



Hôpitaux de Lyon



Soutenance de thèse :

# Modélisation statistique pour le pronostic de patients atteints d'un AVC

par Brice Ozenne

*Membres du jury :*

Rapporteurs : DR Florence FORBES  
Pr. Denis VIVIEN

Examineurs : Dr. Martyn PLUMMER  
Dr. Tae Hee CHO

Directeur : Dr. Delphine  
MAUCORT-BOULCH

Co-directeur : Pr. Norbert  
NIGHOGHOSSIAN

# L'AVC : un enjeu de santé publique

130 000 nouveaux cas par an en France :

- ▶ 15% de décès au cours de 1<sup>er</sup> mois
- ▶ 75% des patients survivants conservent un handicap

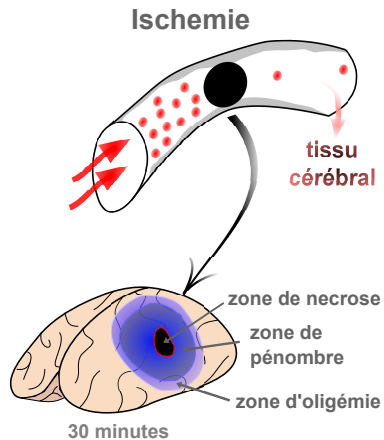
Deux types d'AVC :

- ▶ hémorragique (20%)
- ▶ ischémique (80%)

# L'AVC ischémique

## Déroulement

- Occlusion d'un vaisseau sanguin
- Diminution de l'irrigation sanguine
  - ➡ bénigne
  - ➡ critique
  - ➡ létale



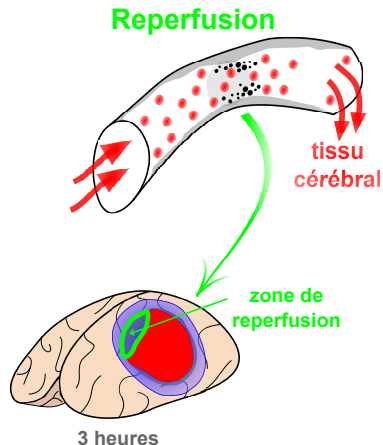
# Traitement de l'AVC ischémique

## Thrombolyse

- Dissout le caillot sanguin
  - ➡ restaure l'irrigation sanguine
  - ✗ risque hémorragique
- Reperfuse la zone de pénombre
  - ➡ bloque l'extension de l'AVC
  - ✓ réduction du handicap

## Balance bénéfice risque

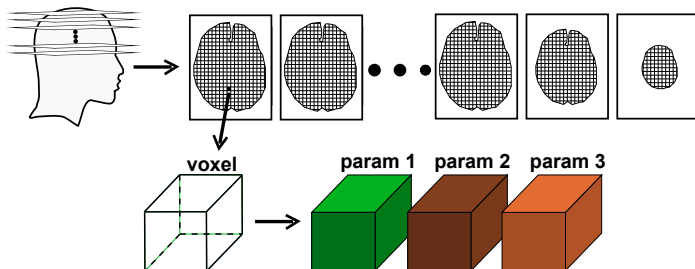
- ✗ critères d'éligibilité restrictifs
- ✗ < 10% de patients traités



# L'IRM de l'AVC

## Mesures

- Chaque patient bénéficie d'une IRM à différents temps
- Le cerveau est divisé en volumes élémentaires (**voxels**)
- L'IRM mesure plusieurs paramètres par voxel

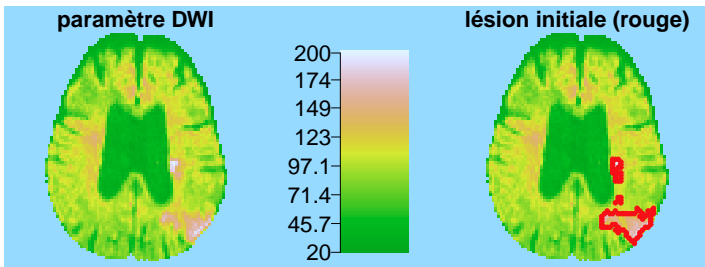




# L'IRM de l'AVC - diagnostic

## Séquence en diffusion et T2

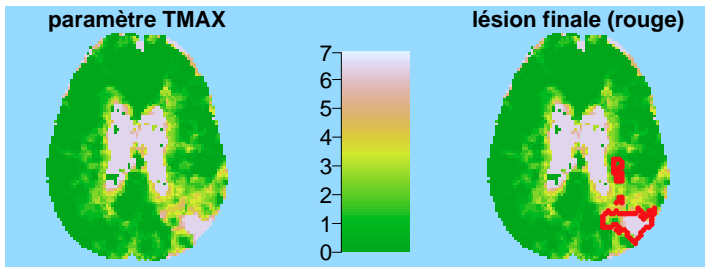
- Paramètres reflétant la mobilité des protons H+
- L'œdème causé par l'AVC altère cette mobilité
- ✓ lésion aigüe : DWI



# L'IRM de l'AVC - pronostic

## Séquence en perfusion

- Injection d'un produit de contraste
- Délai d'arrivée reflète la qualité de l'irrigation
- ✗ identification imprécise de la zone de pénombre



# Problématiques

- Identifier les patients susceptibles de répondre favorablement au traitement
  - (I) ▷ fiabilité de la modélisation prédictive de l'évolution
  - (II) ▷ définition de critère d'éligibilité
  - (III) ▷ solution logicielle
- Identifier les patients à fort risque hémorragique
  - ▷ évaluation d'un biomarqueur (Haxhimi et al. 2013)
- Évaluer l'efficacité d'un traitement
  - ▷ détection des reperfusions précoces (Ozenne et al. 2014)



