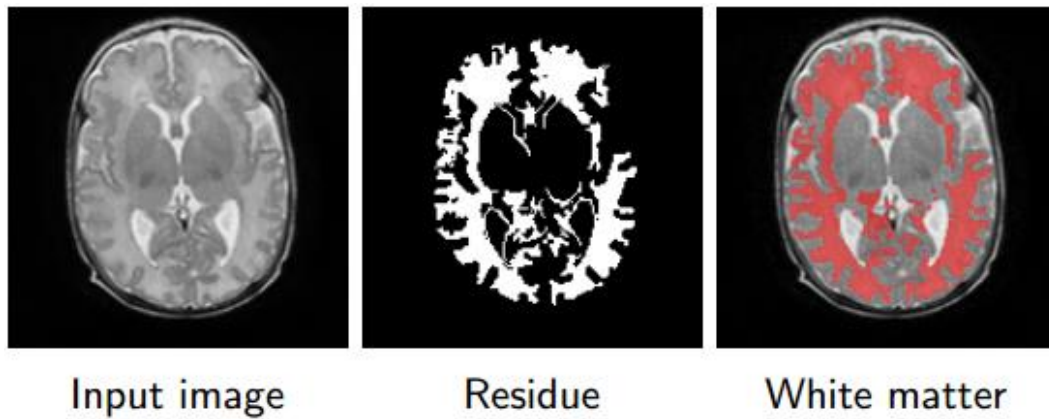


Illustration 37 : obtention de la substance blanche par soustraction du liquide cérébro-spinal et de la substance grise au contenu de la boîte crânienne.

6.10. 10^e étape : détection des hyperintensités de la substance blanche

Toutes les étapes successives précédentes ont permis d'obtenir une segmentation de la substance blanche. L'utilisation du max-tree associée à l'estimation de l'énergie basée sur le contexte est de nouveau appliquée à la substance blanche uniquement. En effet, les hyperintensités correspondent aux pixels dont les intensités sont les plus élevées au sein de la substance blanche segmentée.

Un postulat est émis : chaque image contient potentiellement une hyperintensité, ne pouvant pas être incluse dans une autre région, représentée par un nœud spécifique du max-tree. La région ayant la plus faible énergie est considérée comme une potentielle hyperintensité. Les branches ascendantes et descendantes du max-tree sont éliminées. Seules les régions ayant une énergie inférieure à un seuil (prérégulé à 0,5) et dont le niveau de gris est supérieur à une certaine valeur normalisée (prérégulée à 0,8) sont conservées. Ce processus est répété, jusqu'à ce que l'ensemble des régions ait été examiné.

Afin d'étudier de façon la plus précise possible les hyperintensités, une comparaison de l'intensité moyenne de la substance blanche adjacente à l'hyperintensité est effectuée. La zone de comparaison est constituée uniquement de substance blanche, car elle exclut toutes les structures segmentées précédemment. Le pourcentage de différence entre les hyperintensités et la substance blanche est calculé ainsi : $\text{Différence} = (I_{\text{DEHSI}} - I_{\text{SB}}) / I_{\text{SB}} \times 100$

où I_{DEHSI} correspond à la valeur moyenne de l'intensité de signal de la zone détectée hyperintense et I_{SB} à la valeur moyenne de l'intensité de signal de la substance blanche adjacente.

6.11. Interface du logiciel Brain

Une interface a été élaborée sous Matlab afin d'améliorer l'ergonomie et l'utilisation du logiciel Brain. L'image originale est affichée sur la gauche de l'écran afin d'avoir en permanence l'image initiale sous les yeux, ce qui permet à l'utilisateur d'effectuer un contrôle visuel simple de l'exactitude des résultats proposés lors des différentes étapes de la segmentation. L'image en cours de segmentation est affichée sur la droite de l'écran (Illustration 38).

Les dix étapes de l'algorithme de segmentation sont affichées dans dix petits encadrés. A chaque étape sont accessibles les différents paramètres pouvant être éventuellement modifiés manuellement si la segmentation proposée ne satisfait pas complètement l'utilisateur. Il est aussi également possible de corriger en ajoutant ou enlevant des régions d'intérêt segmentées et de modifier les contours des structures segmentées.

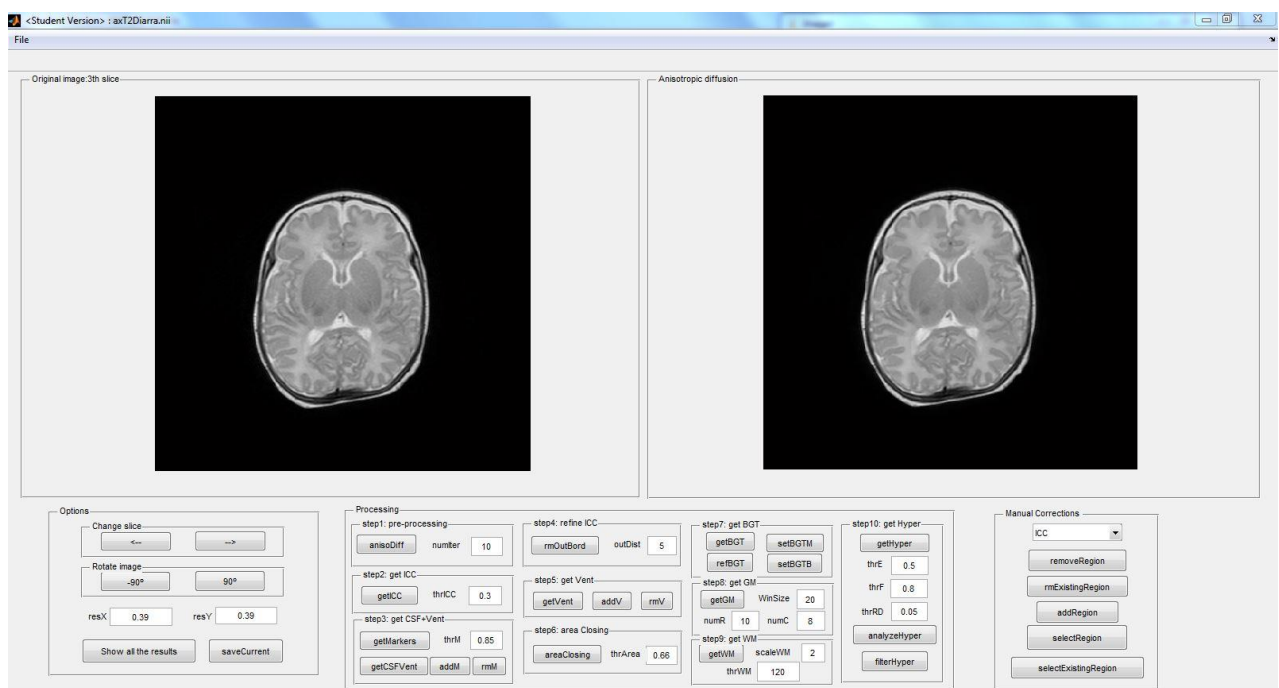


Illustration 38 : capture d'écran de l'interface du logiciel Brain.

Après avoir précisé la taille des pixels de l'image, la surface de la structure segmentée apparaît automatiquement en millimètres carrés. En fin d'analyse, il est possible d'afficher les résultats sous la forme d'une image récapitulative avec plusieurs images représentant chaque structure segmentée (Illustration 39), et de sauvegarder un fichier image .pgm ou .nii, utile pour la comparaison ultérieure de la segmentation (Illustration 40) avec les résultats d'une segmentation manuelle ou d'une autre méthode de segmentation automatique.

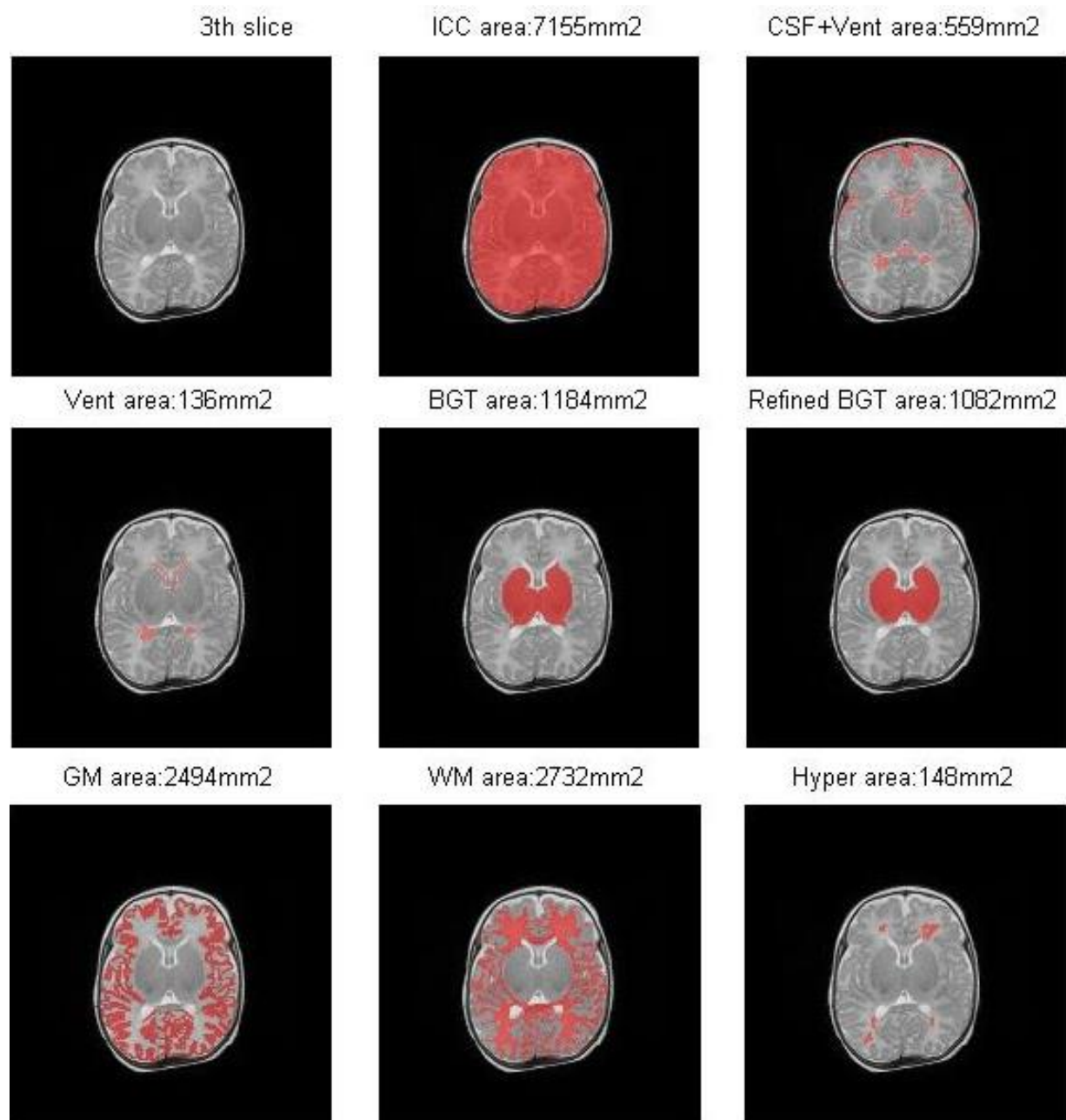


Illustration 39 : capture d'écran des résultats de segmentation des structures cérébrales en rouge avec la surface affichée au-dessus de chaque vignette.

Les plages hyperintenses de la substance blanche détectées apparaissent en rouge, dont la valeur moyenne de l'intensité de signal normalisée entre 0 et 1 est affichée en jaune. Les contours verts délimitent la substance blanche adjacente servant à la comparaison de l'intensité de signal des hyperintensités (Illustration 40).

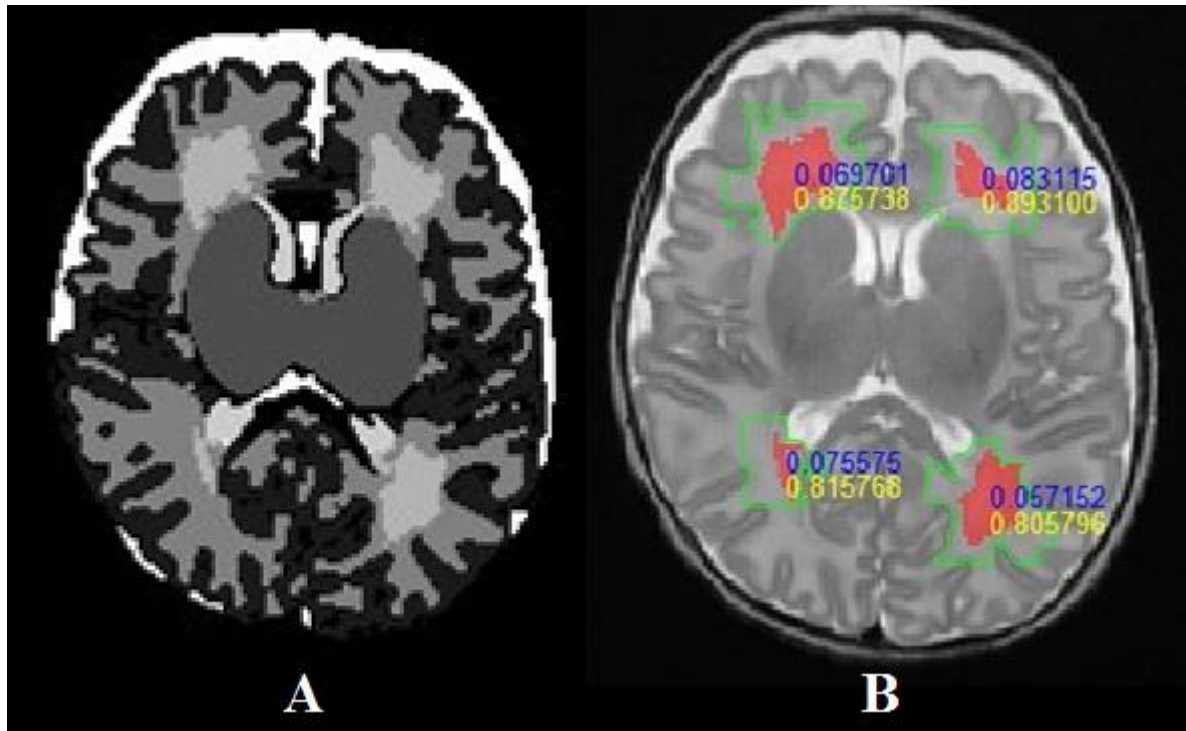


Illustration 40 : résultats de la segmentation des structures cérébrales sur une seule image (A). Chaque niveau de gris correspond à une structure. Quantification de la moyenne de l'intensité de signal des hyperintensités détectées, affichées en rouge (B).

Il apparaît en bleu la différence exprimée en pourcentage entre la moyenne de l'intensité de signal des hyperintensités détectées de la substance blanche et la moyenne de l'intensité de signal la substance blanche adjacente.

L'algorithme est constitué essentiellement d'outils morphologiques, en particulier d'opérateurs connexes, permettant d'aboutir à une segmentation des principales structures cérébrales et à une détection de potentielles hyperintensités de la substance blanche. Cette méthode semi-automatique a l'intérêt d'être peu dépendante de l'utilisateur et ne requiert pas d'informations préalables. Elle apporte en revanche une donnée normalisée nouvelle pour la quantification d'hyperintensités de la substance blanche.

7. Evaluation de la segmentation semi-automatique du logiciel Brain

7.1. Validation des résultats de la segmentation

7.1.1. Matériel et méthode

Nous avons constitué une base de données de 20 images de patients différents (Tableau 13). Ces images sont acquises avec des séquences de type TSE pondérées en T2 (TR et TE allongés) à 1,5 T, dans le plan axial, passant par les noyaux gris centraux et les ventricules latéraux. L'épaisseur de coupe est de 2 à 4 mm, la taille des pixels est variable (de 0,39 x 0,39 à 0,70 x 0,70). Afin de valider la robustesse de l'algorithme, les images proviennent de différentes IRM réalisées à terme chez d'anciens nouveau-nés prématurés.

Tableau 13 : principaux paramètres d'acquisitions des séquences T2 utilisées chez 20 nouveau-nés prématurés différents.

Patient	SpinEcho	TE en ms	TR en ms	épaisseur de coupe en mm	FOV	Taille des pixels	Modèle
A	TSE	140	6940	3.5	336 x 448	0.45 x 0.45 mm	Siemens Avanto
B	FSE	141	6300	3.3	256 x 256	0.7 x 0.7 mm	GE Signa Hdxt
C	TSE	140	3820	3.5	336 x 448	0.45 x 0.45 mm	Siemens Avanto
E	FSE	110	3747	5	512 x 512	0.39 x 0.39 mm	Philips Achieva
F	FSE	142	6300	3.3	256 x 256	0.7 x 0.7 mm	GE Signa Hdxt
G	FSE	142	6960	3.3	256 x 256	0.7 x 0.7 mm	GE Signa Hdxt
H	FSE	140	6300	3.3	256 x 256	0.7 x 0.7 mm	GE Signa Hdxt
I	FSE	100	6075	2	512 x 512	0.39 x 0.39 mm	Philips Intera
J	FSE	100	7000	3.3	384 x 660	0.36 x 0.36 mm	Toshiba
K	FSE	141	6440	3.3	256 x 256	0.7 x 0.7 mm	GE Signa Hdxt
L	FSE	100	6075	2	512 x 512	0.39 x 0.39 mm	Philips Intera
N	FSE	141	6440	3.3	256 x 256	0.7 x 0.7 mm	GE Signa Hdxt

O	FSE	144	6580	3.3	256 x 256	0.7 x 0.7 mm	GE Signa Hdxt
P	FSE	144	6580	3.3	256 x 256	0.7 x 0.7 mm	GE Signa Hdxt
Q	TSE	100	7950	4	408 x 512	0.39 x 0.39 mm	Siemens Avanto
R	TSE	157	7800	4	336 x 448	0.49 x 0.49 mm	Siemens Symphony
S	FSE	149	6300	3.3	256 x 256	0.7 x 0.7 mm	GE Signa Hdxt
T	TSE	157	7800	4	336 x 448	0.49 x 0.49 mm	Siemens Symphony
U	FSE	141	6300	3.3	256 x 256	0.7 x 0.7 mm	GE Signa Hdxt
V	FSE	100	7000	3.3	384 x 660	0.36 x 0.36 mm	Toshiba

Pour chacune de ces coupes, un observateur senior a manuellement segmenté les différentes structures cérébrales : liquide cérébro-spinal péri-cérébral, noyaux gris centraux, ventricules latéraux, substance grise et substance blanche, en y recherchant d'éventuelles hyperintensités. Un second observateur senior a également détecté et segmenté les hyperintensités de la substance blanche (Illustration 41).