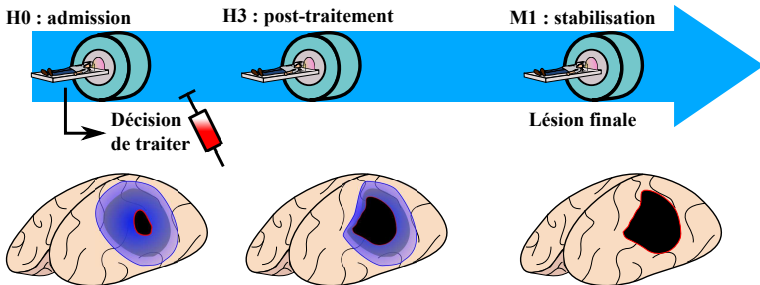
# Problématiques

- Identifier les patients susceptibles de répondre favorablement au traitement
  - (i) ▷ fiabilité de la modélisation prédictive de l'évolution
  - (ii) ▷ définition de critère d'éligibilité
  - (iii) ▷ solution logicielle
  
- Identifier les patients à fort risque hémorragique
  - ▷ évaluation d'un biomarqueur (HERMITTE et al. 2013)
  
- Évaluer l'efficacité d'un traitement
  - ▷ détection des reperfusiones précoces (OZENNE et al. 2015a)

# Données

Cohorte de l'étude I-know (ØSTERGAARD 2006) :

- Étude multicentrique
- 63 patients bénéficiant d'une IRM à 3 temps :



▷ 69 % thrombolysés (de 1h30 à 6h15 après symptômes)

# Enjeu de la modélisation prédictive

Prédire le devenir de chaque voxel en fonction des données récoltées à H0 :

- ▷ données d'imagerie
- ▷ données cliniques

Référence : lésion identifiée à 1 mois

Littérature :

- >40 articles depuis 1997
- >10 approches prédictives différentes



# Approches existantes

## ■ Seuillage

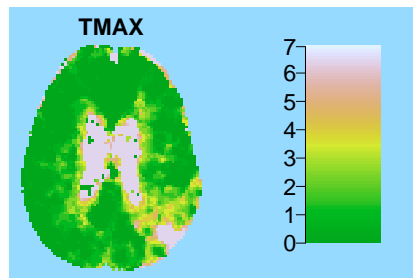
### ■ Reconnaissance de groupes

- modèle de mélange
- modèle de croissance de région

### ■ Apprentissage supervisé

- modèle de régression
- méthodes d'apprentissage automatique

➡ Peu d'études comparatives : Bouys et al. 2013





# Approches existantes

## ■ Seuillage

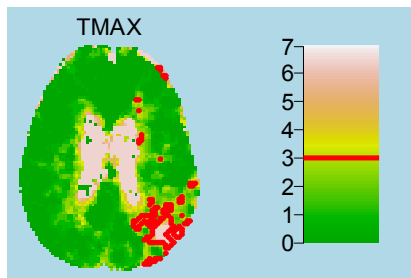
### ■ Reconnaissance de groupes

- modèle de mélange
- modèle de croissance de région

### ■ Apprentissage supervisé

- modèle de régression
- méthodes d'apprentissage automatique

➡ Peu d'études comparatives : Bouys et al. 2013



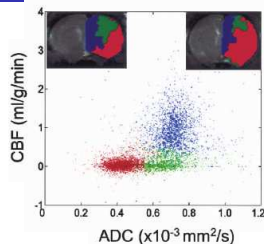
# Approches existantes

## ■ Seuillage

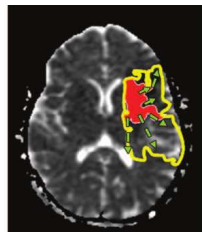
## ■ Reconnaissance de groupes

- modèle de mélange
- modèle de croissance de région

## ■ Apprentissage supervisé



FIGURES : SHEN et al. 2004  
ROSSO et al. 2009





# Approches existantes

## ■ Seuillage

## ■ Reconnaissance de groupes

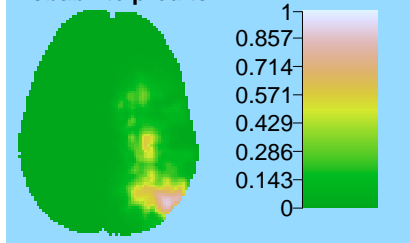
- modèle de mélange
- modèle de croissance de région

## ■ Apprentissage supervisé

- modèle de régression
- méthodes d'apprentissage automatique

➡ Peu d'études comparatives : Bouys et al. 2013

Probabilité prédite



# Approches existantes

## ■ Seuillage

## ■ Reconnaissance de groupes

- modèle de mélange
- modèle de croissance de région

## ■ Apprentissage supervisé

- modèle de régression
- méthodes d'apprentissage automatique

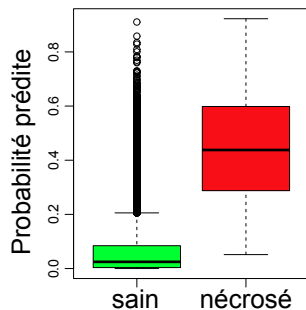
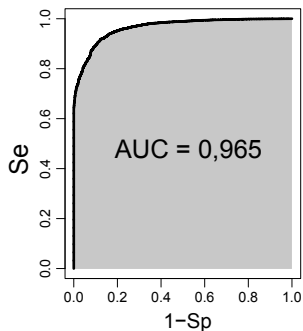
➡ Peu d'études comparatives : BOUTS et al. 2013





# Critère de jugement

- La qualité des modèles est généralement évaluée selon l'AUC



# Critère de jugement

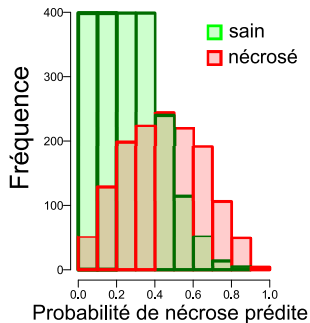
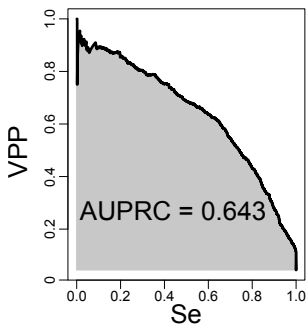
- La qualité des modèles est généralement évaluée selon l'AUC
  - ✓ Indépendant de la prévalence
- Wu et al. 2006 : AUC élevées malgré une faible précision volumique