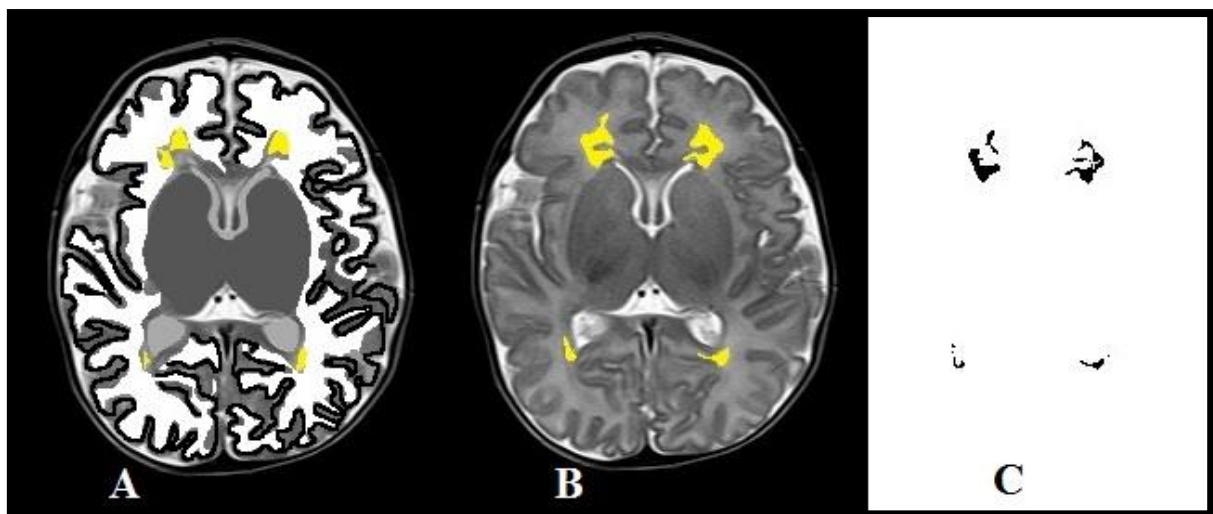


Illustration 41 : Segmentation manuelle par un observateur senior (A), détection et segmentation manuelle des hyperintensités de la substance blanche par un second observateur senior(B).). Les hyperintensités de la substance blanche périventriculaire sont en jaune. La différence de détection entre les deux observateurs est illustrée par une soustraction des deux images (C).

Chaque image a été segmentée par un observateur à deux reprises à un mois d'intervalle en utilisant le logiciel Brain. Chaque résultat de segmentation a été sauvegardé, puis chaque structure segmentée a été extraite de l'image afin de pouvoir calculer un coefficient de similarité (Dice, 1945). Pour deux

segmentations A et B, le coefficient de similarité de Dice est défini par $2 |A \cap B| / (|A| + |B|)$. Cet indice est normalisé : 0 indique une dissemblance complète ; 1 indique un accord complet.

Le logiciel Brain a été utilisé avec les paramètres par défaut. Seulement dans quelques cas, le seuil d'incorporation du contenu intracérébral a été abaissé de 0,3 à 0,2 afin d'inclure toutes les régions d'intérêt. Quelques ajustements manuels ont été effectués pour inclure ou exclure les zones détectées de substance grise ou blanche par défaut ou excès respectivement. Les coefficients de similarité de Dice ont été calculés entre les segmentations réalisées manuellement par l'observateur senior et celles obtenues avec le logiciel Brain, puis entre deux segmentations du logiciel Brain.

Afin de valider la segmentation semi-automatique (Illustration 42), les résultats de segmentation du logiciel Brain sont comparés à la segmentation manuelle, qui sert de référence. Le calcul du coefficient de Dice permet de quantifier cette similarité, selon les structures cérébrales.

La comparaison de deux segmentations successives du logiciel Brain permet d'étudier la reproductibilité et la robustesse de l'algorithme, même lorsque l'opérateur a effectué des corrections.

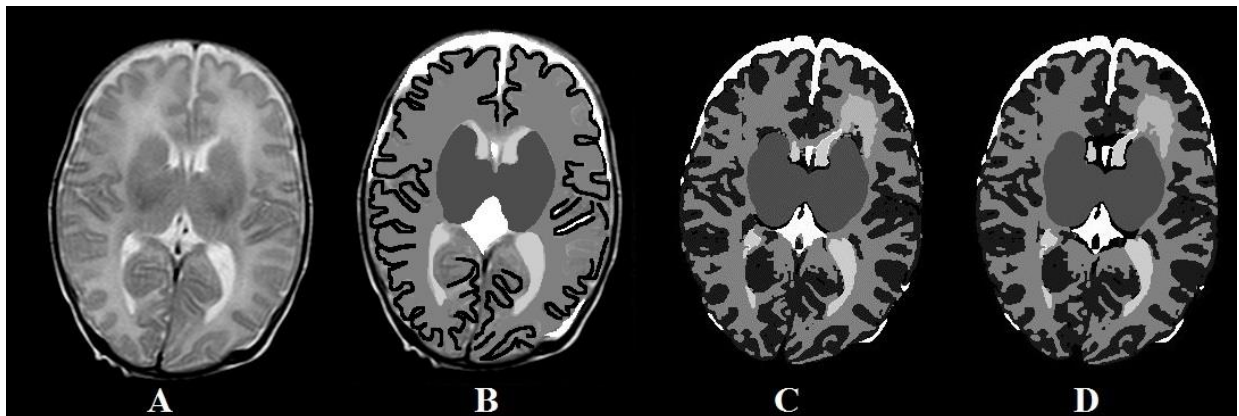


Illustration 42 : image d'un nouveau-né acquise à 1,5 T, originale (A), segmentation manuelle par un observateur sénior (B), première segmentation semi-automatique obtenue avec le logiciel Brain (C) puis seconde segmentation semi-automatique à un mois d'intervalle avec le logiciel Brain (D).

7.1.2. Echantillon de 20 images de patients obtenues à 1,5 T.

Tableau 14 : moyenne des coefficients de similarité de Dice par structures cérébrales.

Structures	Moyenne des coefficients de similarité de Dice	
	Observateur / Brain 1	Brain 1 / Brain 2
Liquide cérébro-spinal	0,76	0,96
Ventricules latéraux	0,85	0,99
Noyaux gris centraux	0,95	0,99
Cortex	0,59	0,97
Substance blanche	0,75	0,94

Le tableau 14 permet de quantifier les disparités de segmentation entre les différentes structures cérébrales. Les structures simples avec un contraste marqué comme les noyaux gris centraux ou les ventricules latéraux ont des coefficients de similarité bons, ce qui témoigne d'une bonne efficacité de l'algorithme. Les structures dont les contours sont plus sinueux, avec un volume partiel beaucoup plus important, telles que la substance grise corticale et la substance blanche, ont des coefficients de similarité moins bons entre l'algorithme du logiciel Brain et la segmentation manuelle. En revanche, les deux segmentations semi-automatiques successives réalisées avec le logiciel Brain ont des coefficients de similarité excellents, bien meilleurs que ceux obtenus par comparaison avec la segmentation manuelle, quelles que soient les structures étudiées. La reproductibilité de la segmentation des structures cérébrales néonatales est donc nettement améliorée grâce au logiciel Brain.

7.1.3. Résultats sur des trois séquences axiales T2 à 1,5 T

Afin d'évaluer la capacité du logiciel Brain à segmenter les différentes coupes passant par l'étage sustentoriel, nous avons comparé les résultats obtenus de façon semi-automatique aux résultats d'une segmentation manuelle d'un observateur senior.

Les trois patients sont d'anciens grands prématurés, dont l'IRM a été réalisée à l'âge du terme théorique. Pour chaque structure visualisable ont été calculés, coupe par coupe, les coefficients de similarité de Dice. Le tableau contient les moyennes de ces coefficients (Tableau 15).

Tableau 15 : moyenne des coefficients de Dice pour trois séquences T2 de trois nouveau-nés différents.

	liquide cérébro-spinal	ventricules latéraux	noyaux gris centraux	cortex	substance blanche
Moyenne des coefficients de Dice	0,60	0,77	0,84	0,56	0,68

Les coefficients de similarité de Dice sont bons pour la détection des noyaux gris centraux ainsi que des ventricules latéraux et de la substance blanche. Le coefficient de similarité de Dice est moyen pour la substance grise corticale, mais cela peut être expliqué par la difficulté de réalisation de la segmentation manuelle sur les images à 1,5 T, dont le volume partiel peut compliquer la délimitation.

7.1.4. Résultats sur un échantillon d'images obtenues à 3 T

Afin de valider la qualité de l'algorithme du logiciel Brain sur des images acquises avec un champ magnétique de 3 T, nous avons utilisé une séquence pondérée en T2 composée de 50 coupes acquise chez un nouveau-né prématuré de 33 SA, nommée « Training » provenant du consortium européen Neonatal Estimation Of Brain Damage Risk And Identification of Neuroprotectants (NEOBRAIN) (İşgum et al., 2015). Les coupes sont de 2 mm d'épaisseur, la résolution de 0,35 x 0,35, la matrice de 512 x 512. Le contraste est spontanément plus marqué à 3 T que sur les image à 1,5 T (Illustration 43).

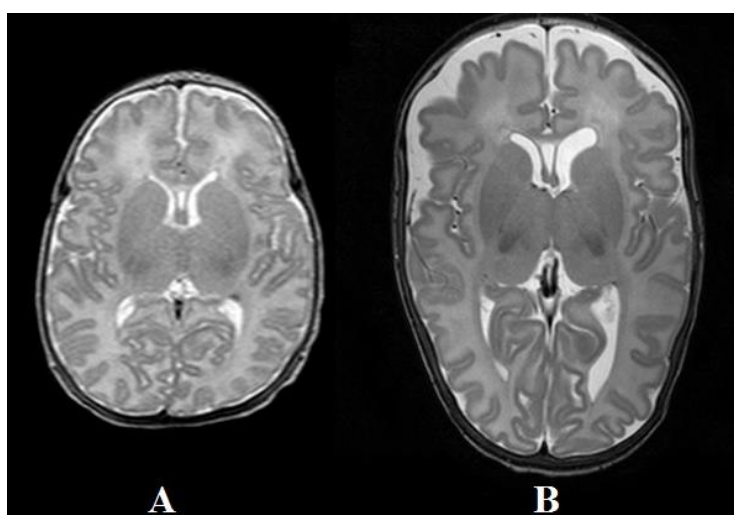


Illustration 43 : coupes axiales d'IRM cérébrale néonatale pondérées en T2, acquises avec un champ magnétique de 1,5 T (A) et de 3 T (B).

Tableau 16 : moyennes des coefficients de similarité de Dice entre la segmentation semi-automatique du logiciel Brain et la segmentation manuelle validée par le comité expert Neobrain, sur des images acquises en pondération T2 avec un champ magnétique de 3 T.

Structures	Moyennes des coefficients de similarité de Dice
Liquide cérébro-spinal	0,75
Ventricules latéraux	0,73
Noyaux gris centraux	0,89
Cortex	0,82
Substance blanche	0,82

Le tableau 16 récapitule les moyennes des coefficients de similarité de Dice entre la segmentation semi-automatique du logiciel Brain et la segmentation manuelle validée par le comité expert de NEOBRAIN. Cette segmentation manuelle de référence a été élaborée à l'aide d'acquisitions volumiques en pondération T1 et T2. Les résultats montrent une bonne similarité entre les résultats semi-automatiques du logiciel Brain et la segmentation manuelle de référence. Ils sont plus homogènes, en particulier pour la segmentation de la substance grise corticale et de la substance blanche par rapport à la comparaison avec la segmentation manuelle réalisée avec les images acquises à 1,5 T. Ce phénomène peut s'expliquer par l'effet de volume partiel moins présent sur ces images d'épaisseur plus fine (2 mm versus 4 mm). Le recours à ces images acquises à 3 T permet de montrer la validité de l'algorithme à l'aide d'une segmentation de référence extérieure à notre centre. Cela démontre également l'utilisation possible du logiciel sur des images de recherche, qui seront davantage répandues dans le futur.

Le consortium NEOBRAIN propose d'évaluer les résultats d'algorithme de segmentation à partir d'images acquises avec un champ magnétique de 3 T et de proposer un classement des équipes participantes en fonction de leurs résultats. Si l'on compare nos résultats par rapport à ceux d'autres équipes (Tableaux 17 et 18), les coefficients de similarité de Dice obtenus avec le logiciel Brain sont acceptables pour les ventricules latéraux, bons pour la substance grise et blanche et particulièrement bons pour la détection des noyaux gris centraux.

Tableau 17 : Coefficients de Dice, de distance moyenne (MSD) et de distance de Hausdorff obtenues avec des images issues de Neobrain, acquises à 3 T, pour la substance grise corticale (CoGM), la substance blanche non myélinisée (UMW), le liquide cébrospinal extracérébral (CSF), les ventricules latéraux (Vent), le cervelet (CB) et le tronc cérébral (BS). Les résultats de notre algorithme correspondent au nom Anonymous2.

CoGM			
Team name	DC	MSD	HD
Anonymous2	0.87	0.13	7.29
UNC-IDEA*	0.86	0.11	4.78
ImperialTeam1	0.85	0.17	9.41
Anonymous1	0.85	0.15	6.56
DTC	0.84	0.16	5.53
MCRI	0.84	0.19	8.61
UCL*	0.83	0.18	6.11
Picsl_upenn*	0.80	0.27	27.72
DCU*	-	-	-
ISI-Neo2**	0.87	0.11	16.11
FER-UMCU**	0.86	0.13	5.15
UMCU1**	0.84	0.13	7.70

UMW			
Team name	DC	MSD	HD
Anonymous2	0.92	0.14	6.38
Anonymous1	0.91	0.17	5.90
ImperialTeam1	0.90	0.18	7.04
DTC	0.89	0.22	6.23
MCRI	0.88	0.25	8.05
UCL*	0.87	0.26	30.23
Picsl_upenn*	0.85	0.38	14.13
DCU*	0.83	0.40	14.65
UNC-IDEA*	-	-	-
ISI-Neo2**	0.93	0.12	13.81
FER-UMCU**	0.91	0.17	6.55
UMCU1**	0.89	0.21	6.95

CSF			
Team name	DC	MSD	HD
ImperialTeam1	0.79	0.32	11.31
Anonymous1	0.79	0.29	9.71
DTC	0.76	0.35	9.63
MCRI	0.73	0.56	10.94
UCL*	0.71	0.54	12.47
Anonymous2	0.68	0.61	14.60
Picsl_upenn*	0.61	0.74	15.40
UNC-IDEA*	-	-	-
DCU*	-	-	-
ISI-Neo2**	0.83	0.19	9.67
FER-UMCU**	0.77	0.33	10.01
UMCU1**	0.75	0.34	11.53

Vent			
Team name	DC	MSD	HD
Picsl_upenn*	0.86	0.22	17.15
DTC	0.85	0.22	9.50
Anonymous1	0.83	0.44	10.72
Anonymous2	0.83	0.24	7.65
UCL*	0.81	0.32	9.39
ImperialTeam1	0.81	1.38	29.65
UNC-IDEA*	-	-	-
DCU*	-	-	-
MCRI	-	-	-
FER-UMCU**	0.86	0.32	10.97
UMCU1**	0.86	0.18	14.70
ISI-Neo2**	0.81	0.43	22.76

Tableau 18 : Coefficients de Dice, de distance moyenne (MSD) et de distance de Hausdorff obtenues avec des images issues de Neobrain, acquises à 3 T, pour les noyaux gris centraux et les thalami (BGT), la substance blanche myélinisée (MWM). Les résultats de notre algorithme correspondent au nom Anonymous2.

BGT				MWM			
Team name	DC	MSD	HD	Team name	DC	MSD	HD
Anonymous1	0.93	0.29	5.29	Anonymous1	0.54	0.62	20.62
UNC-IDEA*	0.92	0.33	4.32	DTC	0.47	0.88	12.61
Anonymous2	0.91	0.62	7.84	Picsl_upenn*	0.33	3.64	30.20
ImperialTeam1	0.90	0.62	7.68	UCL*	0.23	9.41	42.71
UCL*	0.89	0.56	30.19	UNC-IDEA*	-	-	-
DTC	0.88	0.47	6.28	ImperialTeam1	-	-	-
MCRI	0.88	0.70	8.19	DCU*	-	-	-
Picsl_upenn*	0.80	1.25	21.51	MCRI	-	-	-
DCU*	-	-	-	Anonymous2	-	-	-
UMCU1**	0.94	0.23	4.35	FER-UMCU**	0.60	0.59	9.74
FER-UMCU**	0.93	0.29	4.63	UMCU1**	0.60	0.52	14.84
ISI-Neo2**	0.91	0.46	23.98	ISI-Neo2**	0.56	0.68	21.23

UWM+MWM				CSF+Vent			
Team name	DC	MSD	HD	Team name	DC	MSD	HD
UNC-IDEA*	0.92	0.13	5.39	ImperialTeam1	0.80	0.29	10.36
Anonymous1	0.90	0.17	7.00	UNC-IDEA*	0.79	0.25	7.65
DTC	0.88	0.23	9.08	Anonymous1	0.79	0.29	9.09
UCL*	0.87	0.29	15.08	DTC	0.77	0.32	9.06
MCRI	0.87	0.31	24.74	MCRI	0.77	0.35	9.12
Picsl_upenn*	0.84	0.39	20.85	UCL*	0.73	0.48	12.47
ImperialTeam1	-	-	-	Anonymous2	0.69	0.57	13.61
DCU*	-	-	-	Picsl_upenn*	0.64	0.66	13.25
Anonymous2	-	-	-	DCU*	-	-	-
ISI-Neo2**	0.92	0.12	9.54	ISI-Neo2**	0.84	0.19	9.48
FER-UMCU**	0.91	0.18	6.80	FER-UMCU**	0.78	0.32	10.01
UMCU1**	0.89	0.22	7.21	UMCU1**	0.76	0.32	11.08

Ces résultats sont actualisés régulièrement et accessibles sur la page suivante :

http://neobrain12.isi.uu.nl/mainResults_Set1.php . Les algorithmes utilisés dans chaque méthode y sont détaillés.

7.2. Validation de la détection des hyperintensités

La principale difficulté lors de l'analyse visuelle des IRM cérébrales néonatales est la fiabilité de la détection d'éventuelles hyperintensités de la substance blanche par un observateur humain (cf. chapitre 4). L'apport innovant du logiciel est de détecter et segmenter de façon reproductible les hyperintensités

de la substance blanche. Le second intérêt majeur est de quantifier de façon normalisée les hyperintensités. La segmentation des hyperintensités de la substance blanche a été réalisée par deux experts et comparée à celle obtenue par le logiciel Brain (Illustration 44 et Tableau 19).

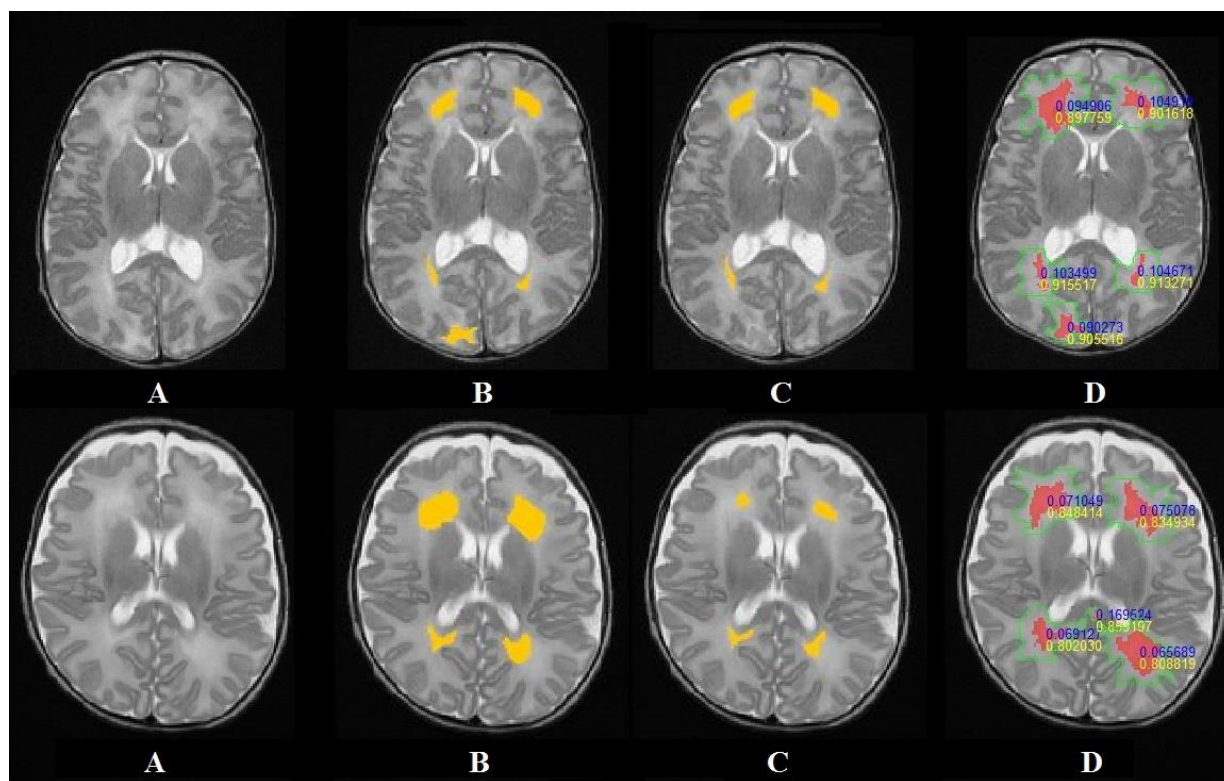


Illustration 44 : deux exemples de coupes axiales d'IRM cérébrale néonatale (A), détection et segmentation des hyperintensités de la substance blanche par deux observateurs seniors (B et C) et par le logiciel Brain (D).

Tableau 19 : coefficients de similarité de Dice pour la détection d'hyperintensités de la substance blanche entre les observateurs seniors, entre les observateurs seniors et le logiciel Brain, et entre deux détections du logiciel Brain.

Coefficient de Similarité de Dice de détection des hyperintensités			
Observateur 1 / Observateur 2	Observateur 1 / Brain	Observateur 2 / Brain	Brain 1 / Brain 2
0,49	0,42	0,49	0,98

Les coefficients de similarité entre les hyperintensités segmentées manuellement entre les observateurs sont moyens. Les coefficients de similarité entre les hyperintensités segmentées par les observateurs et logiciel sont également moyens.

Ces résultats mitigés peuvent s'expliquer aisément par la difficulté de détection et d'interprétation des hyperintensités de la substance et valident l'hypothèse initiale. Plusieurs difficultés existent :

- le « seuil » de détection visuelle de ces hyperintensités : un observateur peut considérer qu'une zone de la substance est hyperintense ou non,
- la détection des contours de cette hyperintensité : cette appréciation est également très dépendante de l'œil de l'observateur et de la segmentation manuelle réalisée.

Les coefficients de similarité entre les hyperintensités détectées et segmentées par le logiciel Brain lors de deux utilisations successives à un mois d'intervalle par un des observateurs seniors sont excellents. Le logiciel Brain constitue donc un outil précieux pour l'analyse reproductible et objective des IRM cérébrales du nouveau-né et en particulier de la substance blanche.

7.3. Quantification des hyperintensités

L'algorithme du logiciel Brain permet d'obtenir une segmentation reproductible des principales structures cérébrales. L'ultime étape de détection d'éventuelles hyperintensités de la substance blanche permet d'en obtenir une délimitation précise et d'en obtenir la surface (ou le volume sur plusieurs coupes). L'intensité de l'image à segmenter étant normalisée entre 0 et 1, un des paramètres accessibles pour affiner cette détection est le seuil d'intensité et la différence relative par rapport à la substance blanche adjacente (Illustration 45).

Le pourcentage de différence entre les hyperintensités et la substance blanche est calculé ainsi :
$$\text{Différence} = (I_{\text{DEHSI}} - I_{\text{SB}}) / I_{\text{SB}} \times 100$$
 ; où I_{DEHSI} correspond à la valeur moyenne de l'intensité de signal de la zone détectée hyperintense et I_{SB} à la valeur moyenne de l'intensité de signal de la substance blanche adjacente.

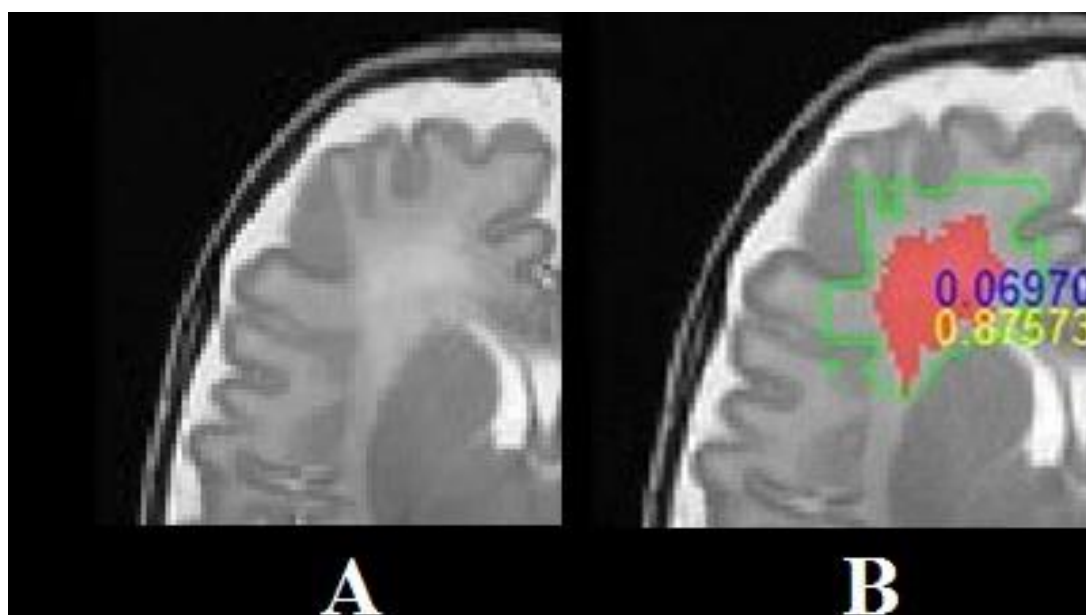


Illustration 45 : image originale (A) et détection d'une plage hyperintense (en rouge) de la substance blanche (B). Le nombre en jaune correspond à la moyenne des intensités de la plage hyperintense ; le nombre bleu, le pourcentage de différence avec la substance blanche adjacente délimitée par le contour vert.

La comparaison avec la substance blanche adjacente respecte les structures segmentées préalablement, ce qui permet d'éviter d'inclure des pixels n'appartenant pas à la substance blanche.

La normalisation de l'intensité entre 0 et 1 permet également de rendre robuste cette analyse des hyperintensités, car le logiciel s'affranchit des variabilités interindividuelles ou liées à la technique d'acquisition des images.

Tableau 20 : détection et quantification du signal des plages hyperintenses de la substance blanche par un observateur senior et le logiciel Brain. Les valeurs numériques données correspondent à la moyenne de l'intensité de signal des hyperintensités et de la différence en pourcentage d'intensité comparativement à la substance blanche adjacente. La mention « non segmentée » correspond à l'absence d'hyperintensité détectée visuellement par l'observateur.

Analyse quantitative des hyperintensités de la substance blanche périventriculaire						
Patient	Segmentation	Surface en mm2	frontale droite	frontale gauche	occipitale droite	occipitale gauche
A	Manuelle	non détectée				
	Brain 1	40	0,734 / 10,1 %			
	Brain 2	40	0,734 / 10,1 %			
B	Manuelle	362				
	Brain 1	440	0,877 / 7,1 %	0,869 / 6,5 %	0,815 / 7,6 %	0,801 / 5,4 %
	Brain 2	447	0,875 / 6,9 %	0,893 / 8,3 %	0,816 / 7,6 %	0,806 / 5,7 %
	Manuelle	non détectée				

C	Brain 1	83	0,807 / 4,1 %			
	Brain 2	83	0,807 / 4 %			
E	Manuelle	non détectée				
	Brain 1	156	0,950 / 3,5 %	0,950 / 3,3 %		
	Brain 2	170	0,968 / 4 %	0,950 / 3,4 %		
F	Manuelle	137				
	Brain 1	36	0,801 / 12 %			
	Brain 2	36	0,801 / 13,2 %			
G	Manuelle	250				
	Brain 1	358	0,860 / 7,9 %	0,832 / 7,4 %	0,810 / 4,5 %	0,804 / 3,9 %
	Brain 2	329	0,860 / 7,6 %	0,832 / 7,3 %	0,809 / 4,8 %	0,824 / 4,8 %
H	Manuelle	137				
	Brain 1	267	0,856 / 7,8 %	0,837 / 6,3 %		
	Brain 2	247	0,856 / 7,8 %	0,834 / 6,1 %		
I	Manuelle	75				
	Brain 1	251	0,836 / 0,048	0,855 / 0,047		
	Brain 2	251	0,850 / 0,049	0,870 / 0,046		
J	Manuelle	56				
	Brain 1	46	0,825 / 4,5 %	0,826 / 4,6 %		
	Brain 2	46	0,825 / 4,5 %	0,826 / 4,6 %		
K	Manuelle	123				
	Brain 1	629	0,878 / 9,9 %	0,854 / 8,1 %	0,838 / 5,4 %	0,878 / 9,7 %
	Brain 2	596	0,895 / 9,2 %	0,871 / 8,3 %	0,855 / 5,5 %	0,890 / 9,7 %
L	Manuelle	191				
	Brain 1	265	0,881 / 5,7 %	0,878 / 5,1 %		
	Brain 2	220	0,889 / 6 %	0,880 / 5,4 %		
N	Manuelle	121				
	Brain 1	308	0,866 / 8 %	0,861 / 8,9 %	0,803 / 7,4 %	0,801 / 5,1 %
	Brain 2	326	0,896 / 8,1 %	0,890 / 8,9 %	0,810 / 5,1 %	0,826 / 4,8 %
O	Manuelle	57				
	Brain 1	108	0,822 / 8 %	0,806 / 9,6 %	0,822 / 10,4 %	0,807 / 6,3 %
	Brain 2	107	0,822 / 7,9 %	0,806 / 9,7 %	0,822 / 10,4 %	0,807 / 6,8 %
P	Manuelle	non détectée				
	Brain 1	25	0,801 / 8,9 %			
	Brain 2	25	0,801 / 8,9 %			
Q	Manuelle	non détectée				
	Brain 1	X	0,801 / 4,2 % 0,804 / 2,6 % 0,830 / 3,1 %			
	Brain 2	X	0,801 / 4,3 % 0,804 / 2,6 % 0,830 / 3,1 %			
R	Manuelle	74				
	Brain 1	224	0,709 / 6,4 %	0,700 / 7,3 %		0,722 / 8,9 %
	Brain 2	242	0,719 / 6,6 %	0,703 / 7,1 %		0,732 / 8,6 %
S	Manuelle	169				
	Brain 1	404	0,070 / 7,9 %	0,700 / 8,8 %	0,736 / 7 %	0,735 / 11,7 %
	Brain 2	347	0,714 / 7,8 %	0,700 / 9,9 %	0,736 / 8 %	0,735 / 11,4 %
T	Manuelle	non détectée				
	Brain 1	101	0,800 / 12 %	0,807 / 9,7 %		

	Brain 2	114	0,800 / 11,3 %	0,799 / 9,5 %		
U	Manuelle	73				
	Brain 1	485	0,848 / 7,1 %	0,835 / 7,5 %	0,802 / 6,9 %	0,808 / 6,5 %
	Brain 2	498	0,848 / 7,1 %	0,835 / 7,5 %	0,802 / 6,9 %	0,809 / 6,6 %
V	Manuelle	45				
	Brain 1	216	0,709 / 6,4 %	0,700 / 6,9 %		0,722 / 8,9 %
	Brain 2	224	0,709 / 6,5 %	0,701 / 7,4 %		0,722 / 9 %

L'analyse du tableau 18 montre deux points importants :

- les détections des plages hyperintenses de la substance blanche avec l'utilisation du logiciel Brain ont une reproductibilité excellente, tant sur la surface des hyperintensités que sur les valeurs moyennes de l'intensité de signal normalisée.
- dans 6 cas sur 20, l'utilisateur humain n'a pas détecté de plages hyperintenses. En revanche, l'utilisation du logiciel Brain détecte et segmente dans ces 6 cas des plages dont les valeurs moyennes normalisées sont comprises entre 0,73 et 0,83. Ces valeurs moyennes sont situées dans la fourchette très basse (pour celles inférieures à 0,80) ou basses des hyperintensités détectées. Cela souligne l'intérêt de l'utilisation du logiciel pour des images dont les zones de substance blanche à analyser potentiellement hyperintenses ont une faible différence avec les plages de substance blanche adjacentes. Toutefois, une validation de la pertinence de la détection de ces hyperintensités revient à l'utilisateur, qui retient ou non ces plages.

Les plages hyperintenses détectées par le logiciel Brain ont un coefficient de similarité de Dice très élevé, en moyenne à 0,98, ce qui en montre l'excellente reproductibilité. Ces éléments permettent d'être confiant dans les résultats obtenus et de guider avec fiabilité l'interprétation du radiologue. Les valeurs normalisées d'hyperintensités pourraient servir de base pour des études longitudinales ultérieures afin de rechercher de potentiels indicateurs pronostiques.

7.4. Avantages de la segmentation semi-automatique

7.4.1. Excellente reproductibilité et robustesse

Les segmentations semi-automatiques obtenues avec le logiciel Brain sont de bonne qualité, avec une reproductibilité excellente (coefficients de similarité de Dice entre 0,94 et 0,99), bien meilleure que celle obtenue avec un observateur sénior (coefficients de similarité de Dice de 0,59 pour le cortex à 0,95 pour les noyaux gris centraux). Les paramètres proposés à chaque étape permettent d'obtenir des résultats satisfaisants. Cependant, en fonction de l'appréciation de l'utilisateur, des ajustements des paramètres sont possibles.

7.4.2. Excellente adaptabilité

L'algorithme fonctionne correctement sur des images obtenues à 1,5 T, avec une épaisseur de coupe relativement importante, allant de deux à quatre millimètres. Comme l'algorithme est indépendant d'atlas, la segmentation est possible dans le plan axial, mais également dans le plan coronal, selon la disponibilité des données.

Elle présente l'avantage d'être autonome : contrairement à de nombreuses méthodes de segmentation, il n'y a pas de connaissances préalables à apporter, sous la forme d'atlas ou de contraintes, ou de nécessité de disposer d'une pondération complémentaire pour ajuster la finesse de la segmentation. L'observateur peut s'aider de séquences morphologiques complémentaires en pondération T1 ou T2 afin d'améliorer la qualité de la segmentation.

Les premiers tests montrent que l'algorithme du logiciel Brain est utilisable également sur des images acquises à 3 T, avec des résultats encore meilleurs sur la segmentation de la substance grise corticale et de la substance blanche. Ceci s'explique par l'amélioration de la résolution spatiale et de la diminution du volume partiel pouvant affecter ces structures.

7.4.3. Apport d'informations supplémentaires

En supplément de la segmentation robuste, le logiciel Brain fournit des données normalisées entre 0 et 1 sur la moyenne de l'intensité de signal des hyperintensités de signal détectées de la substance blanche. Il permet une comparaison précise par rapport à la substance blanche adjacente et quantifie la différence moyenne d'intensités. Cet apport est crucial car il permet d'avoir une vision quantitative de l'intensité de signal de la substance blanche, beaucoup plus précise, objective et reproductible que la simple analyse visuelle du radiologue. Cette donnée quantitative sera également déterminante pour la qualification des DEHSI ou pour une corrélation ultérieure avec le développement psychomoteur des nouveau-nés.

7.4.4. Gain de temps majeur

Un apport important du logiciel Brain est le gain de temps important par rapport à une segmentation manuelle chronophage et fastidieuse. La durée nécessaire pour segmenter manuellement une coupe axiale passant par les ventricules latéraux et les noyaux gris centraux est de 30 minutes approximativement. La durée pour segmenter la même coupe avec le même observateur aidé du logiciel

Brain est de 5 minutes au maximum, selon la complexité de la coupe à segmenter. Le logiciel rend possible la segmentation des structures cérébrales sur des cohortes de nouveau-nés, dans le cadre d'études sur le développement psychomoteur, par exemple.

7.5. Corrélation anatomopathologie, IRM et segmentation du logiciel Brain

Afin d'obtenir une vision complémentaire de ces anomalies, nous avons confronté les résultats d'une IRM post-mortem (Hôpital R. Debré) et de l'analyse histologique chez un nouveau-né de 36 SA. La coupe macroscopique est effectuée dans un plan coronal (Illustration 46). Il existe une corrélation visuelle entre les plages « blanches » de la substance blanche sur l'analyse macroscopique (remerciements au Pr H. Adle Biasset de l'hôpital Lariboisière) et les plages de la substance blanche sous-corticale en hypersignal sur l'image pondérée en T2. Ce sont ces mêmes zones qui sont détectées et dont l'intensité de signal moyenne est quantifiée par le logiciel Brain.

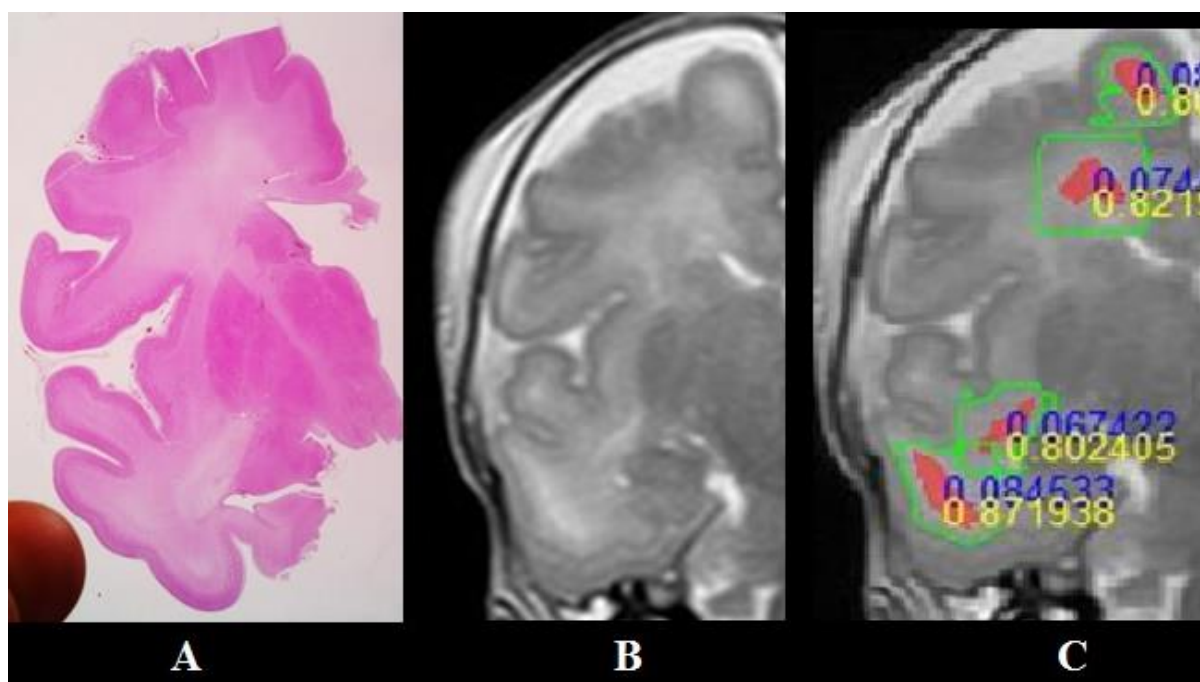


Illustration 46 : comparaison entre une coupe macroscopique frontale de cerveau (A), la coupe correspondante en IRM (B) et la détection d'hyperintensités par le logiciel Brain (C).