	Traités (n=11)	Non traité (n=27)
AUC	0.85 ± 0.06	0.90 ± 0.05
$\hat{V} - V_f$	37 ± 35cm <sup>3</sup>	83 ± 55cm <sup>3</sup>
$V_f$	85 ± 88cm <sup>3</sup>	165 ± 81cm <sup>3</sup>



# Critère de jugement alternatif

- L'AUPRC a également été proposée (BOUITS et al. 2013) :
  - ➡ ignore les vrais négatifs
  - ➡ dépendant de la prévalence





# Comparaison des critères de jugement (OZENNE et al. 2015c)

## Étude de simulation

- 2 groupes d'observations
- Distribution normale du biomarqueur dans chaque groupe
- 3 paramètres de simulation :
  - la prévalence :  $p \in [0, 5; 0, 01]$
  - la différence de moyenne entre les groupes :  $\Delta\mu \in [0; 5]$
  - le ratio de variabilité entre les groupes :  $\frac{\sigma_2}{\sigma_1} \in [0, 01; 10]$
- Expérience répétée sur 1000 échantillons



# Comparaison des critères de jugement (OZENNE et al. 2015c)

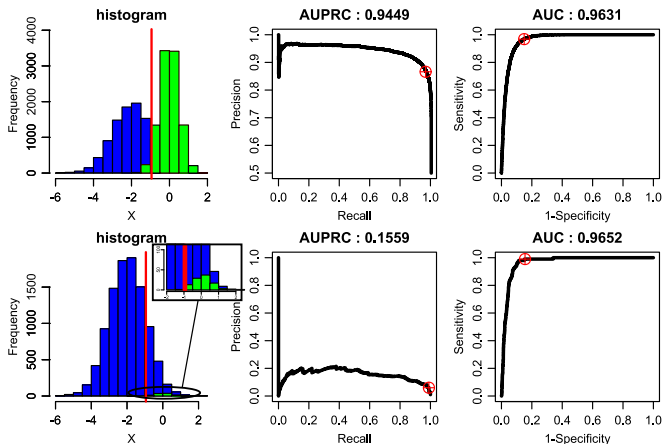


FIGURE – Résultat de deux simulations ( $p = 0,5$  vs.  $p = 0,01$ )

# Modèle prédictif de référence

- Régression logistique proposée par Wu et al. 2006 :

$$\text{logit}(\mathbb{P}[Y_i = 1]) = \alpha + \sum_{j=1}^p \beta_j X_{i,j}$$

avec  $i$  : l'indice du voxel

$X_j$  : un paramètre IRM parmi T2, ADC, DWI

CBF, CBV, MTT, TMAX, TTP

$Y$  : l'état final (sain/nécrosé)

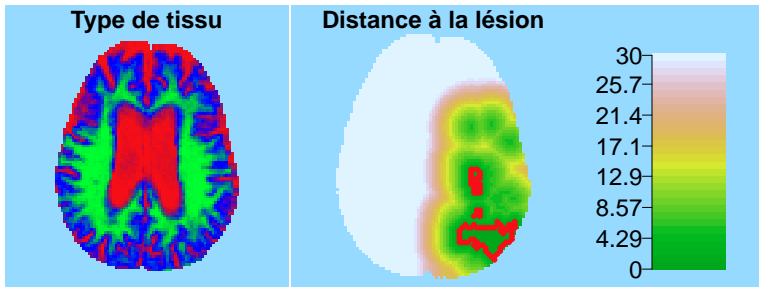
$\alpha, \beta$  : les paramètres du modèle

- ✗ Précision volumique limitée (50% d'erreur)



# Amélioration du modèle prédictif

- Accroître l'information apportée par les variables prédictives
  - ➡ intérêt des variables morphologiques et spatiales ?

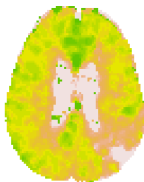




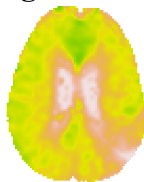
# Amélioration du modèle prédictif

- Accroître l'information apportée par les variables prédictives
- Limiter le bruit de mesure
  - ➡ normalisation des données
  - ➡ apport des méthodes de filtrage ?

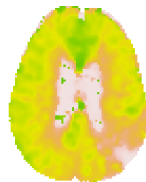
**Non filtré**



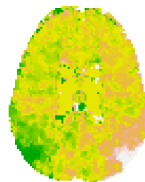
**Filtrage gaussien**



**Filtrage bilatéral**



**Soustraction du controlatéral**





# Amélioration du modèle prédictif

- Accroître l'information apportée par les variables prédictives
- Limiter le bruit de mesure
- Dépasser le modèle logistique
  - ➡ quelle(s) hypothèse(s) remettre en cause ?
  - ➡ apport des méthodes d'apprentissage automatique ?