L'analyse microscopique de ces régions (Illustration 47) met en évidence un œdème extracellulaire associé à une prolifération microgliale, correspondant à un œdème vasogénique, potentiellement réversible. Les hyperintensités en pondération T2 visibles sur cette coupe semblent liées à l'importance de l'œdème vasogénique. La détection automatique des hyperintensités et leur normalisation permet de

quantifier l'importance de l'extension de celle-ci par une mesure de surface en mm² et leur sévérité par une valeur entre 0 et 1.

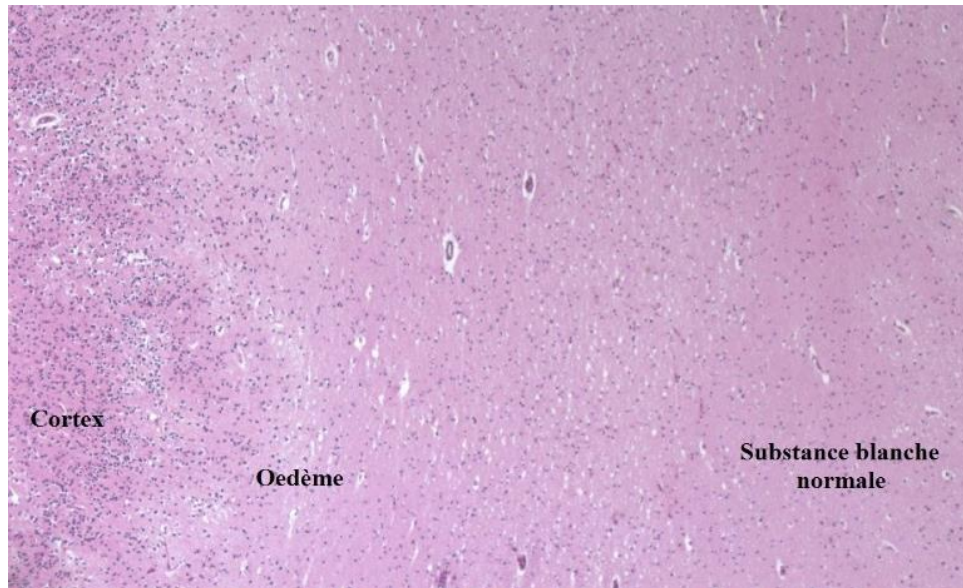


Illustration 47 : coupe coronale passant par la 1ere circonvolution temporale droite. Œdème extracellulaire de la substance blanche sous corticale.

8. Conclusion et perspectives

8.1. Conclusion

L'évolution d'une structure cérébrale peut être suivie dans le temps en IRM (Counsell et al., 2002; Rutherford et al., 2004). Cependant, les connaissances du développement physiologique ou pathologique du cerveau sont incomplètes. Les hyperintensités de la substance blanche périventriculaire observées chez d'anciens grands prématurés sur des IRM réalisées à l'âge de terme équivalent, décrites sous l'acronyme DEHSI, sont problématiques. Ces DEHSI, dont la définition n'existe pas actuellement, fait l'objet d'interprétations contradictoires, allant d'un phénomène physiologique transitoire (de Bruïne et al., 2011a; Jeon et al., 2012; Leitner et al., 2014) à un facteur péjoratif majeur du développement cérébral (Dyet et al., 2006; Parikh et al., 2013; Woodward et al., 2006). L'hypothèse d'une subjectivité importante de l'œil du radiologue possiblement à l'origine de cette controverse a été confirmée par notre étude de la variabilité de l'analyse visuelle d'intensité de signal de la substance blanche. Nous avons montré que la comparaison visuelle par des observateurs seniors de l'intensité de différentes zones de substance blanche sur des IRM cérébrales néonatales est seulement de reproductibilité moyenne (Morel et al., 2015).

Afin d'étudier plus objectivement ces DEHSI, il apparaît donc essentiel d'apporter des outils robustes adaptés à la segmentation des structures cérébrales et à la détection des hyperintensités de la substance blanche néonatale. Les différents outils de segmentation actuellement disponibles nécessitent le plus souvent des séquences volumiques, avec deux pondérations différentes (en T1 et T2), acquises avec des champs magnétiques de 3 T dans le plan axial (Srinivasan et al., 2007) ou frontal (Gui et al., 2012; Weisenfeld & Warfield, 2009). De plus, le contraste inversé des IRM cérébrales, l'existence d'artefacts multiples et la petite taille des structures étudiées sont autant de difficultés qui complexifient ces tâches (Prastawa et al., 2005).

Un algorithme de segmentation semi-automatique des structures cérébrales a été élaboré spécialement pour les images en pondération T2, actuellement utilisées en routine clinique. Cet algorithme fait appel à des outils de traitement d'images, morphologiques (ouverture), seuillage, filtre de diffusion anisotropique (Perona & Malik, 1990), création et exploitation d'un arbre de coupe pour des filtres connexes (Salembier et al., 1998; Xu et al., 2012), permettant d'aboutir à une segmentation et à une détection d'hyperintensités de la substance blanche avec une excellente reproductibilité (coefficients de similarité de Dice supérieurs à 0,8) et un gain de temps majeur comparativement à une segmentation manuelle. Il est utilisable sur des images acquises avec un champ magnétique de 1,5 T, actuellement les plus utilisées en période néonatale, dont le contraste peu marqué se modifie au cours de la myélinisation. Une difficulté de la segmentation cérébrale sur ces images concerne le volume partiel entre la substance

grise corticale et la substance blanche. Cependant, cela n'impacte pas la détection automatique des hyperintensités. Cet algorithme permet d'être indépendant d'atlas, dont la constitution est longue, la représentativité faible pour les variations anatomiques interindividuelles et lors de cas pathologiques. L'algorithme fournit des informations nouvelles : une quantification normalisée de la moyenne de l'intensité de signal des zones hyperintenses de la substance blanche et une comparaison avec la substance blanche adjacente. Ces mesures automatiques d'intensités ont une reproductibilité excellente, avec des coefficients de Dice supérieurs à 0,90. Les deux contributions de la thèse sont donc la confirmation de l'hypothèse de subjectivité et variabilité de l'analyse visuelle des images d'IRM cérébrales de nouveau-nés, ainsi que l'évaluation et la validation d'une méthode semi-automatique de segmentation et quantification. L'utilisation de cet outil rendue possible grâce à une interface simple d'utilisation sur une plus large population va permettre d'affiner l'interprétation difficile de ces hyperintensités et peut-être ultérieurement de constituer un facteur pronostic en corrélant ces résultats avec le suivi clinique prospectif de ces patients.

8.2. Perspectives

La segmentation proposée s'effectue actuellement coupe par coupe. Il est envisagé d'automatiser davantage la segmentation d'un patient pour l'ensemble d'une séquence. Par exemple, après la segmentation manuelle d'une coupe initiale contenant le plus grand nombre de structures (celle actuellement validée, passant par les noyaux gris centraux et les ventricules latéraux), les informations (valeur moyenne de l'intensité de signal, données topographiques) pourraient orienter les segmentations des coupes sus et sous-jacentes.

La vocation de ce logiciel est d'utiliser les images acquises en pratique quotidienne à partir d'IRM utilisant un champ magnétique de 1,5 T, mais également sur images acquises à 3T. L'idéal serait d'aboutir à une version du logiciel utilisable sous les principaux systèmes d'exploitation, à partir d'un ordinateur standard. L'installation du logiciel doit être la plus simple et la plus rapide possible, sans nécessiter de ressources matérielles ou logicielles importantes. Toutefois, avant de le diffuser largement, ce logiciel devra être testé sur un grand nombre de configurations, afin de valider la stabilité du logiciel.

L'utilisation de la segmentation semi-automatique sur des cohortes de nouveau-nés et d'anciens grands prématurés va permettre d'obtenir des informations volumétriques sur le développement cérébral normal et pathologique. Il sera possible de suivre la croissance des structures cérébrales pour un individu, en fonction de l'âge, permettant une corrélation plus fine avec le développement psychomoteur de l'enfant, information plus précise que les abaques d'une population générale.

L'utilisation de cet outil pourra également s'appliquer à toutes les pathologies de la substance blanche des nouveau-nés, en apportant des informations quantitatives nouvelles, tant sur l'importance topographique de l'extension et que sur sa sévérité.

L'analyse objective de l'intensité de signal de la substance blanche sera beaucoup plus précise avec l'utilisation du logiciel. La confrontation de l'analyse quantitative de l'intensité de la substance blanche, en particulier des DEHSI, avec le suivi clinique d'anciens prématurés inclus dans une étude nationale multicentrique prospective permettra probablement de définir précisément les DEHSI, avec des critères descriptifs rigoureux et d'apporter des éléments de réponse sur leur signification et leurs conséquences sur le devenir des enfants à long terme.

9. Références Bibliographiques

- Adamsbaum, C. (2007). IRM néonatale et développement neurologique des enfants prématurés. *Journal de Radiologie*, 88(4), 601-603.
- Admiraal-Behloul, F., van den Heuvel, D. M. J., Olofsen, H., van Osch, M. J. P., van der Grond, J., van Buchem, M. A., & Reiber, J. H. C. (2005). Fully automatic segmentation of white matter hyperintensities in MR images of the elderly. *NeuroImage*, 28(3), 607-617. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.061>
- Aida, N., Nishimura, G., Hachiya, Y., Matsui, K., Takeuchi, M., & Itani, Y. (1998). MR imaging of perinatal brain damage: comparison of clinical outcome with initial and follow-up MR findings. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 19(10), 1909-1921.
- Anbeek, P., Vincken, K. L., van Osch, M. J. P., Bisschops, R. H. C., & van der Grond, J. (2004). Probabilistic segmentation of white matter lesions in MR imaging. *NeuroImage*, 21(3), 1037-1044. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.012>
- Apgar, V., Holaday, D. A., James, L. S., Weisbrot, I. M., & Berrien, C. (1958). Evaluation of the newborn infant-second report. *Journal of the American Medical Association*, 168(15), 1985-1988.
- Argyropoulou, M. I. (2010a). Brain lesions in preterm infants: initial diagnosis and follow-up. *Pediatric Radiology*, 40(6), 811-818. <http://doi.org/10.1007/s00247-010-1585-y>
- Argyropoulou, M. I. (2010b). Brain lesions in preterm infants: initial diagnosis and follow-up. *Pediatric Radiology*, 40(6), 811-818. <http://doi.org/10.1007/s00247-010-1585-y>
- Badve, C. A., Khanna, P. C., & Ishak, G. E. (2012). Neonatal ischemic brain injury: what every radiologist needs to know. *Pediatric Radiology*, 42(5), 606-619. <http://doi.org/10.1007/s00247-011-2332-8>
- Ball, G., Srinivasan, L., Aljabar, P., Counsell, S. J., Durighel, G., Hajnal, J. V., ... Edwards, A. D. (2013). Development of cortical microstructure in the preterm human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. <http://doi.org/10.1073/pnas.1301652110>
- Barkovich, A. J. (1998). MR of the normal neonatal brain: assessment of deep structures. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 19(8), 1397-1403.
- Barkovich, A. J. (2000). Normal development of the neonatal and infant brain, skull, and spine. *Pediatric neuroimaging*, 3, 13-71.
- Bates, G. (1941). Asphyxia Neonatorum. *California and Western Medicine*, 55(6), 301-304.

- Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A.-B., Narwal, R., ... Lawn, J. E. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet (London, England)*, 379(9832), 2162-2172. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)
- Blumenthal, I. (2004). Periventricular leucomalacia: a review. *European Journal of Pediatrics*, 163(8), 435-442. <http://doi.org/10.1007/s00431-004-1477-y>
- Bovik, A. C. (2010). *Handbook of Image and Video Processing*. Academic Press.
- Brissaud, O., Boufkhed, S., Joly, L., Germain, C., Bouvet-Murcia, A., Brun, M., ... Aquipage Study Group. (2012). Cranial ultrasonography and transfontanellar Doppler in premature neonates (24-32 weeks of gestation): dynamic evolution and association with a severe adverse neurological outcome at hospital discharge in the Aquitaine cohort, 2003-2005. *European Journal of Radiology*, 81(9), 2396-2402. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.11.017>
- Calloni, S. F., Cinnante, C. M., Bassi, L., Avignone, S., Fumagalli, M., Bonello, L., ... Triulzi, F. (2015). Neurodevelopmental outcome at 36 months in very low birth weight premature infants with MR diffuse excessive high signal intensity (DEHSI) of cerebral white matter. *La Radiologia Medica*, 120(11), 1056-1063. <http://doi.org/10.1007/s11547-015-0540-2>
- Cardoso, M. J., Melbourne, A., Kendall, G. S., Modat, M., Robertson, N. J., Marlow, N., & Ourselin, S. (2013). AdaPT: An adaptive preterm segmentation algorithm for neonatal brain MRI. *NeuroImage*, 65, 97-108. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.08.009>
- Carlier, G., Comte, M., & Peyré, G. (2009). Approximation of maximal Cheeger sets by projection. *ESAIM: Mathematical Modelling and Numerical Analysis*, 43(01), 139-150.
- Chan T.F., & L. A. Vese. (1999). Active contours without Edges for Vector-Valued Images. University of California.
- Childs, A. M., Ramenghi, L. A., Cornette, L., Tanner, S. F., Arthur, R. J., Martinez, D., & Levene, M. I. (2001). Cerebral maturation in premature infants: quantitative assessment using MR imaging. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 22(8), 1577-1582.
- Counsell, S. J., Allsop, J. M., Harrison, M. C., Larkman, D. J., Kennea, N. L., Kapellou, O., ... Rutherford, M. A. (2003). Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics*, 112(1 Pt 1), 1-7.

- Counsell, S. J., Maalouf, E. F., Fletcher, A. M., Duggan, P., Battin, M., Lewis, H. J., ... Rutherford, M. A. (2002). MR imaging assessment of myelination in the very preterm brain. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 23(5), 872-881.
- Counsell, S. J., Shen, Y., Boardman, J. P., Larkman, D. J., Kapellou, O., Ward, P., ... Rutherford, M. A. (2006). Axial and radial diffusivity in preterm infants who have diffuse white matter changes on magnetic resonance imaging at term-equivalent age. *Pediatrics*, 117(2), 376-386.
<http://doi.org/10.1542/peds.2005-0820>
- Coupé, P., Manjón, J. V., Fonov, V., Pruessner, J., Robles, M., & Collins, D. L. (2011). Patch-based segmentation using expert priors: application to hippocampus and ventricle segmentation. *NeuroImage*, 54(2), 940-954. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.018>
- de Boer, R., Vrooman, H. A., Ikram, M. A., Vernooij, M. W., Breteler, M. M. B., van der Lugt, A., & Niessen, W. J. (2010). Accuracy and reproducibility study of automatic MRI brain tissue segmentation methods. *NeuroImage*, 51(3), 1047-1056. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.012>
- de Boer, R., Vrooman, H. A., van der Lijn, F., Vernooij, M. W., Ikram, M. A., van der Lugt, A., ... Niessen, W. J. (2009). White matter lesion extension to automatic brain tissue segmentation on MRI. *NeuroImage*, 45(4), 1151-1161. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.01.011>
- de Bruïne, F. T., van den Berg-Huysmans, A. A., Leijser, L. M., Rijken, M., Steggerda, S. J., van der Grond, J., & van Wezel-Meijler, G. (2011a). Clinical implications of MR imaging findings in the white matter in very preterm infants: a 2-year follow-up study. *Radiology*, 261(3), 899-906.
<http://doi.org/10.1148/radiol.11110797>
- de Bruïne, F. T., van den Berg-Huysmans, A. A., Leijser, L. M., Rijken, M., Steggerda, S. J., van der Grond, J., & van Wezel-Meijler, G. (2011b). Clinical implications of MR imaging findings in the white matter in very preterm infants: a 2-year follow-up study. *Radiology*, 261(3), 899-906.
<http://doi.org/10.1148/radiol.11110797>
- Dempster, A. P., Laird, N. M., & Rubin, D. B. (1977). Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *Journal of the royal statistical society. Series B (methodological)*, 1-38.
- de Vries, L. S., Benders, M. J. N. L., & Groenendaal, F. (2015). Progress in Neonatal Neurology with a Focus on Neuroimaging in the Preterm Infant. *Neuropediatrics*, 46(4), 234-241. <http://doi.org/10.1055/s-0035-1554102>

- Dhouib, A., Blondiaux, E., Moutard, M. L., Billette de Villemeur, T., Chalard, F., Jouannic, J. M., ... Garel, C. (2011). Correlation between pre- and postnatal cerebral magnetic resonance imaging. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 38(2), 170-178. <http://doi.org/10.1002/uog.8937>
- Dice, L. R. (1945). Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species. *Ecology*, 26(3), 297-302. <http://doi.org/10.2307/1932409>
- Digabel, H., & Lantuéjoul, C. (1978). Iterative algorithms. In *Proc. 2nd European Symp. Quantitative Analysis of Microstructures in Material Science, Biology and Medicine* (Vol. 19, p. 8). Stuttgart, West Germany: Riederer Verlag.
- Drage, J. S., Kennedy, C., & Schwarz, B. K. (1964). The Apgar score as an index of neonatal mortality: a report from the Collaborative Study of Cerebral Palsy. *Obstetrics & Gynecology*, 24(2), 222-230.
- Dubois, J., Dehaene-Lambertz, G., Kulikova, S., Poupon, C., Hüppi, P. S., & Hertz-Pannier, L. (2013). The early development of brain white matter: A review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neuroscience*. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.12.044>
- Dubowitz, L. M., Dubowitz, V., Palmer, P. G., Miller, G., Fawer, C. L., & Levene, M. I. (1984). Correlation of neurologic assessment in the preterm newborn infant with outcome at 1 year. *The Journal of Pediatrics*, 105(3), 452-456.
- Dubowitz, L., Mercuri, E., & Dubowitz, V. (1998). An optimality score for the neurologic examination of the term newborn. *The Journal of Pediatrics*, 133(3), 406-416.
- Dyet, L. E., Kennea, N., Counsell, S. J., Maalouf, E. F., Ajayi-Obe, M., Duggan, P. J., ... Edwards, A. D. (2006). Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics*, 118(2), 536-548. <http://doi.org/10.1542/peds.2005-1866>
- Fairfield, J. (1990). Toboggan contrast enhancement for contrast segmentation. In *Pattern Recognition, 1990. Proceedings., 10th International Conference on* (Vol. 1, p. 712-716). IEEE.
- Forbes, K. P. N., Pipe, J. G., & Bird, C. R. (2002). Changes in brain water diffusion during the 1st year of life. *Radiology*, 222(2), 405-409.