# Extensions du modèle logistique

## Modèle logistique (LR)

$$\text{logit}(\mathbb{P}[Y_i = 1]) = \alpha + \sum_{j=1}^p \beta_j X_{i,j}$$

Des hypothèses fortes :

- forme fonctionnelle linéaire en  $X$  sur l'échelle logistique
- observations indépendantes
- absence d'interaction entre les  $X$



# Extensions du modèle logistique

## Modèle logistique (LR)

## Régression logistique additive (ALR)

Remise en cause de la linéarité des effets :

$$\text{logit}(\mathbb{P}[Y_i = 1]) = \alpha + \sum_{j=1}^p s_j(X_{i,j})$$

où  $s_j$  est un spline plaques minces de régression



# Extensions du modèle logistique

Modèle logistique (LR)

Régression logistique additive (ALR)

Régression autologistique (autoLR)

Remise en cause de l'indépendance spatiale :

$$\text{logit}(\mathbb{P}[Y_i = 1]) = \alpha + \sum_{j=1}^p \beta_j X_{i,j} + \eta W_i Y$$

où  $W$  est la matrice de voisinage

$\eta$  est le paramètre d'autocorrélation spatiale

# Extensions du modèle logistique

Modèle logistique (LR)

Régression logistique additive (ALR)

Régression autologistique (autoLR)

Régression à effet mixtes (MLR)

Remise en cause de l'indépendance intra-patient :

$$\text{logit}(\mathbb{P}[Y_i = 1]) = \alpha_{id} + \sum_{j=1}^p \beta_{j,id} X_{i,j}$$

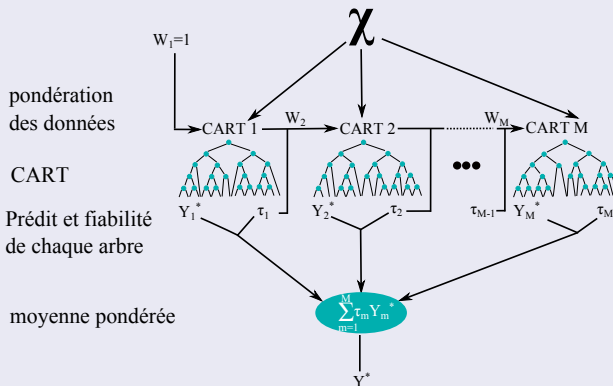
où  $id$  est l'identifiant patient du voxel  $i$



# Méthodes d'apprentissage automatique

- Modélisation d'effets non-linéaires et d'interactions entre les  $X$
- Estimation complexe et coûteuse numériquement

## L'algorithme "Adaptive Boosting" (ADA)



# Évaluation des améliorations proposées (OZENNE et al. **Non soumis**)

- Critère de jugement principal : AUPRC
- ANOVA à trois facteurs :
  - 45 patients
  - 10 approches prédictives
  - 4 méthodes de filtrage
- Validation croisée au niveau patient
- Correction du risque  $\alpha$  comme proposé par BENJAMINI et al. 2001



# Évaluation des améliorations proposées (OZENNE et al. **Non soumis**)

- Forte influence du choix des variables prédictives
  - multivarié : +0,089 d'AUPRC,  $p < 0,001$
  - variables spatiales : +0,197 d'AUPRC,  $p < 0,001$
- Faible influence du type de filtrage
  - filtre gaussien : +0,047 d'AUPRC,  $p < 0,001$
- Faible influence du choix du modèle
  - modèle autologistique : +0,012 d'AUPRC,  $p > 0,1$
- Grande hétérogénéité inter-individuelle
  - modèle mixte : +19,6% de variance expliquée
  - effets aléatoires non-expliqués par les variables cliniques



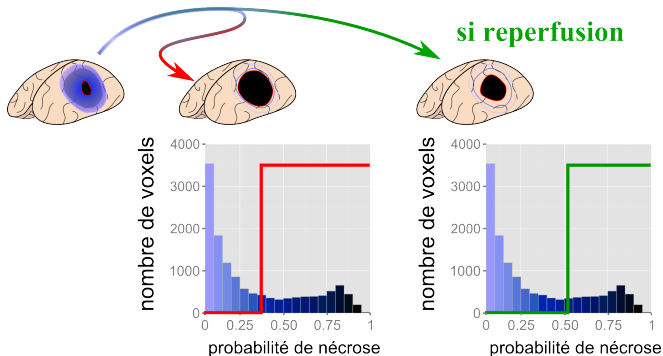


## Définition d'un critère d'éligibilité au traitement

Le traitement favorise la reperfusion de la pénombre

**Hypothèse** : la reperfusion préserve les tissus les moins abimés

➡ seuil de nécrose plus élevé chez les patients reperfusés



## Méthode (OZENNE et al. **Non soumis**)

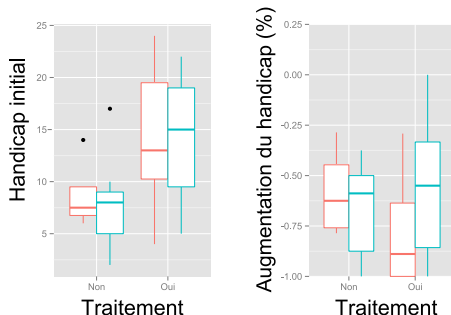
- Identification des patients reperfusés (OZENNE et al. **2015a**)
- Identification du seuil de nécrose minimisant l'erreur volumique :
  - chez les patients reperfusés
  - chez les patients non-reperfusés
- Prédiction du bénéfice potentiel du traitement :
  - prédiction du risque de nécrose
  - bénéfice =  $V_{nécrose}(reperf = 1) - V_{nécrose}(reperf = 0)$
- Éligibilité : lésion initiale <50 mL  
 et bénéfice >6 mL  
 et bénéfice >25% du volume de lésion initial



## Résultats du critère d'éligibilité (OZENNE et al. **Non soumis**)

- Seuil de nécrose de 0,37 (non-reperfusé) et 0,53 (reperfusés)
- Bénéfice prédit variant entre 0,94 mL et 47,9 mL de lésion
- Patients éligibles vs. non-éligibles :
  - AVC initial similaire
  - Récupération fonctionnelle de 88,9% vs. 55,0% si traités (p=0,13)