- Garel, C., Chantrel, E., Brisse, H., Elmaleh, M., Luton, D., Oury, J. F., ... Hassan, M. (2001). Fetal cerebral cortex: normal gestational landmarks identified using prenatal MR imaging. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 22(1), 184-189.
- Garel, C., Chantrel, E., Elmaleh, M., Brisse, H., & Sebag, G. (2003). Fetal MRI: normal gestational landmarks for cerebral biometry, gyration and myelination. *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 19(7-8), 422-425. <http://doi.org/10.1007/s00381-003-0767-4>
- Garel, C., Cont, I., Alberti, C., Josserand, E., Moutard, M. L., & Ducou le Pointe, H. (2011). Biometry of the corpus callosum in children: MR imaging reference data. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 32(8), 1436-1443. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A2542>
- Gauriau, R., Husson, B., Deva, K., Bloch, I., & Adamsbaum, C. (2013, octobre). Segmentation du corps calleux : un outil pronostique des pathologies inflammatoires cérébrales ? Journées Françaises de Radiologie.
- Girard, N., Confort-Gouny, S., Schneider, J., Barberet, M., Chapon, F., Viola, A., ... Cozzone, P. (2007). MR imaging of brain maturation. *Journal of Neuroradiology. Journal De Neuroradiologie*, 34(5), 290-310. <http://doi.org/10.1016/j.neurad.2007.07.007>
- Girard, N. J., & Raybaud, C. A. (1992). In vivo MRI of fetal brain cellular migration. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 16(2), 265-267.
- Girard, N., Raybaud, C., & du Lac, P. (1991a). MRI study of brain myelination. *Journal of Neuroradiology. Journal De Neuroradiologie*, 18(4), 291-307.
- Girard, N., Raybaud, C., & du Lac, P. (1991b). MRI study of brain myelination. *Journal of Neuroradiology. Journal De Neuroradiologie*, 18(4), 291-307.
- Glenn, O. A. (2009). Normal development of the fetal brain by MRI. *Seminars in Perinatology*, 33(4), 208-219. <http://doi.org/10.1053/j.semperi.2009.04.009>
- Gousias, I. S., Edwards, A. D., Rutherford, M. A., Counsell, S. J., Hajnal, J. V., Rueckert, D., & Hammers, A. (2012). Magnetic resonance imaging of the newborn brain: manual segmentation of labelled atlases in term-born and preterm infants. *NeuroImage*, 62(3), 1499-1509. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.083>

- Gui, L., Lisowski, R., Faundez, T., Hüppi, P. S., Lazeyras, F., & Kocher, M. (2012). Morphology-driven automatic segmentation of MR images of the neonatal brain. *Medical Image Analysis*, 16(8), 1565-1579. <http://doi.org/10.1016/j.media.2012.07.006>
- Guleria, S., & Kelly, T. G. (2014). Myelin, myelination, and corresponding magnetic resonance imaging changes. *Radiologic Clinics of North America*, 52(2), 227-239. <http://doi.org/10.1016/j.rcl.2013.11.009>
- Hagmann, C. F., De Vita, E., Bainbridge, A., Gunny, R., Kapetanakis, A. B., Chong, W. K., ... Robertson, N. J. (2009). T2 at MR imaging is an objective quantitative measure of cerebral white matter signal intensity abnormality in preterm infants at term-equivalent age. *Radiology*, 252(1), 209-217. <http://doi.org/10.1148/radiol.2522080589>
- Hart, A. R., Smith, M. F., Rigby, A. S., Wallis, L. I., & Whitby, E. H. (2010). Appearances of diffuse excessive high signal intensity (DEHSI) on MR imaging following preterm birth. *Pediatric Radiology*, 40(8), 1390-1396. <http://doi.org/10.1007/s00247-010-1633-7>
- Hart, A., Whitby, E., Wilkinson, S., Alladi, S., Paley, M., & Smith, M. (2011). Neuro-developmental outcome at 18 months in premature infants with diffuse excessive high signal intensity on MR imaging of the brain. *Pediatric Radiology*, 41(10), 1284-1292. <http://doi.org/10.1007/s00247-011-2155-7>
- Horbar, J. D., Badger, G. J., Carpenter, J. H., Fanaroff, A. A., Kilpatrick, S., LaCorte, M., ... Members of the Vermont Oxford Network. (2002). Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics*, 110(1 Pt 1), 143-151.
- Hüppi, P. S., Warfield, S., Kikinis, R., Barnes, P. D., Zientara, G. P., Jolesz, F. A., ... Volpe, J. J. (1998). Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. *Annals of Neurology*, 43(2), 224-235. <http://doi.org/10.1002/ana.410430213>
- Husson, B., Hertz-Pannier, L., Renaud, C., Allard, D., Presles, E., Landrieu, P., & Chabrier, S. (2010). Motor outcomes after neonatal arterial ischemic stroke related to early MRI data in a prospective study. *Pediatrics*, 126(4), 912-918. <http://doi.org/10.1542/peds.2009-3611>
- Inder, T. E., Anderson, N. J., Spencer, C., Wells, S., & Volpe, J. J. (2003). White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 24(5), 805-809.

- Inder, T. E., Wells, S. J., Mogridge, N. B., Spencer, C., & Volpe, J. J. (2003). Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *The Journal of Pediatrics*, 143(2), 171-179. [http://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00357-3](http://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00357-3)
- Işgum, I., Benders, M. J. N. L., Avants, B., Cardoso, M. J., Counsell, S. J., Gomez, E. F., ... Viergever, M. A. (2015). Evaluation of automatic neonatal brain segmentation algorithms: the NeoBrainS12 challenge. *Medical Image Analysis*, 20(1), 135-151. <http://doi.org/10.1016/j.media.2014.11.001>
- Jack, C. R., O'Brien, P. C., Rettman, D. W., Shiung, M. M., Xu, Y., Muthupillai, R., ... Erickson, B. J. (2001). FLAIR histogram segmentation for measurement of leukoaraiosis volume. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, 14(6), 668-676.
- Jeon, T. Y., Kim, J. H., Yoo, S.-Y., Eo, H., Kwon, J.-Y., Lee, J., ... Park, W. S. (2012). Neurodevelopmental outcomes in preterm infants: comparison of infants with and without diffuse excessive high signal intensity on MR images at near-term-equivalent age. *Radiology*, 263(2), 518-526. <http://doi.org/10.1148/radiol.12111615>
- Judas, M., Rados, M., Jovanov-Milosevic, N., Hrabac, P., Stern-Padovan, R., & Kostovic, I. (2005). Structural, immunocytochemical, and mr imaging properties of periventricular crossroads of growing cortical pathways in preterm infants. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 26(10), 2671-2684.
- Kass, M., Witkin, A., & Terzopoulos, D. (1988). Snakes: Active contour models. *International Journal of Computer Vision*, 1(4), 321-331. <http://doi.org/10.1007/BF00133570>
- Kidokoro, H., Anderson, P. J., Doyle, L. W., Neil, J. J., & Inder, T. E. (2011). High signal intensity on T2-weighted MR imaging at term-equivalent age in preterm infants does not predict 2-year neurodevelopmental outcomes. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 32(11), 2005-2010. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A2703>
- Klauschen, F., Goldman, A., Barra, V., Meyer-Lindenberg, A., & Lundervold, A. (2009). Evaluation of automated brain MR image segmentation and volumetry methods. *Human Brain Mapping*, 30(4), 1310-1327. <http://doi.org/10.1002/hbm.20599>
- Klöppel, S., Abdulkadir, A., Hadjide metriou, S., Issleib, S., Frings, L., Thanh, T. N., ... Ronneberger, O. (2011). A comparison of different automated methods for the detection of white matter lesions in MRI data. *NeuroImage*, 57(2), 416-422. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.04.053>

- Klöppel, S., Stonnington, C. M., Chu, C., Draganski, B., Scahill, R. I., Rohrer, J. D., ... Frackowiak, R. S. J. (2008). Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 3), 681-689. <http://doi.org/10.1093/brain/awm319>
- Kostovic, I., & Vasung, L. (2009). Insights from in vitro fetal magnetic resonance imaging of cerebral development. *Seminars in Perinatology*, 33(4), 220-233. <http://doi.org/10.1053/j.semperi.2009.04.003>
- Kremer, S., Oppenheim, C., Schmitt, E., & Dietemann, J.-L. (2007). [Diffusion MRI: technique and clinical applications]. *Journal De Radiologie*, 88(3 Pt 2), 428-443.
- Lahutte, M., Bordarier, C., Hornoy, P., Fallet-Bianco, C., & Adamsbaum, C. (2010). [Venous infarction of the neonate]. *Journal de radiologie*, 91(7-8), 787-796.
- Leitner, Y., Weinstein, M., Myers, V., Uliel, S., Geva, K., Berger, I., ... Gross-Tsur, V. (2014). Diffuse excessive high signal intensity in low-risk preterm infants at term-equivalent age does not predict outcome at 1 year: a prospective study. *Neuroradiology*. <http://doi.org/10.1007/s00234-014-1373-8>
- Li, F., Wu, T., Lei, X., Zhang, H., Mao, M., & Zhang, J. (2013). The Apgar Score and Infant Mortality. *PLoS ONE*, 8(7). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0069072>
- Liu, Y., Aeby, A., Balériaux, D., David, P., Absil, J., Maertelaer, V. D., ... Metens, T. (2012). White Matter Abnormalities Are Related to Microstructural Changes in Preterm Neonates at Term-Equivalent Age: A Diffusion Tensor Imaging and Probabilistic Tractography Study. *American Journal of Neuroradiology*, 33(5), 839-845. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A2872>
- Lüsebrink, F., Wollrab, A., & Speck, O. (2013). Cortical thickness determination of the human brain using high resolution 3T and 7T MRI data. *NeuroImage*, 70, 122-131. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.12.016>
- Maalouf, E. F., Duggan, P. J., Rutherford, M. A., Counsell, S. J., Fletcher, A. M., Battin, M., ... Edwards, A. D. (1999). Magnetic resonance imaging of the brain in a cohort of extremely preterm infants. *The Journal of Pediatrics*, 135(3), 351-357.
- MacQueen, J. (1967). Some methods for classification and analysis of multivariate observations. In *Proceedings of the fifth Berkeley symposium on mathematical statistics and probability* (Vol. 1, p. 281-297). California, USA.

- Mercuri, E., Guzzetta, A., Laroche, S., Ricci, D., vanhaastert, I., Simpson, A., ... Dubowitz, L. (2003). Neurologic examination of preterm infants at term age: comparison with term infants. *The Journal of Pediatrics*, 142(6), 647-655. <http://doi.org/10.1067/mpd.2003.215>
- Mewes, A. U. J., Hüppi, P. S., Als, H., Rybicki, F. J., Inder, T. E., McAnulty, G. B., ... Warfield, S. K. (2006). Regional brain development in serial magnetic resonance imaging of low-risk preterm infants. *Pediatrics*, 118(1), 23-33. <http://doi.org/10.1542/peds.2005-2675>
- Morel, B., Antoni, G., Teglas, J. P., Bloch, I., & Adamsbaum, C. (2015). Neonatal brain MRI: how reliable is the radiologist's eye? *Neuroradiology*. <http://doi.org/10.1007/s00234-015-1609-2>
- Moseley, M. E., Kucharczyk, J., Asgari, H. S., & Norman, D. (1991). Anisotropy in diffusion-weighted MRI. *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 19(2), 321-326.
- Müller, K. R., Mika, S., Rätsch, G., Tsuda, K., & Schölkopf, B. (2001). An introduction to kernel-based learning algorithms. *IEEE Transactions on Neural Networks / a Publication of the IEEE Neural Networks Council*, 12(2), 181-201. <http://doi.org/10.1109/72.914517>
- Najman, L., & Talbot, H. (2008). *Morphologie Mathématique 1: approches déterministes*. Hermès/Lavoisier.
- Niwa, T., de Vries, L. S., Benders, M. J. N. L., Takahara, T., Nikkels, P. G. J., & Groenendaal, F. (2011). Punctate white matter lesions in infants: new insights using susceptibility-weighted imaging. *Neuroradiology*, 53(9), 669-679. <http://doi.org/10.1007/s00234-011-0872-0>
- Ong, K. H., Ramachandram, D., Mandava, R., & Shuaib, I. L. (2012). Automatic white matter lesion segmentation using an adaptive outlier detection method. *Magnetic Resonance Imaging*, 30(6), 807-823. <http://doi.org/10.1016/j.mri.2012.01.007>
- Otsu, N. (1979). A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*, 9(1), 62-66. <http://doi.org/10.1109/TSMC.1979.4310076>
- Palmer, P. G., Dubowitz, L. M., Verghote, M., & Dubowitz, V. (1982). Neurological and neurobehavioural differences between preterm infants at term and full-term newborn infants. *Neuropediatrics*, 13(4), 183-189. <http://doi.org/10.1055/s-2008-1059620>
- Papile, L. A., Burstein, J., Burstein, R., & Koffler, H. (1978). Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of Pediatrics*, 92(4), 529-534.

- Parazzini, C., Righini, A., Rustico, M., Consonni, D., & Triulzi, F. (2008). Prenatal magnetic resonance imaging: brain normal linear biometric values below 24 gestational weeks. *Neuroradiology*, 50(10), 877-883.
<http://doi.org/10.1007/s00234-008-0421-7>
- Parikh, N. A., He, L., Bonfante-Mejia, E., Hochhauser, L., Wilder, P. E., Burson, K., & Kaur, S. (2013). Automatically Quantified Diffuse Excessive High Signal Intensity on MRI Predicts Cognitive Development in Preterm Infants. *Pediatric Neurology*.
<http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.026>
- Paus, T., Zijdenbos, A., Worsley, K., Collins, D. L., Blumenthal, J., Giedd, J. N., ... Evans, A. C. (1999). Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study. *Science (New York, N.Y.)*, 283(5409), 1908-1911.
- Perona, P., & Malik, J. (1990). Scale-Space and Edge Detection Using Anisotropic Diffusion. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 12(7), 629-639.
<http://doi.org/10.1109/34.56205>
- Prastawa, M., Gilmore, J. H., Lin, W., & Gerig, G. (2005). Automatic segmentation of MR images of the developing newborn brain. *Medical Image Analysis*, 9(5), 457-466.
<http://doi.org/10.1016/j.media.2005.05.007>
- Pratt, W. K. (1978). Digital image processing. *A Wiley-Interscience Publication, New York: Wiley, 1978, 1*.
- Quddus, A., Fieguth, P., & Basir, O. (2005). Adaboost and Support Vector Machines for White Matter Lesion Segmentation in MR Images. *Conference Proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference*, 1, 463-466. <http://doi.org/10.1109/IEMBS.2005.1616447>
- Radomskij, P., Schmidt, M. A., Heron, C. W., & Prasher, D. (2002). Effect of MRI noise on cochlear function. *Lancet*, 359(9316), 1485.
- Ricci, D., Romeo, D. M. M., Haataja, L., van Haastert, I. C., Cesarini, L., Maunu, J., ... Mercuri, E. (2008). Neurological examination of preterm infants at term equivalent age. *Early Human Development*, 84(11), 751-761. <http://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2008.05.007>
- Rousseau, F., Habas, P. A., & Studholme, C. (2011). A supervised patch-based approach for human brain labeling. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 30(10), 1852-1862.
<http://doi.org/10.1109/TMI.2011.2156806>

- Rutherford, M., Malamateniou, C., Zeka, J., & Counsell, S. (2004). MR imaging of the neonatal brain at 3 Tesla. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, 8(6), 281-289. <http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2004.08.003>
- Saigal, S., & Doyle, L. W. (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*, 371(9608), 261-269. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60136-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60136-1)
- Salembier, P., Oliveras, A., & Garrido, L. (1998). Antiextensive connected operators for image and sequence processing. *IEEE Transactions on Image Processing*, 7(4), 555-570. <http://doi.org/10.1109/83.663500>
- Samaille, T., Fillon, L., Cuingnet, R., Jouvent, E., Chabriat, H., Dormont, D., ... Chupin, M. (2012). Contrast-based fully automatic segmentation of white matter hyperintensities: method and validation. *PloS One*, 7(11), e48953. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0048953>
- Sarikaya, B., McKinney, A. M., Spilseth, B., & Truwit, C. L. (2013). Comparison of Spin-Echo T1- and T2-Weighted and Gradient-Echo T1-Weighted Images at 3T in Evaluating Very Preterm Neonates at Term-Equivalent Age. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 34(5), 1098-1103. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A3323>
- Sarnat, H. B., & Sarnat, M. S. (1976). Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Archives of Neurology*, 33(10), 696-705.
- Serra, J. (1982). *Image analysis and mathematical morphology*, v. 1. Academic press.
- Shah, P., Riphagen, S., Beyene, J., & Perlman, M. (2004). Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*, 89(2), F152-F155. <http://doi.org/10.1136/adc.2002.023093>
- Shi, F., Fan, Y., Tang, S., Gilmore, J. H., Lin, W., & Shen, D. (2010). Neonatal Brain Image Segmentation in Longitudinal MRI Studies. *NeuroImage*, 49(1), 391-400. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.07.066>
- Shi, F., Yap, P.-T., Wu, G., Jia, H., Gilmore, J. H., Lin, W., & Shen, D. (2011). Infant brain atlases from neonates to 1- and 2-year-olds. *PloS One*, 6(4), e18746. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0018746>
- Sie, L. T., van der Knaap, M. S., van Wezel-Meijler, G., Taets van Amerongen, A. H., Lafeber, H. N., & Valk, J. (2000). Early MR features of hypoxic-ischemic brain injury in neonates with periventricular densities on sonograms. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 21(5), 852-861.