### Éligible





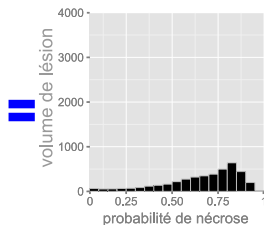
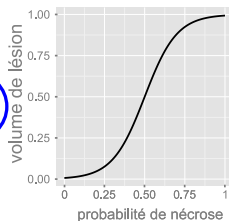
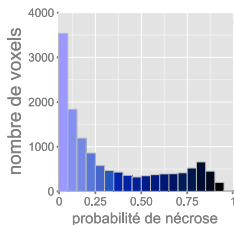
# Limites de la méthode proposée

Imprécision du modèle prédictif :

- AUPRC : 0,66 [0,11 ; 0,92]
- AUC : 0,98 [0,91 ; 0,99]
- Erreur volumique : 8,3 mL [0,5 ; 113,7]

Non prise en compte des variables cliniques

➡ vers une approche fonctionnelle





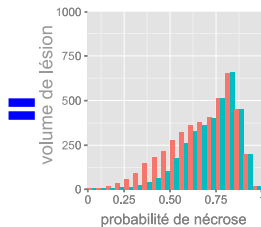
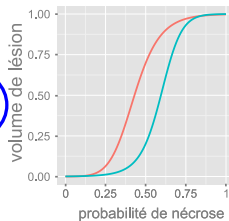
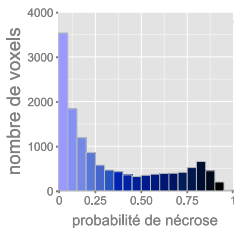
# Limites de la méthode proposée

Imprécision du modèle prédictif :

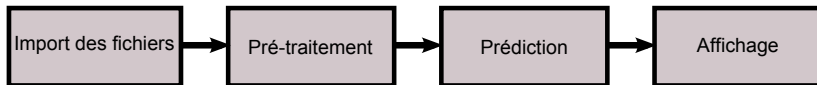
- AUPRC : 0,66 [0,11 ; 0,92]
- AUC : 0,98 [0,91 ; 0,99]
- Erreur volumique : 8,3 mL [0,5 ; 113,7]

Non prise en compte des variables cliniques

➡ vers une approche fonctionnelle



# Mise à disposition des outils - Logiciel R




Gestion des données :

- volume important
- formats différents

Préparation des données :

- identification des structures morphologiques, filtrage
- segmentation de lésion
- normalisation

# Librairie MRlaggr ( OZENNE et al. **En révision** )

Faciliter la gestion de données d'imagerie sous 


Un objet unique par patient

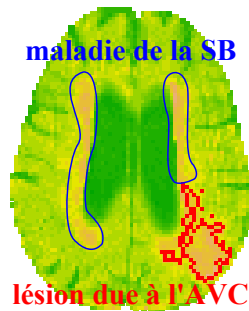
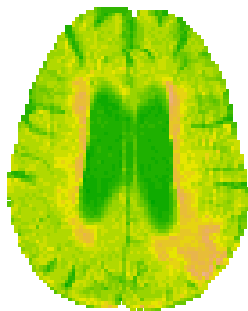
- format d'imagerie multivarié
- métadonnées :
  - données cliniques
  - résultats du pré-traitement

Outils de prétraitement :

- interfaçage avec d'autres librairies (exemple : *mritc*)
- proposition de nouveaux outils
  - ➡ méthode de segmentation de lésion

# Méthodes de segmentation - Motivations

- ➡ Peu d'outils disponibles sous  :
- ➡ Des approches intéressantes dans la littérature :  
KABIR et al. 2007
- ➡ Limite : robustesse face à la maladie de substance blanche







# Modèle de mélange spatial

**Champs de Markov** :  $n$  sites où l'on observe une intensité

$$\mathbf{Y} = (Y_1, \dots, Y_n)$$

**Hypothèse de mélange** : les intensités observées sont issues de  $G$  groupes d'observations

$$\mathbb{P}[\mathbf{Y}|\Phi] = \sum_{\xi} \underbrace{\mathbb{P}[\mathbf{Y}|\xi, \theta]}_{\text{modèle d'intensité}} \underbrace{\mathbb{P}[\xi|\rho]}_{\text{modèle spatial}}$$

où

- $\xi$  : appartenance des observations aux groupes
- $\Phi = (\theta, \rho)$
- $\theta$  : paramètres d'intensité
- $\rho$  : paramètres de champ spatial



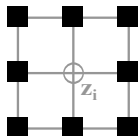
# Le modèle spatial

Modèle de Potts usuel :

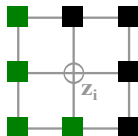
$$\mathbb{P}[\xi|\rho] = \frac{1}{Z} \exp \left( \rho \sum_{i=1}^n U_1(\xi_i, \xi_{V_1(i)}) \right)$$

- $U_1(\xi_i, \xi_{V_1(i)})$  : pourcentage de paires homogènes entre  $i$  et ses voisins d'ordre 1
- $Z$  : constant de normalisation

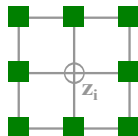
$$U_1(\xi_i, \xi_{V_1(i)}) = 1$$



$$U_1(\xi_i, \xi_{V_1(i)}) = 0,5$$



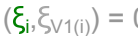
$$U_1(\xi_i, \xi_{V_1(i)}) = 0$$



$$U_1(\xi_i, \xi_{V_1(i)}) = 0$$



$$U_1(\xi_i, \xi_{V_1(i)}) = 0,5$$



$$U_1(\xi_i, \xi_{V_1(i)}) = 1$$





# Le modèle spatial

Modèle de Potts usuel :

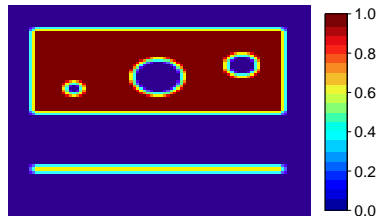
$$\mathbb{P}[\xi|\rho] = \frac{1}{Z} \exp \left( \rho \sum_{i=1}^n U_1(\xi_i, \xi_{\mathcal{V}_1(i)}) \right)$$