- Srinivasan, L., Dutta, R., Counsell, S. J., Allsop, J. M., Boardman, J. P., Rutherford, M. A., & Edwards, A. D. (2007). Quantification of deep gray matter in preterm infants at term-equivalent age using manual volumetry of 3-tesla magnetic resonance images. *Pediatrics*, 119(4), 759-765.
<http://doi.org/10.1542/peds.2006-2508>
- Team, R. C. (2015). R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria; 2014. URL <http://www.R-project.org>.
- Tilea, B., Alberti, C., Adamsbaum, C., Armoogum, P., Oury, J. F., Cabrol, D., ... Garel, C. (2009). Cerebral biometry in fetal magnetic resonance imaging: new reference data. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 33(2), 173-181. <http://doi.org/10.1002/uog.6276>
- Tkach, J. A., Hillman, N. H., Jobe, A. H., Loew, W., Pratt, R. G., Daniels, B. R., ... Dumoulin, C. L. (2012). An MRI system for imaging neonates in the NICU: initial feasibility study. *Pediatric Radiology*, 42(11), 1347-1356. <http://doi.org/10.1007/s00247-012-2444-9>
- Tkach, J. A., Merhar, S. L., Kline-Fath, B. M., Pratt, R. G., Loew, W. M., Daniels, B. R., ... Dumoulin, C. L. (2014). MRI in the Neonatal ICU: Initial Experience Using a Small-Footprint 1.5-T System. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 202(1), W95-W105. <http://doi.org/10.2214/AJR.13.10613>
- Tong, K. A., Ashwal, S., Obenaus, A., Nickerson, J. P., Kido, D., & Haacke, E. M. (2008). Susceptibility-weighted MR imaging: a review of clinical applications in children. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 29(1), 9-17. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A0786>
- Tzarouchi, L. C., Astrakas, L. G., Xydis, V., Zikou, A., Kosta, P., Drougia, A., ... Argyropoulou, M. I. (2009). Age-related grey matter changes in preterm infants: an MRI study. *NeuroImage*, 47(4), 1148-1153.
<http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.072>
- Verschuuren, S., Poretti, A., Buerki, S., Lequin, M. H., & Huisman, T. A. G. M. (2012). Susceptibility-weighted imaging of the pediatric brain. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 198(5), W440-449.
<http://doi.org/10.2214/AJR.11.8049>
- Volpe, J. J. (2003). Cerebral white matter injury of the premature infant-more common than you think. *Pediatrics*, 112(1 Pt 1), 176-180.
- Vries, L. S. de, Benders, M. J. N. L., & Groenendaal, F. (2013). Imaging the premature brain: ultrasound or MRI? *Neuroradiology*, 55(2), 13-22. <http://doi.org/10.1007/s00234-013-1233-y>

- Wang, L., Shi, F., Li, G., Gao, Y., Lin, W., Gilmore, J. H., & Shen, D. (2014). Segmentation of neonatal brain MR images using patch-driven level sets. *NeuroImage*, 84, 141-158.
<http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.008>
- Warfield, S. K., Kaus, M., Jolesz, F. A., & Kikinis, R. (2000). Adaptive, template moderated, spatially varying statistical classification. *Medical Image Analysis*, 4(1), 43-55.
- Weisenfeld, N. I., & Warfield, S. K. (2009). Automatic segmentation of newborn brain MRI. *NeuroImage*, 47(2), 564-572. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.04.068>
- Wenger, E., Mårtensson, J., Noack, H., Bodammer, N. C., Kühn, S., Schaefer, S., ... Lövdén, M. (2014). Comparing manual and automatic segmentation of hippocampal volumes: Reliability and validity issues in younger and older brains. *Human Brain Mapping*. <http://doi.org/10.1002/hbm.22473>
- Wen, W., & Sachdev, P. (2004). The topography of white matter hyperintensities on brain MRI in healthy 60- to 64-year-old individuals. *NeuroImage*, 22(1), 144-154. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.027>
- Wilson, R. A., Torrey, M. A., & Johnson, K. S. (1937). The Initiation of Respiration in Asphyxia Neonatorum. A Clinical and Experimental Study Incorporating Foetal Blood Analyses and a Consideration of Important Methods of Resuscitation: (Section of Obstetrics and Gynaecology). *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 30(12), 1461-1482.
- Woodward, L. J., Anderson, P. J., Austin, N. C., Howard, K., & Inder, T. E. (2006). Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *The New England Journal of Medicine*, 355(7), 685-694. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa053792>
- Xue, H., Srinivasan, L., Jiang, S., Rutherford, M., Edwards, A. D., Rueckert, D., & Hajnal, J. V. (2007). Automatic segmentation and reconstruction of the cortex from neonatal MRI. *NeuroImage*, 38(3), 461-477. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.030>
- Xu, Y., Geraud, T., & Najman, L. (2012). Context-based energy estimator: Application to object segmentation on the tree of shapes. In *2012 19th IEEE International Conference on Image Processing (ICIP)* (p. 1577-1580). <http://doi.org/10.1109/ICIP.2012.6467175>
- Yu, X., Zhang, Y., Lasky, R. E., Datta, S., Parikh, N. A., & Narayana, P. A. (2010). Comprehensive brain MRI segmentation in high risk preterm newborns. *PloS One*, 5(11), e13874.
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0013874>

10. Annexes

Ce travail de thèse a entraîné les travaux suivants, par ordre chronologique :

Morel, B., Kemel, S., Dahdouh, S., Adamsbaum, C., & Bloch, I. (2014a). SFIPP P-01 - Etude de la reproductibilité des interprétations d'IRM cérébrales néonatales. *Archives de Pédiatrie*, 21(5), 590. [http://doi.org/10.1016/S0929-693X\(14\)71850-0](http://doi.org/10.1016/S0929-693X(14)71850-0)

Morel, B., Hornoy, P., Husson, B., Bloch, I., & Adamsbaum, C. (2014). [Recent advances in newborn MRI.]. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. <http://doi.org/10.1016/j.arcped.2014.04.001>

Morel, B., Antoni, G., Teglas, J. P., Bloch, I., & Adamsbaum, C. (2015). Neonatal brain MRI: how reliable is the radiologist's eye? *Neuroradiology*. <http://doi.org/10.1007/s00234-015-1609-2>



Progrès récents de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez le nouveau-né

Recent advances in newborn MRI

B. Morel^a, P. Hornoy^b, B. Husson^a, I. Bloch^c, C. Adamsbaum^{a,*,d}

^a Service d'imagerie pédiatrique, CHU Bicêtre, AP-HP, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France

^b Service de radiologie A, CHU Cochin, AP-HP, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75674 Paris cedex, France

^c CNRS LTCL, institut Mines-Télécom, Télécom ParisTech, 46, rue Barrault, 75634 Paris cedex 13, France

^d Faculté de médecine, université Paris Sud, 94276 Le Kremlin Bicêtre cedex, France

Disponible sur Internet le 14 mai 2014

Résumé

L'exploration morphologique fine du cerveau est un enjeu majeur en néonatalogie que les avancées de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent actuellement. L'IRM est l'examen de choix devant une suspicion de pathologie anoxo-ischémique à terme. Chez le prématuré, la place précise de l'IRM reste à définir, toujours en seconde intention après l'échographie transfontanellaire (ETF). Nous dressons un panorama des évolutions techniques récentes matérielles et logicielles, en IRM. L'augmentation de l'intensité des champs magnétiques (3 teslas) et l'apparition de nouvelles séquences donnent accès à de nouvelles informations. Elles ont des conséquences positives et négatives sur l'acquisition des données en utilisation clinique quotidienne. La sémiologie de l'imagerie cérébrale du nouveau-né et du prématuré est désormais plus riche, plus complexe et donc d'interprétation plus difficile. La segmentation des différentes structures cérébrales devient accessible chez le nouveau-né, même grand prématuré. Il est aujourd'hui possible de dissocier le cortex et les noyaux gris de la substance blanche cérébrale, de calculer des volumes de structures anatomiques, ce qui améliore la quantification morphométrique et la compréhension du développement cérébral normal et pathologique. L'IRM est un outil inégalable et puissant pour l'analyse du cerveau du nouveau-né, dont la pertinence de l'apport diagnostique requiert une adaptation des paramètres des séquences à acquérir et des méthodes de traitement d'images.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The accurate morphological exploration of the brain is a major challenge in neonatology that advances in magnetic resonance imaging (MRI) can now provide. MRI is the gold standard if an hypoxic ischemic pathology is suspected in a full term neonate. In prematures, the specific role of MRI remains to be defined, secondary to US in any case. We present a state of the art of hardware and software technical developments in MRI. The increase in magnetic field strength (3 tesla) and the emergence of new MRI sequences provide access to new information. They both have positive and negative consequences on the daily clinical data acquisition use. The semiology of brain imaging in full term newborns and prematures is more extensive and complex and thereby more difficult to interpret. The segmentation of different brain structures in the newborn, even very premature, is now available. It is now possible to dissociate the cortex and basal ganglia from the cerebral white matter, to calculate the volume of anatomical structures, which improves the morphometric quantification and the understanding of the normal and abnormal brain development. MRI is a powerful tool to analyze the neonatal brain. The relevance of the diagnostic

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : c.adamsbaum@bct.aphp.fr, adamsbaum.catherine@gmail.com (C. Adamsbaum).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2014.04.001>

0929-693X/© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

contribution requires an adaptation of the parameters of the sequences to acquire and of the image processing methods.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

L'exploration morphologique fine du cerveau est un enjeu majeur en néonatalogie. Toujours effectuée après une échographie transfontanellaire (ETF), l'IRM est un outil très performant pour l'étude précise du parenchyme cérébral, sans exposition aux rayons X.

Après un bref rappel technique sur le fonctionnement de l'IRM et les modalités de réalisation d'une IRM en période néonatale, nous décrirons les principales innovations et leurs implications cliniques.

1. FONCTIONNEMENT DE L'IRM

1.1. Principe du champ magnétique principal

Le corps humain est composé très majoritairement de molécules d'eau (H_2O). Schématiquement, le proton constituant le noyau d'hydrogène possède un moment magnétique, c'est-à-dire qu'il se comporte comme un petit aimant. L'IRM permet, grâce à son aimant puissant de 1,5 à 3 teslas en routine clinique, d'aligner dans une seule direction tous les protons du corps humain. Le proton d'hydrogène est le plus utilisé en imagerie du fait de sa prépondérance dans les tissus humains et de sa simplicité d'utilisation.

1.2. Principe des gradients

Pour étudier un organe spécifique et réaliser des coupes dans les trois plans de l'espace (axial, sagittal et coronal), il faut « sélectionner » les protons dont on veut étudier le signal. La localisation spatiale est obtenue par un gradient de champ magnétique. Ensuite, l'application d'une onde de radiofréquence, à une fréquence spécifique dite de résonance, permet de transmettre de l'énergie au proton, le faisant passer d'un état d'équilibre à un état excité. À l'arrêt de l'émission de l'onde de radiofréquence se produit le phénomène fondamental de relaxation, caractérisé par deux temps T1 et T2. Le proton retourne à sa position d'équilibre en restituant l'énergie, sous la forme d'un signal. C'est ce signal qui est recueilli par les antennes préalablement placées en regard de l'organe à étudier.

1.3. Principe des séquences de base

Le signal recueilli est différent selon la séquence choisie par le radiologue à la console. Les séquences sont actuellement très variées et il est important, surtout chez le nouveau-né, de choisir des séquences robustes et reproductibles avec des paramètres adaptés au cerveau immature. La séquence de base est nommée écho de spin. Selon les paramètres utilisés (temps d'impulsion de radiofréquence, temps d'écho, temps de répétition), l'image obtenue après l'application d'un calcul

mathématique (transformée de Fourier) sera pondérée en T1 ou T2. Selon la pondération, les liquides apparaîtront en noir (hyposignal) sur les séquences T1, ou blanc (hypersignal) sur les séquences T2.

La qualité de l'image dépend de la résolution souhaitée, et celle-ci dépend des capacités de la machine, de la taille des structures à étudier et du temps d'acquisition.

De nombreux artefacts existent en IRM, liés au matériel (hétérogénéités du champ magnétique, présence de matériel métallique, interférences) ou au patient (mouvements volontaires, respiratoires). Ces artefacts peuvent dégrader la qualité de l'image mais ils peuvent également être mis à profit pour le diagnostic.

Ainsi, il est essentiel de choisir un compromis satisfaisant entre la qualité de l'image et des séquences courtes, durant chacune quelques minutes, peu sensibles aux mouvements du nouveau-né (Fig. 1).

2. MODALITÉS DE RÉALISATION DE L'EXAMEN

2.1. Transport et mise en condition

Une IRM cérébrale dure en moyenne une trentaine de minutes chez le nouveau-né, mais l'ensemble de l'examen prend, en réalité, beaucoup plus de temps. En effet, il faut tenir compte du transport de l'enfant sur le site, et de la préparation souvent lourde pour adapter l'enfant au déroulement de l'examen. Il faut d'abord s'assurer de l'absence de matériel ferromagnétique. L'immobilité de l'enfant est obtenue par une sédation médicamenteuse ou par la prise d'un biberon avant l'installation pour favoriser le sommeil post-prandial, selon que l'enfant est en réanimation ou vient en externe. Une contention légère, avec des bandes Velpeau par exemple, est toujours associée pour éviter les artefacts de mouvements lors de l'acquisition des images et pour transporter l'enfant de la salle de préparation vers l'IRM.

Les systèmes IRM utilisés sont les mêmes que ceux utilisés pour les adultes et donc trop volumineux pour les nouveau-nés, a fortiori les prématurés. Pour améliorer les conditions de transport et de réalisation de l'examen ont été développées des couveuses IRM compatibles dans lesquelles la température est contrôlée, la surveillance par scope possible et les antennes dédiées déjà installées. Le seul inconvénient de ce matériel est son coût actuellement élevé [1].

2.2. Choix du champ magnétique

Le débat sur le champ magnétique idéal pour le nouveau-né n'est actuellement pas tranché. Les essais à très bas champ n'ont pas été concluants car la performance des séquences est insuffisante pour une information diagnostique fiable.

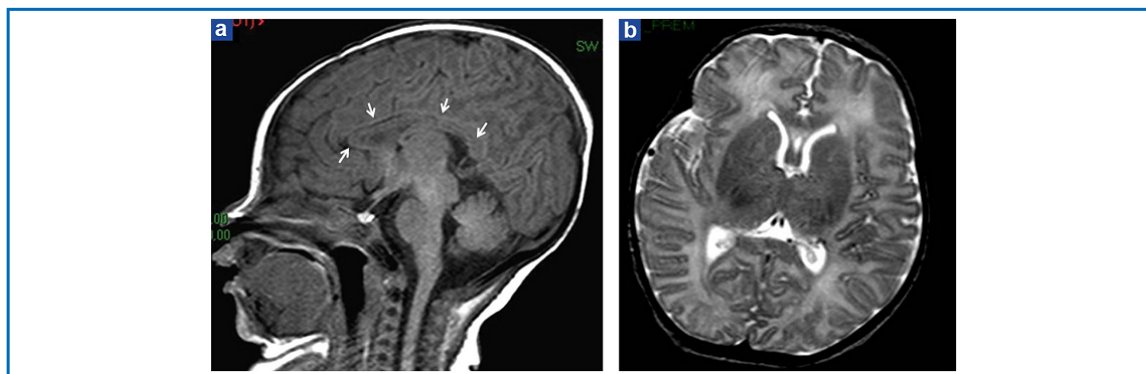


Fig. 1. Pondérations en T1 et T2 chez un nouveau-né à terme âgé de 11 jours. Coupe sagittale en T1 (a) (*Fast Spin Echo*). Noter l'aspect en hyposignal (flèches) du corps calleux (substance blanche) ; temps d'acquisition : 3 min 50 sec. Coupe axiale en T2 (b) (*Fast Spin Echo*) passant par les cornes frontales des ventricules latéraux. La substance blanche est en hypersignal par rapport à la substance grise ; temps d'acquisition : 3 min 14 sec.

L'utilisation d'une IRM à 1,5 teslas de petite taille, dédiée à la néonatalogie, superposable à celle utilisée pour l'exploration ostéo-articulaire, a été testée sur un modèle de mouton prématuré et semble intéressante [2]. Ces systèmes sont plus petits, moins exigeants techniquement pour leur installation sur site, moins bruyants et moins coûteux.

L'utilisation d'une IRM à 3 teslas permet d'améliorer la résolution spatiale (ou de gagner du temps d'acquisition pour une image équivalente à celle d'une 1,5 teslas) mais au prix de contraintes techniques comme la diminution du contraste en T1, l'augmentation des artefacts, et la nécessité d'une surveillance thermique accrue (ondes de radiofréquence plus intenses) sur un enfant de faible poids. Cette augmentation de chaleur reçue est quantifiée par le SAR (*specific absorption rate*) et ne doit pas être négligée.

Dans tous les cas, il est important d'assurer une protection maximale de l'audition de ces nouveaux-nés par le port de bouchons d'oreille et/ou de casque antibruit. Les bruits produits lors d'un examen par IRM peuvent être importants (jusqu'à 131 dB) et ont un effet sur le fonctionnement de l'oreille interne [3]. Peu d'études se sont cependant penchées sur le retentissement à long terme du bruit de l'IRM effectuée chez les nouveaux-nés.

3. INNOVATIONS

3.1. Techniques

3.1.1. Séquences de diffusion et tenseurs de diffusion

Il s'agit d'une séquence rapide, qui utilise la perte de signal due au mouvement permanent des protons de l'eau (mouvement brownien), par l'ajout d'un gradient de diffusion. Très sensible aux artefacts, cette séquence est toujours interprétée en association avec les séquences conventionnelles. Pour simplifier, l'imagerie de diffusion mesure les mouvements microscopiques des protons. Un coefficient apparent de diffusion est calculé pour chaque voxel étudié, donnant une carte en couleur ou en échelle de gris.

Les valeurs de la diffusion évoluent au cours du développement, et globalement, la myélinisation réduit progressivement la diffusion, notamment dans la substance blanche.

Les zones cérébrales pathologiques où les protons sont immobiles, du fait du gonflement cellulaire, apparaissent hyperintenses (blanches), traduisant l'œdème cytotoxique. La diffusion est donc particulièrement utile et robuste pour détecter précocement les lésions anoxo-ischémiques chez le nouveau-né à terme, mais n'a de valeur que positive [4].

L'imagerie en tenseur de diffusion est une nouvelle technique nécessitant un temps d'acquisition plus long. Elle représente en 3D l'orientation des fibres de substance blanche et permet d'objectiver d'éventuelles anomalies d'organisation [5]. Il devient envisageable de prédire des séquelles motrices par comparaison au côté sain et aux valeurs observées chez des enfants témoins [6].

3.1.2. Séquence SWI : Susceptibility Weighted Imaging

Les séquences en écho de gradient T2 sont particulièrement sensibles aux artefacts de susceptibilité magnétique, ce qui est utile pour détecter les stigmates d'hémorragie intra-parenchymateuse (Fig. 2). L'imagerie de susceptibilité magnétique (SWI) est une séquence écho de gradient 3D à haute résolution, qui exploite l'effet BOLD, reflétant des variations locales et transitoires de l'oxygène transporté par l'hémoglobine, et les différences de susceptibilité magnétique existant entre les tissus. La SWI est très sensible aux dépôts de sang, de fer et de calcium dans le cerveau. Les applications cliniques sont la détection de pétéchies hémorragiques, la détection de malformations vasculaires telles que les cavernomes, tégangiectasies, et angiomes associés ou non à un syndrome de Sturge-Weber. La séquence SWI peut mettre en évidence une thrombose veineuse [7]. Elle différencie également les lésions punctiformes hémorragiques de la substance blanche des lésions de gliose.

3.1.3. Spectroscopie

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) est une séquence permettant d'approcher le reflet du métabolisme de

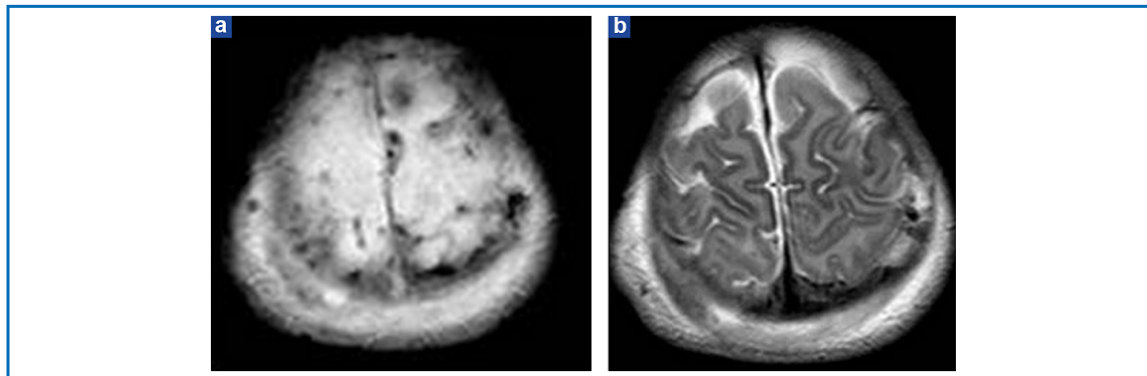


Fig. 2. Intérêt de la séquence d'écho de gradient en T2 (a) (T2*), sensible aux propriétés paramagnétiques des produits de dégradation sanguins. Coupe axiale au niveau du vertex chez un nouveau-né à terme. Hyposignaux millimétriques multiples (noirs) témoignant de pétéchies hémorragiques en rapport avec une hémorragie méningée banale dans ce contexte. Même niveau de coupe en spin echo T2 (b) : éléments hémorragiques non décelables. Pour mémoire, tuméfaction du scalp.

la zone explorée sous la forme d'un spectre, de manière non invasive. La spectroscopie est disponible sur toutes les machines et effectuée après les séquences morphologiques habituelles, qui permettent de placer le volume d'intérêt. La SRM permet d'étudier le profil métabolique d'un tissu normal ou pathologique et son évolution [8]. Par exemple, en période néonatale, la mise en évidence d'un pic double (doublet) de lactates évoque une maladie mitochondriale (Fig. 3) ou une souffrance anoxo-ischémique sévère.