- $U_1(\xi_i, \xi_{\mathcal{V}_1(i)})$  : pourcentage de paires homogènes entre  $i$  et ses voisins d'ordre 1
- $Z$  : constant de normalisation

Forme

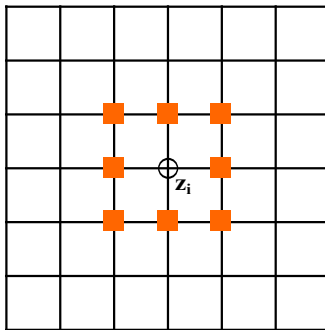


Potentiel local



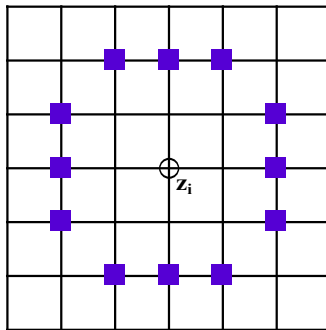
# Modèle de Potts : nouvelle géométrie

$$U_{\text{regional}}(\xi_i, \xi_{\nu_{1, \dots, M}(i)}) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M U_m(\xi_i, \xi_{\nu_m(i)})$$



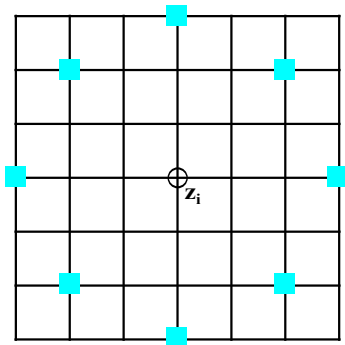
# Modèle de Potts : nouvelle géométrie

$$U_{\text{regional}}(\xi_i, \xi_{\nu_{1, \dots, M}(i)}) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M U_m(\xi_i, \xi_{\nu_m(i)})$$



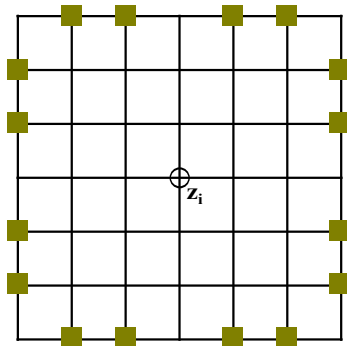
# Modèle de Potts : nouvelle géométrie

$$U_{\text{regional}}(\xi_i, \xi_{\nu_1, \dots, M(i)}) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M U_m(\xi_i, \xi_{\nu_m(i)})$$



# Modèle de Potts : nouvelle géométrie

$$U_{\text{regional}}(\xi_i, \xi_{\nu_{1, \dots, M}(i)}) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M U_m(\xi_i, \xi_{\nu_m(i)})$$





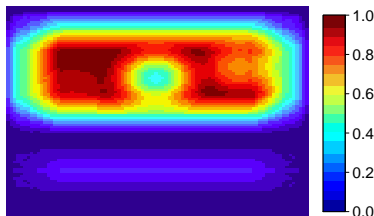
# Modèle de Potts : nouvelle géométrie

$$U_{regional}(\xi_i, \xi_{\nu_1, \dots, M(i)}) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M U_m(\xi_i, \xi_{\nu_m(i)})$$

Forme



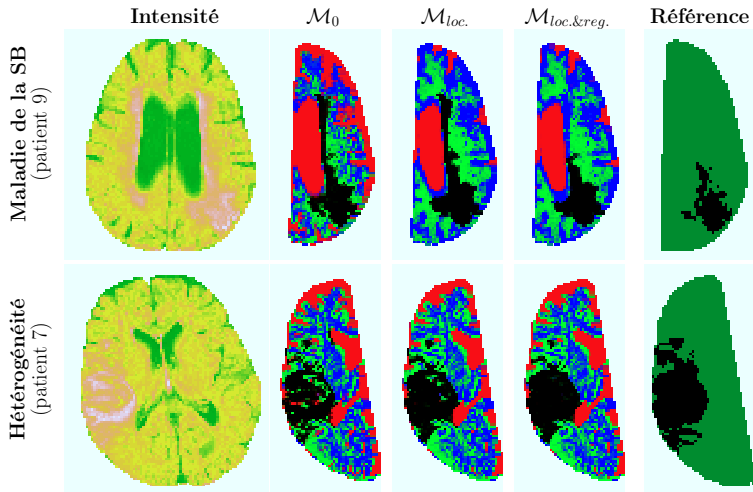
Potentiel régional







# Résultats sur données réelles (OZENNE et al. 2015b)

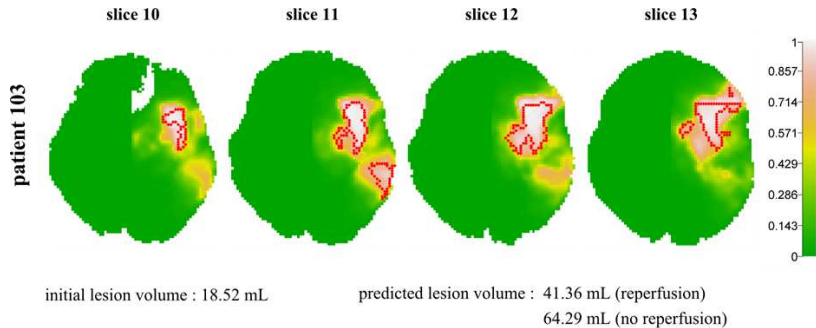


# Limites

- Validation limitée ( $n = 12$  patients, T2 FLAIR)
- Estimation de la méthode difficile :
  - ▷ utilisation d'un algorithme EM : sensible à l'initialisation
  - ▷ approximation du champs moyen
  - ▷ estimation automatique de  $\rho$  biaisée en présence d'artéfacts
- Intégration à terminer dans la librairie MRlaggr



# Affichage



# Conclusion

L'imagerie médicale a connu un essor considérable depuis 20 ans :

➡ exploitation de cette information pour l'AVC

Contributions méthodologiques :

- ▷ outils de gestion et de traitement d'images
- ▷ procédure d'évaluation de modèles prédictifs
- ▷ intégration des variables cliniques dans le modèle prédictif

Applications cliniques :

- ▷ critère d'éligibilité au traitement thrombolytique
- ▷ évaluation précoce des traitements lors d'études observationnelles

# Bibliographie I



BENJAMINI, Y. et al. (2001). « The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency ». In : *The Annals of Statistics* 29.4, p. 1165–1188. URL : [http://www.math.tau.ac.il/~yekutiel/papers/dep\\_annals.pdf](http://www.math.tau.ac.il/~yekutiel/papers/dep_annals.pdf).