3.2. Segmentation de structures cérébrales

L'étude des IRM réalisées en période néonatale repose actuellement sur des critères morphologiques (perte de volume de la substance blanche, ventriculomégalie) ou des anomalies de signal diffuses ou focales de la substance blanche (anomalie de myélinisation, lésions ischémico-hémorragiques). L'analyse morphologique des structures cérébrales doit être effectuée de la manière la plus objective et la plus reproductible possible. L'œil du radiologue est capable de reconnaître ces différentes structures, d'en apprécier la taille et la morphologie, et d'en mesurer de façon subjective l'intensité. Mais il existe une variabilité intra-observateur au cours du temps, et une variabilité inter-individuelle encore mal évaluée.

L'étude du développement cérébral et sa quantification morphométrique rend nécessaire la segmentation d'images IRM du cerveau néonatal. Les mesures de volume de la substance blanche, de la substance grise, de certaines structures comme les ventricules, le corps calleux ou encore les noyaux gris centraux peuvent aider à prédire certains risques lors du développement [9].

Les méthodes développées pour le cerveau adulte ou pour les enfants ne sont pas directement utilisables pour des images néonatales. La résolution des images est souvent moins élevée et le contraste des images très différent. Toutefois, l'amélioration des séquences d'acquisition et de la qualité des images a permis récemment de concevoir et développer des méthodes de

segmentation semi-automatique spécifiques pour le cerveau néonatal [10] (Fig. 4).

4. IMPLICATIONS CLINIQUES

4.1. Développement cérébral

L'amélioration des images obtenues en IRM a permis une meilleure connaissance du développement des structures cérébrales normales et pathologiques chez le nouveau-né. Les séquences utilisées sont de plus en plus rapides, avec une résolution spatiale augmentée et un meilleur contraste.

4.1.1. Le cerveau du prématuré

Si la pathologie classique de l'enfant né prématurément après 32 semaines d'aménorrhée (SA) est bien connue (complications hémorragiques et leucomalacie périventriculaire) et en net recul, une nouvelle séméiologie est apparue avec les grands prématurés, nés entre 24 et 32 SA. Il faut préciser que la place exacte de l'IRM cérébrale chez le prématuré avec ETF normale n'est pas actuellement clairement définie. En particulier, la nécessité d'une IRM systématique à terme n'est pas prouvée.

4.1.2. Les variantes de la normale

Le diagnostic des lésions doit tenir compte de l'aspect particulier de l'IRM chez le grand prématuré. Avant 26 SA, les bandes normales de migration cellulaires sont visibles sous la forme d'un hyposignal en T2 et d'un hypersignal en T1. Le phénomène de myélinisation peut être objectivé progressivement sous la forme d'hypersignal T1 et hyposignal T2, lié à une augmentation de la densité cellulaire et du contenu en substances lipidiques, associée à une diminution du contenu hydrique. La progression de la myélinisation peut être suivie in vivo, de façon physiologique, d'abord au niveau des pédoncules cérébelleux supérieurs et inférieurs, puis à partir de 36 SA sur la couronne rayonnante, le bras postérieur de la capsule interne et dans les régions péri-centrales. L'évaluation de la myélinisation permet d'apprécier le degré de maturation cérébrale.

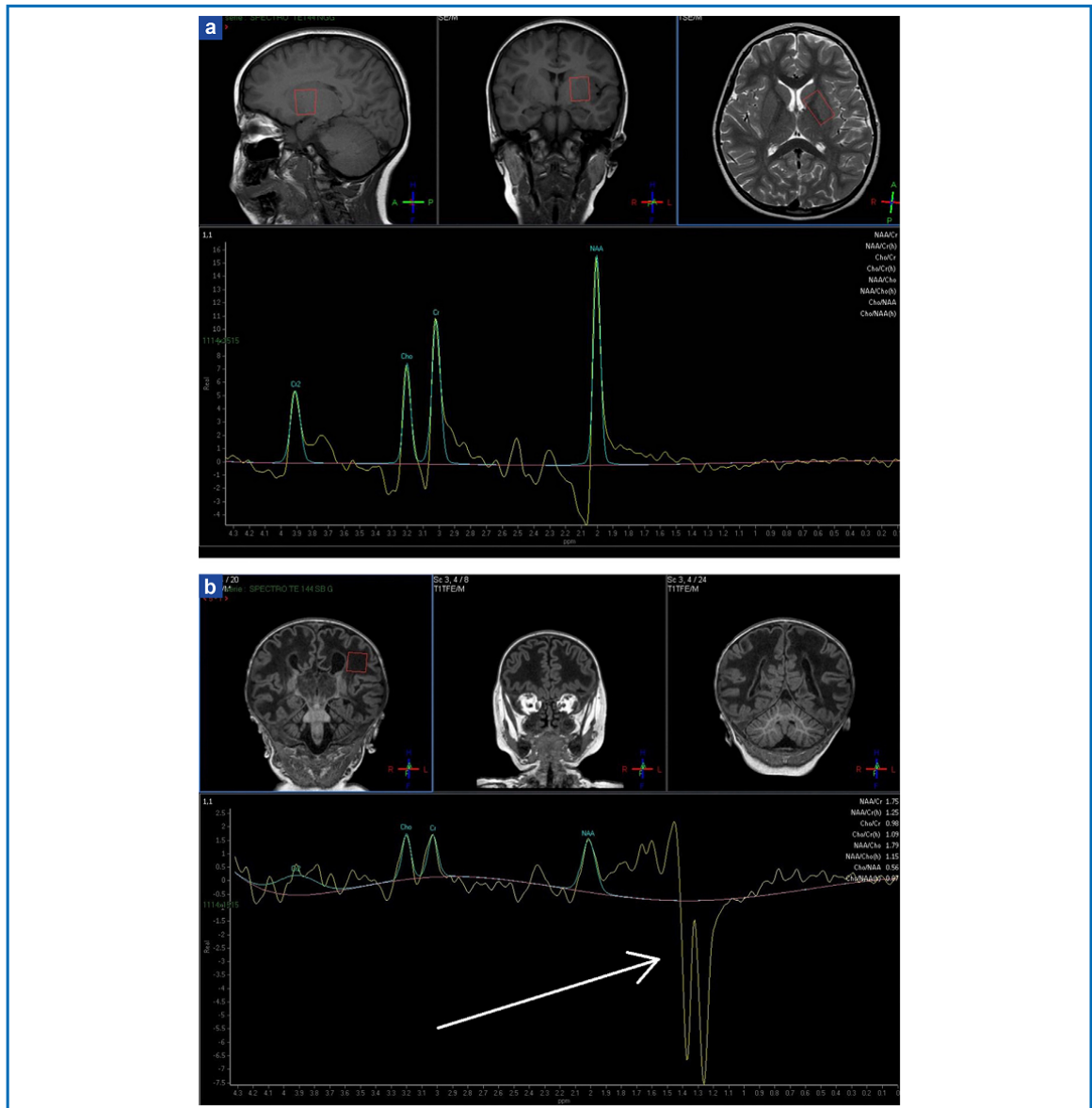


Fig. 3. Spectroscopie à TE long (a) centrée sur le noyau lenticulaire gauche d'un enfant de 6 ans. Pics principaux : NAA = N acétyl aspartate ; Cr = créatine ; Cho = choline. (b) : centrée sur la substance blanche hémisphérique gauche chez un enfant de 14 mois atteint d'une maladie mitochondriale. Effondrement des pics principaux et doublet de lactate négatif (flèche).

4.2. Pathologies du prématuré

4.2.1. Leucomalacie périventriculaire

La leucomalacie périventriculaire est une atteinte touchant plus particulièrement le prématuré, du fait de la vulnérabilité sélective de la substance blanche périventriculaire dans cette population. Dépistée par une hyperéchogénicité de la

substance blanche en échographie transfontanellaire, l'IRM permet de mieux en déterminer l'étendue et la localisation.

Le grand prématuré présente une forme particulière de leucomalacie plus étendue, plus discrète et d'apparition plus tardive que ce que l'on a pu connaître auparavant. Les lésions peuvent apparaître plusieurs semaines après la naissance à la suite d'un épisode infectieux ou une instabilité hémodynamique



Fig. 4. Segmentation semi-automatique des noyaux gris centraux et des thalami.

d'autres origines. Ces lésions se cavitent plus rarement et prennent plus volontiers une forme nodulaire (Fig. 5). Le pronostic de la forme classique de leucomalacie, lié à la taille des lésions kystiques, leur étendue et leur localisation par rapport au sillon central n'est pas applicable au grand prématuré.

4.3. Pathologies du nouveau-né à terme

4.3.1. Lésions anoxo-ischémiques

Le cerveau du nouveau-né à terme est très sensible à l'ischémie et l'IRM permet de bien différencier deux situations : l'anoxo-ischémie, pathologie globale ou plurifocale et l'accident

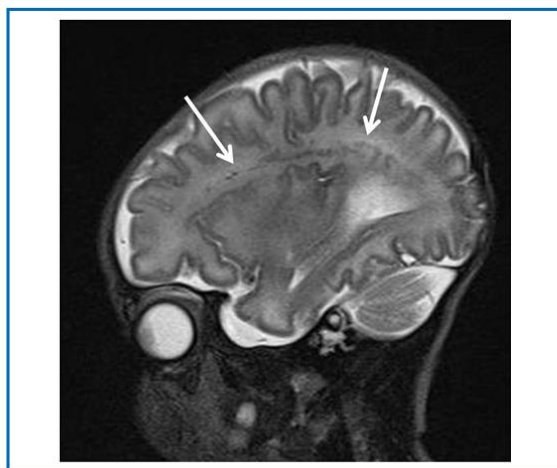


Fig. 5. Leucomalacie périventriculaire nodulaire chez un ancien prématuré. Coupe parasagittale droite en pondération T2. Lésions millimétriques en chapelet, non cavitaires, disséminées dans la substance blanche (flèches).

vasculaire cérébral (AVC), focal, artériel ou veineux. L'IRM, complétée si besoin d'une angio-IRM (étude des vaisseaux artériels et veineux sans injection de produit de contraste) est indispensable pour apprécier la présence, l'étendue des lésions et leur cause éventuelle. Le moment de réalisation de l'IRM dépend de la pathologie suspectée : elle doit être faite dès les premières heures pour confirmer une suspicion d'AVC, c'est-à-dire en cas de convulsions ou de troubles du tonus survenant « en ciel serein » chez un nouveau-né sans aucun contexte périnatal. En revanche, dans un contexte d'encéphalopathie anoxo-ischémique, une IRM effectuée avant j7 ne permettra pas, en général, d'établir un pronostic. Ces données soulignent l'intérêt primordial des discussions multidisciplinaires avec les néonatalogistes et les neuropédiatres.

4.3.1.1. L'encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né. L'encéphalopathie anoxo-ischémique du nouveau-né concerne 2 à 4 pour 1000 nouveaux-nés à terme et entraîne une mortalité entre 15 et 25 %, avec des handicaps majeurs chez les survivants. Les lésions observées peuvent concerner la substance grise (noyaux gris centraux, cortex) ou la substance blanche (capsule interne, régions sous-corticales, corps calleux, faisceaux cortico-spinaux dans le tronc cérébral). Ces lésions peuvent être mises en évidence dès les premières heures sur la séquence de diffusion. Celle-ci peut révéler des zones d'œdème vasogénique, parfois réversibles, et des zones d'œdème cytotoxique (coefficient de diffusion abaissé), de pronostic réservé car souvent irréversibles. Les anomalies visibles en diffusion se normalisent rapidement, en moins d'une semaine, ce qui explique que la séquence de diffusion n'a de valeur que positive. À partir d'une semaine environ, les anomalies deviennent visibles sur les séquences pondérées en T1 et T2 et la présence d'un hypersignal en T1 indique des lésions permanentes de nécrose laminaire et/ou de gliose et calcifications. L'atteinte des noyaux gris et du cortex constituent des éléments de mauvais pronostic. La perte de l'hypersignal physiologique visible en T1 au niveau du bras postérieur de la capsule interne est un signe péjoratif à reconnaître (Fig. 6).

4.3.1.2. AVC artériel. Les accidents ischémiques artériels de la période néonatale sont 2 à 3 fois plus courants que chez le grand enfant et leur prévalence est estimée à 1/3000 naissances vivantes. Ils se manifestent typiquement dans les premiers jours de vie par des convulsions survenant chez un nouveau-né en « ciel serein », sans histoire obstétricale sévère. L'IRM avec séquences de diffusion est la méthode diagnostique la plus sensible (Fig. 7). L'atteinte sévère du faisceau cortico-spinal a une forte valeur prédictive péjorative pour l'évolution motrice [11]. Elle s'exprime dès les premiers jours en diffusion par un hypersignal étendu de la capsule interne au tronc cérébral qui peut ensuite s'atrophier.

4.3.1.3. Thrombose veineuse. Les thromboses veineuses périnatales peuvent concerner le système veineux superficiel ou profond. Elles sont responsables de lésions ischémico-hémorragiques bien mises en évidence par les séquences de susceptibilité magnétique. L'exemple typique est l'infarctus

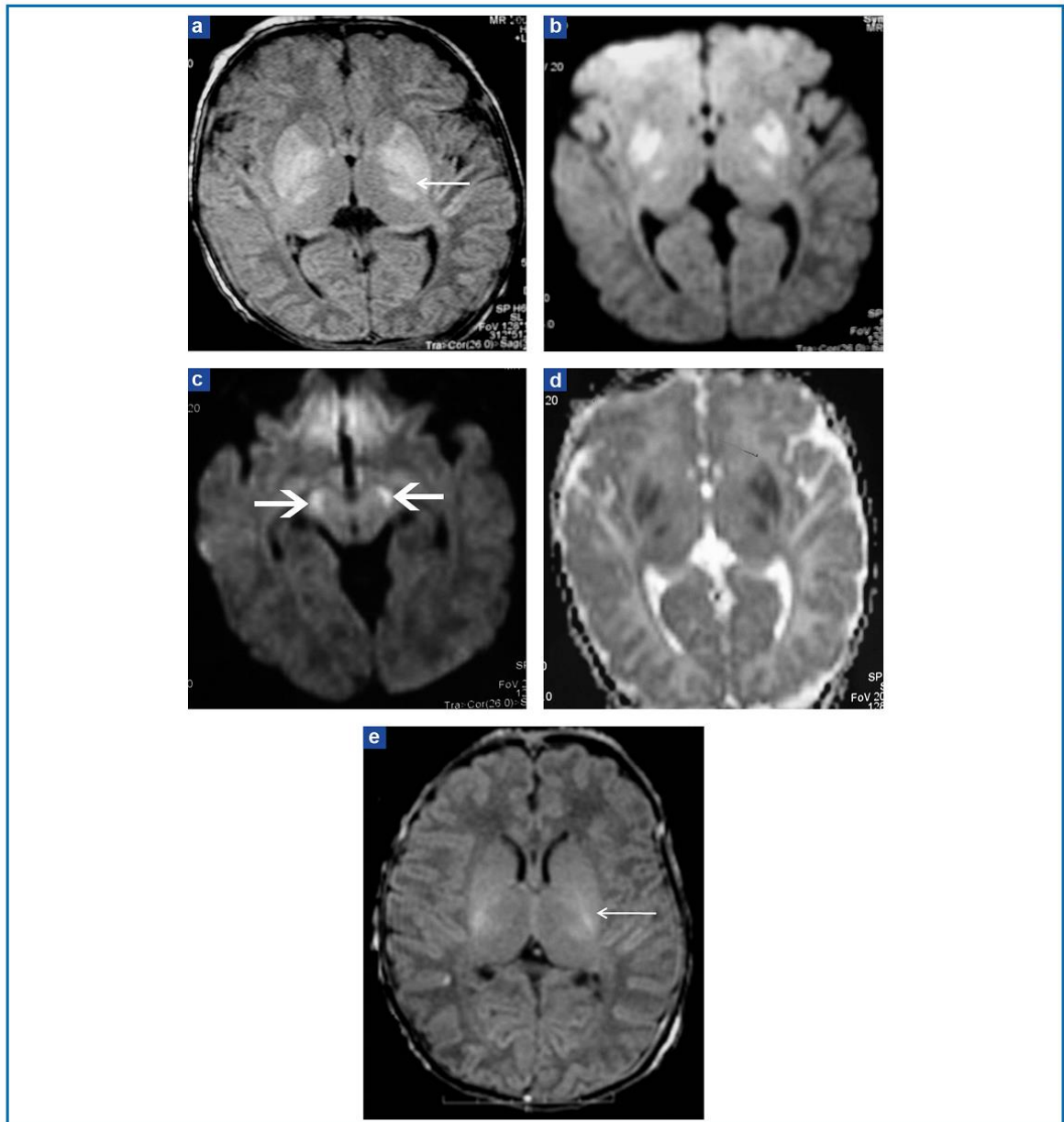


Fig. 6. Anoxo-ischémie sévère à terme. Nouveau-né à terme, coupes axiales en IRM à j9. T1 (a) : perte de l'hyper signal normal des bras postérieurs des capsules internes (flèche), avec hypersignal des noyaux lenticulaires et des noyaux ventro-latéraux des thalamus. Diffusion b 1000 (b, c) : confirmation d'hyper signaux pathologiques des noyaux gris centraux et présence d'anomalies des faisceaux cortico-spinaux au niveau des pédoncules cérébraux. Cartographie d'ADC (d) : restriction d'ADC (hyposignal) au niveau des noyaux gris témoignant d'un œdème cytotoxique. Témoin normal (e), à terme : hypersignal normal des bras postérieurs des capsules internes (flèche).

veineux de la substance blanche frontale, dit infarctus « de Volpé », lié à une thrombose veineuse rétrograde, elle-même souvent secondaire à une hémorragie de la zone germinative. La séquence d'angio-IRM veineuse peut montrer une absence de flux dans le sinus thrombosé, si celui-ci est de taille suffisante.

4.3.2. Autres pathologies

L'IRM peut montrer des lésions dans des contextes infectieux (herpès de type 2, *Enterobacter*...) d'encéphalites pré-suppuratives, d'abcès et/ou de vascularites. La répartition de ces lésions est aléatoire, et il existe fréquemment un œdème péri-lésionnel.