BOUTS, M. J. R. J. et al. (2013). « Early identification of potentially salvageable tissue with MRI-based predictive algorithms after experimental ischemic stroke ». In : *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 33.1. URL : <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2013.51>.



HERMITTE, L. et al. (2013). « Very low cerebral blood volume predicts parenchymal hematoma in acute ischemic stroke ». In : *Stroke* 44.8, p. 2318–20. URL : <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001751>.



KABIR, Y. et al. (2007). « Multimodal MRI segmentation of ischemic stroke lesions ». In : *29th Annual International Conference of the IEEE* 1, p. 1595–1598. URL : <http://dx.doi.org/10.1109/IEMBS.2007.4352610>.



## Bibliographie II



ØSTERGAARD, L. C. et al. (2006). « I-know Integration Information from Molecule to Man ». In : *European Commission's Sixth Framework Programme*. URL : [http://vph-portal.eu/documents/10180/35174/I\\_Know\\_factsheet.pdf](http://vph-portal.eu/documents/10180/35174/I_Know_factsheet.pdf).



OZENNE, B. et al. (2015a). « Evaluation of Early Reperfusion Criteria in Acute Ischemic Stroke ». In : *Journal of Neuroimaging*. URL : <http://dx.doi.org/10.1111/jon.12255>.



OZENNE, B. et al. (2015b). « Spatially regularized mixture model for lesion segmentation with application to stroke patients ». In : *Biostatistics (In Press)* 16 (3), p. 580–595. URL : <http://dx.doi.org/10.1093/biostatistics/kxv004>.



OZENNE, B. et al. (2015c). « The precision recall curve overcame the optimism of the receiver operating characteristic curve in rare diseases ». In : *Journal of Clinical Epidemiology* 68 (8), p. 855–859. URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.02.010>.



OZENNE, B. et al. (En révision). « MRIaggr : An R package for multiparametric medical images ». In : *Journal of statistical software*.

# Bibliographie III



OZENNE, B. et al. (Non soumis). « Individualized Quantification of the Benefit from Reperfusion Therapies using Stroke Predictive Models ». In : *Stroke*.



ROSSO, C. et al. (2009). « Prediction of Infarct Growth Based on Apparent Diffusion Coefficients : Penumbra Assessment without Intravenous Contrast Material ». In : *Radiology* 250.1, p. 184–192. URL : <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2493080107>.



SHEN, Q. et al. (2004). « Dynamic Tracking of Acute Ischemic Tissue Fates Using Improved Unsupervised ISODATA Analysis of High-Resolution Quantitative Perfusion and Diffusion Data ». In : *Journal of cerebral blood flow and metabolism* 8.24, p. 887–897. URL : <http://dx.doi.org/10.1097/01.WCB.0000124321.60992.87>.



WU, O. et al. (2006). « Characterizing physiological heterogeneity of infarction risk in acute human ischaemic stroke using MRI ». In : *Brain* 129.9, p. 2384–2393. URL : <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awl183>.



# Perspectives : Du seuillage à l'approche fonctionnelle

## ■ Seuillage :

$$V_{id} = \sum_{i=1}^{n_{id}} p_{i,id} > \text{seuil} \iff V_{id} = \sum_{i=1}^{n_{id}} g(p_{i,id})$$

avec  $g$  fonction de Heavyside

Hypothèses peu réalistes :

- ✗ Impact homogène de la reperfusion sur les tissus à faible risque
  - ➡ cas des reperfusions partielles
- ✗ Existence d'un seuil de risque distinguant nécrosé / sain
  - ➡ volume = cumul des risques





## Perspectives : Du seuillage à l'approche fonctionnelle

- Seuillage :

$$V_{id} = \sum_{i=1}^{n_{id}} p_{i,id} > \text{seuil} \iff V_{id} = \sum_{i=1}^{n_{id}} g(p_{i,id})$$

avec  $g$  fonction de Heavyside

- Approche fonctionnelle : estimation de la fonction  $g$  liant le volume de nécrose aux probabilités prédites

$$V_{id} = \sum_{i=1}^{n_{id}} g(p_{i,id}) + \varepsilon_{id}$$

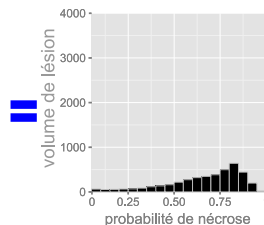
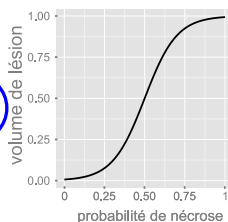
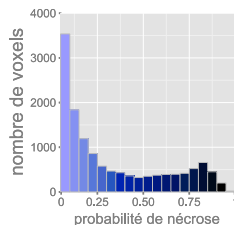
✗ impossible d'estimer une fonction

- ➡ **Hypothèse** : régularité de la fonction  $g$   
nombre fini de classes de risques



# Perspectives : Approche fonctionnelle

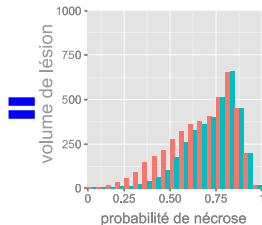
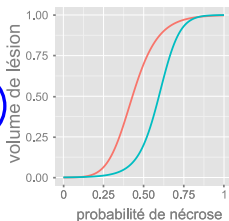
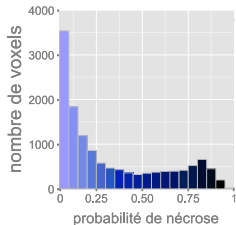
$$V_{id}(p) = \sum_{k=1}^{50} n_{\text{voxels},id}^k g(p^k) + \varepsilon_{id}$$





# Perspectives : Approche fonctionnelle


$$V_{id}(p, \mathcal{X}) = \beta \underbrace{\mathcal{X}_{id}}_{\text{variables cliniques}} + \sum_{k=1}^K n_{\text{voxels},id}^k g(p^k, \mathcal{X}_{id}) + \varepsilon_{id}$$



## Perspectives : Mise en place et application

- Analogue à un modèle GAM pour des fonctions splines
  - ➡ erreur volumique de 7,89 mL ( $p=0,31$  vs. seuillage)
  - ➡ détection d'un faible effet traitement :  $\beta = -0,20$   
( $p=0,43$ )
- À implémenter pour des fonctions avec rupture type Heavyside

# Ressource logiciel

- L'analyse de données IRM nécessite plusieurs étapes de pré-traitement
- Des logiciels spécialisés, très performants mais peu flexibles existent (ex : FreeSurfer)
- Sous , de nombreuses bibliothèques s'intéressent à l'analyse d'image :
  - ▷ lecture, écriture : *oro.dicom*, *oro.nifti*
  - ▷ traitement d'image : *EBImage*
  - ▷ analyse d'une séquence : DWI (*dti*), fMRI (*fmri*)

# Librairie MRlaggr - Motivation

- La mise en place des pré-traitements est difficile :
  - ▷ outils dispersé dans différentes librairies, avec différents formats
  - ▷ outils manquants
- Les formats existants sont peu adapté à la gestion d'images multiparamétriques :
  - ▷ stockage univarié
  - ▷ pas de centralisation possible des résultats d'un même patient

# Librairie MRIaggr - solution proposée

- objet unique agrégeant l'ensemble de l'information patient :
  - ▷ information clinique
  - ▷ information imagerie
  - ▷ résultats du pré-traitement ou de l'analyse

- outils de prétraitements interagissant avec l'objet

```
1 > calcBrainMask(MRIaggr.Pat1,param="T2_GRE_H0",update.object=T)
allocContrast[MRIaggr] : Cartographies "mask" has
                        been successfully allocated
```

- outils de visualisation interagissant avec l'objet

```
1 > multiplot(MRIaggr.Pat1,param="T2_GRE_H0",index1="mask")
```

- interface facilitée avec les fonctions de d'autres bibliothèques

```
1 calcTissueType(MRIaggr.Pat1_red,param="T1_t0",update.object=T)
```

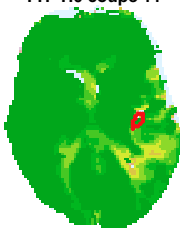


# Reperfusion complète (77 ans, thrombolysé, symptômes-IRM 3h)

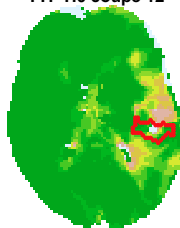
TTP H0 coupe 10



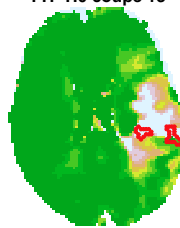
TTP H0 coupe 11



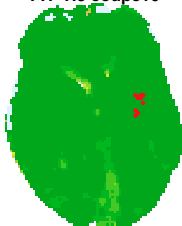
TTP H0 coupe 12



TTP H0 coupe 13



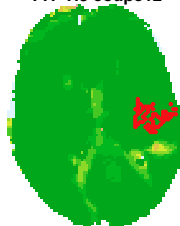
TTP H3 coupe10



TTP H3 coupe11



TTP H3 coupe12



TTP H3 coupe13

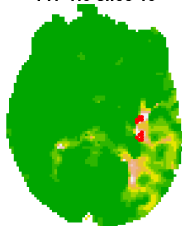




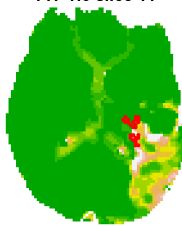


# Reperfusion partielle (56 ans, non thrombolysé, symptômes-IRM 4h)

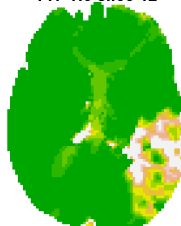
TTP H0 slice 10



TTP H0 slice 11



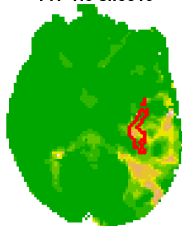
TTP H0 slice 12



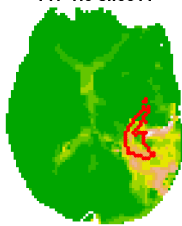
TTP H0 slice 13



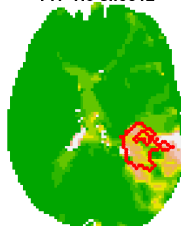
TTP H3 slice10



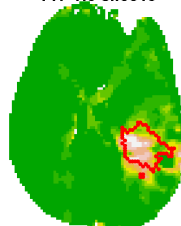
TTP H3 slice11



TTP H3 slice12



TTP H3 slice13



## Variables descriptives de la cohorte

	médiane	min	max
âge	69 ans	30 ans	86 ans
lésion initiale	11 mL	0 mL	175 mL
NIHSS initial	10	1	24
H0	0h49	2h08	6h43
H0-H2	2h50	1h33	4h52
M1	30j	7j	109j
croissance de la lésion*	+13%	-100%	+20%
croissance du handicap*	-75%	-100%	+175%

\*entre H0 et M1.