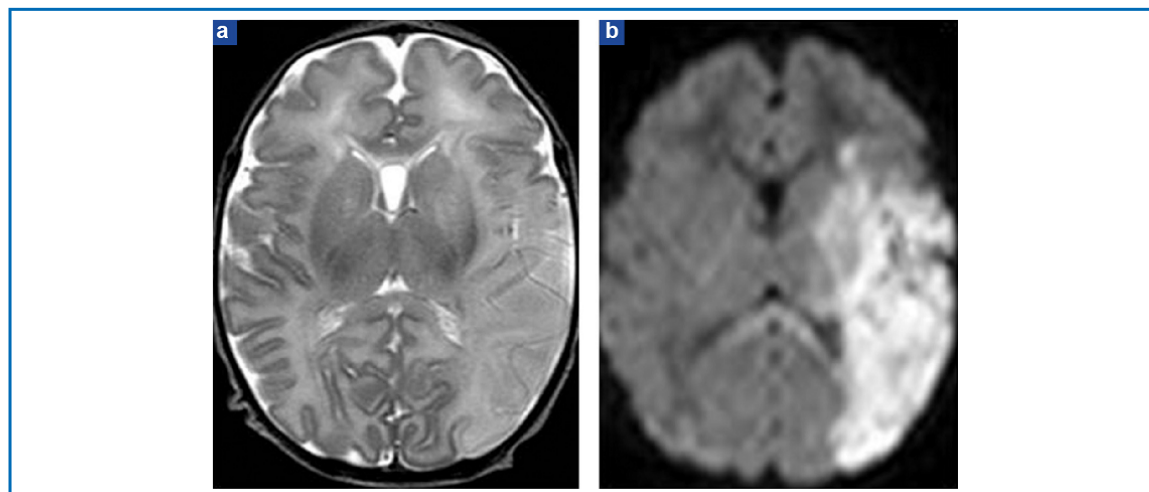


Fig. 7. Accident vasculaire néonatal à terme. Coupes axiales en T2 (a) : hypersignal du territoire sylvien superficiel et profond (noyau lenticulaire) gauche avec différenciation entre le cortex et la substance blanche temporo-insulaire. Diffusion b 1000 (b) : hypersignal évident du même territoire et du splénium du corps calleux.

L'hypoglycémie néonatale entraîne des lésions des noyaux gris et la substance blanche à prédominance pariéto-occipitale.

Les maladies métaboliques, sont, en particulier la leucinose (maladie du « sirop d'érable ») et l'hyperglycinémie sans cétose pour lesquelles la spectroscopie peut apporter des éléments contributifs (pic de glycine à 3,5 ppm).

5. CONCLUSION

L'IRM est une technique performante et en perpétuelle évolution pour l'exploration du cerveau néonatal, après l'échographie transfontanellaire. Si ses indications chez le nouveau-né à terme sont larges et assez bien définies, elles restent imprécises chez le prématuré. Les stratégies diagnostiques méritent d'être affinées par l'étude de cohortes, aidée de l'apport du traitement d'image et des méthodes semi-automatisées de segmentation et de quantification.

DÉCLARATION D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

RÉFÉRENCES

- [1] Paley MNJ, Hart AR, Lait M, et al. An MR-compatible neonatal incubator. *Br J Radiol* 2012;85:952–8.

- [2] Tkach JA, Hillman NH, Jobe AH, et al. An MRI system for imaging neonates in the NICU: initial feasibility study. *Pediatr Radiol* 2012;42:1347–56.
- [3] Radomskij P, Schmidt MA, Heron CW, et al. Effect of MRI noise on cochlear function. *Lancet* 2002;359:1485.
- [4] Pannek K, Guzzetta A, Colditz PB, et al. Diffusion MRI of the neonate brain: acquisition, processing and analysis techniques. *Pediatr Radiol* 2012;42:1169–82.
- [5] Liu Y, Aebly A, Balériaux D, et al. White matter abnormalities are related to microstructural changes in preterm neonates at term-equivalent age: a diffusion tensor imaging and probabilistic tractography study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:839–45.
- [6] Roze E, Harris PA, Ball G, et al. Tractography of the corticospinal tracts in infants with focal perinatal injury: comparison with normal controls and to motor development. *Neuroradiology* 2012;54:507–16.
- [7] Verschuuren S, Poretti A, Buerki S, et al. Susceptibility-weighted imaging of the pediatric brain. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:440–9.
- [8] Cheong JLY, Cady EB, Penrice J, et al. Proton MR spectroscopy in neonates with perinatal cerebral hypoxic-ischemic injury: metabolite peak-area ratios, relaxation times, and absolute concentrations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1546–54.
- [9] Inder TE, Warfield SK, Wang H, et al. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics* 2005;115:286–94.
- [10] Cardoso MJ, Melbourne A, Kendall GS, et al. AdaPT: an adaptive preterm segmentation algorithm for neonatal brain MRI. *Neuroimage* 2013;65:97–108.
- [11] Husson B, Hertz-Pannier L, Renaud C, et al. Motor outcomes after neonatal arterial ischemic stroke related to early MRI data in a prospective study. *Pediatrics* 2010;126:912–8.

Neonatal brain MRI: how reliable is the radiologist's eye?

B. Morel^{1,2} · G. Antoni³ · J. P. Teglas³ · I. Bloch² · C. Adamsbaum⁴

Received: 16 July 2015 / Accepted: 6 October 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Abstract

Introduction White matter (WM) analysis in neonatal brain magnetic resonance imaging (MRI) is challenging, as demonstrated by the issue of diffuse excessive high signal intensity (DEHSI). We evaluated the reliability of the radiologist's eye in this context.

Methods Three experienced observers graded the WM signal intensity on axial T2-weighted 1.5T images from 60 different premature newborns on 2 occasions 4 weeks apart with a semi-quantitative classification under identical viewing conditions.

Results The intra- and inter-observer correlation coefficients were fair to moderate (Fleiss' kappa between 0.21 and 0.60).

Conclusion This is a serious limitation of which we need to be aware, as it can lead to contradictory conclusions in the challenging context of term-equivalent age brain MRI in premature infants. These results highlight the need for a semiautomatic tool to help in objectively analyzing MRI signal intensity in the neonatal brain.

Keywords Neonatal brain MRI · Signal analysis · DEHSI

Introduction

Perinatal imaging plays a major role in the assessment of human brain development. Magnetic resonance imaging (MRI) is considered the most powerful tool for exploring the anatomy and signal intensity of the neonatal brain. But reliably assessing the shape, volume, and signal intensity of cerebral structures—particularly the white matter (WM)—is a challenge. Unlike in CT imaging, there is no MRI equivalent to the Hounsfield scale to help radiologists quantify and compare signal intensities.

Newborns differ from older populations by their smaller brain size and an inverted white/grey matter contrast on MRI. Brain maturation is a dynamic process that can be charted in vivo via the development of myelination features, which have been described exhaustively using MRI [1, 2]. Grey and white matter components can be analyzed in two complementary ways, based on either morphology or signal intensity. Each radiologist has his or her own way of looking at this exam, as illustrated by the numerous scoring systems for determining the nature and extent of MR imaging abnormalities [3]. The premature newborn brain is a peculiar entity—no longer fetal, but not yet adult. Subjective analysis can be an issue, as demonstrated recently by the debate over diffuse excessive high signal intensity (DEHSI). DEHSI was initially described as regions of “high signal intensity” in the periventricular frontal and parieto-occipital area on T2-weighted images [4, 5], and has been reported in up to 80 % of very premature infants at term-equivalent age [6]. Though its prognostic value is under debate [7–12],

IB and CA contributed equally to this study.

✉ B. Morel
baptistemorelaphp@gmail.com

¹ Pediatric Radiology, A. Trousseau Hospital APHP, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris, France

² LTCL, CNRS, Télécom ParisTech, Université Paris-Saclay, Paris, France

³ INSERM, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, Reproduction and Child Development, F-94807 Villejuif, France

⁴ Faculty of Medicine, Paris Sud University, Pediatric Radiology Department Bicêtre Hospital APHP, Paris, France

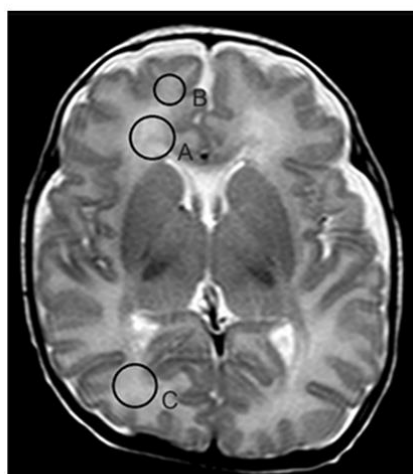


Fig. 1 Visual comparison of the highest signal intensity between circular regions of interest. Comparison 1 was between the periventricular frontal (A) and subcortical frontal (B) white matter. Comparison 2 was between the periventricular frontal (A) and subcortical occipital (C) white matter at term-equivalent age on T2-weighted axial slices

DEHSI are now considered a development-related imaging pattern [8]. This finding can influence medical decisions when associated with other abnormalities such as white matter punctate lesions, in which case it may then have significant ethical implications. Our purpose, however, is to focus on the analysis of white matter signal intensity in T2-weighted MRI to evaluate the reliability of the radiologist's eye, independent of any associated abnormalities.

Materials and methods

Data acquisition

We used axial T2-weighted TSE images from 60 different premature newborns (born between 28 and 29 weeks of

gestation) whose clinical status, transfontanellar ultrasound, and electroencephalogram were all normal. Infants underwent MRI after feeding, swaddling, and placement of ear protection. Parents gave their informed consent for medical use of the MR images. The images were acquired at term-equivalent age (between 39 and 40 weeks of gestation) using routine protocols on a Philips 1.5T Achieva system with an 8-element head coil. The acquisition parameters were as follows: TR=3750 ms; TE=110 ms; Turbo-factor=16. The MRI slices were acquired on a 512×512 pixel matrix, covering the field of view, without interpolation, with a resolution of 2.560 pixels per millimeter (pixel size = 0.39×0.39 mm) and slice thickness = 4 mm. Signal intensity analyses were performed with ImageJ software [13].

Observers

Measurements were performed by three people: two senior radiologists (observer 1 and observer 2, with 3 and 20 years of experience in pediatric neuroimaging, respectively) and one senior computer science researcher (observer 3, with 20 years of experience in medical imaging). The rationale for using this sample of readers was to try to evaluate the role of experience in the specific analysis of white matter. The computer science researcher was used as a “non-clinical” control, who would not be influenced by the clinical context or the particularity of newborn brain MRI contrast.

White matter signal intensity analysis

The three readers compared the relative signal intensity of different circular regions of interest (ROI). In all cases, the ROIs were defined by one of the senior radiologists in the same areas—corresponding to the frontal and occipital periventricular white matter—before each experiment session. The viewing parameters were kept constant for all of the images to avoid any change during or between experiments.

Table 1 Inter-observer Fleiss' kappa agreement for the comparisons 1 and 2 with four class scale

Inter-observer Fleiss' kappa agreement with four class scale	Comparison 1: periventricular frontal white matter vs. subcortical frontal white matter		Comparison 2: periventricular frontal white matter vs. subcortical occipital white matter	
	1st occasion	2nd occasion	1st occasion	2nd occasion
Overall agreement	0.414	0.595	0.604	0.368
Observer 1 / Observer 2	0.25	0.627	0.555	0.222
Observer 1 / Observer 3	0.536	0.631	0.626	0.415
Observer 2 / Observer 3	0.456	0.525	0.635	0.479

Table 2 Intra-observer Fleiss' kappa agreement for the comparisons 1 and 2 with four class scale

Intra-observer Fleiss' kappa agreement with four class scale	Comparison 1: periventricular frontal white matter vs. subcortical frontal white matter		Comparison 2: periventricular frontal white matter vs. subcortical occipital white matter	
Observer 1	0.211		0.213	
Observer 2	0.1		0.301	
Observer 3	0.366		0.402	

Comparison 1 was between the highest signal intensity of the periventricular frontal white matter and the subcortical frontal white matter (Fig. 1). Comparison 2 was between the same highest signal intensity of the periventricular frontal white matter and the subcortical occipital white matter (Fig. 1). These two comparisons were done twice, 4 weeks apart, to test the intra-observer variability.

The following semi-quantitative classification was used:

- −1 = Periventricular frontal white matter displays lower signal intensity than the subcortical frontal white matter.
- 0 = No difference in signal intensity.
- 1 = Periventricular frontal white matter displays slightly higher signal intensity than the subcortical frontal white matter.
- 2 = Periventricular frontal white matter displays much higher intensity signal than the subcortical frontal white matter.

Statistical analysis

Intra- and inter-observer agreements on the white matter signal intensity comparisons were assessed using Fleiss' kappa coefficient, where agreement is considered "fair" if κ is between 0.21 and 0.40, "moderate" if κ is between 0.41 and 0.60, "substantial" if κ is between 0.61 and 0.80, and "almost perfect" if κ is between 0.81 and 1. Statistical analysis was performed using R software [14].

Results

Four-category classification system

The overall inter-observer Fleiss' kappa agreement was moderate for the first comparison, between the periventricular frontal and subcortical frontal white matter signal (Table 1).

The overall inter-observer Fleiss' kappa agreement was fair to moderate for the second comparison, between the periventricular frontal and subcortical occipital white matter signal (Table 1).

The intra-observer Fleiss' kappa agreement was fair for two observers and poor to fair for the third (Table 2).

Three-category classification system

We further analyzed our results to investigate the impact of distinguishing grades 1 and 2 by merging them into one category. The resulting Fleiss' kappa agreement is shown in Tables 3 and 4.

The overall inter-observer Fleiss' kappa agreement was fair to substantial for the first comparison, between the periventricular frontal and subcortical frontal white matter signal.

The overall inter-observer Fleiss' kappa agreement was fair to substantial for the second comparison, between the periventricular frontal and subcortical occipital white matter signal.

The intra-observer Fleiss' kappa agreement was fair to moderate for two observers and moderate for the third.

Table 3 Inter-observer Fleiss' kappa agreement for the comparisons 1 and 2 with three class scale

Inter-observer Fleiss' kappa agreement with three class scale	Comparison 1: periventricular frontal white matter vs. subcortical frontal white matter		Comparison 2: periventricular frontal white matter vs. subcortical occipital white matter	
	1st occasion	2nd occasion	1st occasion	2nd occasion
Overall agreement	0.344	0.625	0.72	0.407
Observer 1 / Observer 2	0.169	0.667	0.732	0.276
Observer 1 / Observer 3	0.587	0.7	0.732	0.461
Observer 2 / Observer 3	0.155	0.506	0.696	0.494

Table 4 Intra-observer Fleiss' kappa agreement for the comparisons 1 and 2 with three class scale

Intra-observer Fleiss' kappa agreement with three class scale	Comparison 1: periventricular frontal white matter vs. subcortical frontal white matter	Comparison 2: periventricular frontal white matter vs. subcortical occipital white matter
Observer 1	0.439	0.383
Observer 2	0.129	0.411
Observer 3	0.498	0.463

Discussion

Brain MRI provides fine details of the newborn brain using multiple sequences. Recent debate on the significance of DEHSI in the white matter [4, 5] of term-equivalent age premature infants deserves special attention for ethical reasons. In our experience, however, the assessment of such white matter "high signal intensity" is somewhat subjective, and inter-observer variability may be underestimated. While it has been shown that the detectability of low-contrast lesions can be affected by retinal photoreceptor light adaptation [15], to our knowledge there is no published work evaluating observer variability in interpreting newborn brain MRI. The scale chosen for the comparison is similar to that used in previously published studies [11, 16]. Our results show fair to substantial intra- and inter-observer agreements in the analysis of white matter signal intensity. If we simplify our scale by combining grades 1 and 2 to reduce subjectivity, we see a slight improvement in the inter- and intra-observer Fleiss' kappa agreements, as might be expected. But the overall results are similar, highlighting the difficulty of visual intensity signal analysis, whatever the scale used. Though the difficulties in interpreting Kappa statistics are well known, they are still commonly used to quantify inter-observer agreement, even in recent publications [3, 5]. In our study, all experiments were done twice under strictly identical viewing conditions by all observers simultaneously to avoid any bias. We were thus able to study inter- and intra-observer variability and obtain more robust results. One previous study focused specifically on the appearance of DEHSI on different T2-weighted sequences (Fast Spin Echo and Single Shot FSE) [17], and concluded that the appearance of DEHSI on MR images following preterm birth is highly subjective, with slightly low intra- and inter-observer agreement (intraclass correlation of 0.04). Though our results showed better agreement for analysis of WM intensity, this is an important limitation of the visual assessment task, and one we should be aware of. Another difficulty is the subjective identification of the highest WM signal intensity, which might explain the moderate inter-observer agreement. A

great deal of caution is needed when drawing conclusions about WM signal intensity, and these results highlight the need for a semi-automatic tool to make signal intensity analysis in the neonatal brain more objective.

Acknowledgments The authors thank N. Friedman for English language assistance and N. Girard for her friendly and contributive support.

Compliance with ethical standards We declare that all human studies have been approved by the local Ethics Committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. We declare that all patients gave informed consent prior to inclusion in this study.

Conflict of interest We declare that we have no conflict of interest.

References

1. Girard N, Raybaud C, du Lac P (1991) MRI study of brain myelination. *J Neuroradiol* 18:291–307
2. Barkovich AJ (1998) MR of the normal neonatal brain: assessment of deep structures. *AJNR Am J Neuroradiol* 19:1397–1403
3. Kidokoro H, Neil JJ, Inder TE (2013) New MR imaging assessment tool to define brain abnormalities in very preterm infants at term. *AJNR Am J Neuroradiol* 34:2208–2214
4. Counsell SJ, Shen Y, Boardman JP et al (2006) Axial and radial diffusivity in preterm infants who have diffuse white matter changes on magnetic resonance imaging at term-equivalent age. *Pediatrics* 117:376–386
5. Counsell SJ, Allsop JM, Harrison MC et al (2003) Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics* 112:1–7
6. Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ et al (2006) Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics* 118:536–548
7. Jeon TY, Kim JH, Yoo S-Y et al (2012) Neurodevelopmental outcomes in preterm infants: comparison of infants with and without diffuse excessive high signal intensity on MR images at near-term-equivalent age. *Radiology* 263:518–526
8. de Bruïne FT, van den Berg-Huysmans AA, Leijser LM et al (2011) Clinical implications of MR imaging findings in the white matter in very preterm infants: a 2-year follow-up study. *Radiology* 261:899–906
9. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC et al (2006) Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 355:685–694

10. Parikh NA, He L, Bonfante-Mejia E et al (2013) Automatically quantified diffuse excessive high signal intensity on MRI predicts cognitive development in preterm infants. *Pediatr Neurol* 49:424–430
11. Leitner Y, Weinstein M, Myers V et al (2014) Diffuse excessive high signal intensity in low-risk preterm infants at term-equivalent age does not predict outcome at 1 year: a prospective study. *Neuroradiology* 56(8):669–678
12. Van't Hooft J, van der Lee JH, Opmeer BC et al (2015) Predicting developmental outcomes in premature infants by term equivalent MRI: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 4:71
13. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW (2012) NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Meth* 9:671–675
14. Team RC (2012) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0
15. Baxter B, Ravindra H, Normann RA (1982) Changes in lesion detectability caused by light adaptation in retinal photoreceptors. *Investig Radiol* 17:394–401
16. Calloni S, Cinnante C, Bassi L et al (2015) Neurodevelopmental outcome at 36 months in very low birth weight premature infants with MR diffuse excessive high signal intensity (DEHSI) of cerebral white matter. *Radiol Med (Torino)* 1–8
17. Hart AR, Smith MF, Rigby AS et al (2010) Appearances of diffuse excessive high signal intensity (DEHSI) on MR imaging following preterm birth. *Pediatr Radiol* 40:1390–1396