



# Proposition de thèse de doctorat

## *Détection de changements multipoints en IRM multi-séquences du petit animal*

**Domaine** : traitement d'images médicales

**Responsables du projet** :

Pr. Fabrice Heitz (Laboratoire ICube, équipe « Modèles, Images, Vision », CNRS)

Contact : [fabrice.heitz@unistra.fr](mailto:fabrice.heitz@unistra.fr)

Dr. Jean-Paul Armspach (Laboratoire ICube, équipe « Imagerie Multimodale Intégrative pour la Santé », Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, CNRS)

Contact : [armspach@unistra.fr](mailto:armspach@unistra.fr)

**Encadrantes** :

Dr. Céline Meillier (Laboratoire ICube, équipe « Modèles, Images, Vision », CNRS),

Dr. Laura Harsan (Laboratoire ICube, équipe « Imagerie Multimodale Intégrative pour la Santé », Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, CNRS).

**Mots-clés** : traitement statistique du signal et des images, imagerie médicale multimodale, imagerie cérébrale du petit animal, IRM, séquences temporelles (longitudinales).

**Financement** : contrat doctoral Université de Strasbourg.

**Profil recherché** : Candidat(e) titulaire d'un Master 2 ou d'un diplôme d'Ingénieur, avec un bon niveau en mathématiques appliquées, traitement des images, statistiques et/ou traitement du signal. Une expérience en traitement d'images médicales serait un plus.

**Résumé** : L'imagerie moléculaire in vivo, non invasive, dans des modèles petits animaux (rongeurs) est devenue la passerelle incontournable entre les données in vitro et leur traduction en applications cliniques. Le formidable développement et les progrès technologiques des imageurs, comme la modélisation des pathologies et leur suivi, a facilité le développement de nouveaux médicaments. Parmi les modalités d'imagerie les plus couramment utilisés, l'IRM est reconnue comme une technique d'imagerie indispensable, non invasive et non ionisante, de processus biologiques in vivo à des niveaux différents (moléculaires, structurels, fonctionnels). La possibilité d'obtenir plusieurs images en étude longitudinale (dans le temps) permet d'offrir des informations fiables tout

en réduisant le nombre d'animaux, car chaque animal peut servir comme son propre témoin.

L'étude de la connectivité anatomique et fonctionnelle cérébrale est l'une des problématiques majeures des neurosciences, avec pour objectif une meilleure compréhension de l'organisation et du fonctionnement cérébral, que ce soit chez les individus sains ou pathologiques. La connectivité anatomique est généralement étudiée grâce à des séquences d'IRM de diffusion. La connectivité fonctionnelle est quant à elle généralement étudiée via des séquences d'IRM fonctionnelle (IRMf).

Divers outils mathématiques permettent l'étude des données d'IRM multimodales : le recalage des images ou cartes paramétriques pour l'analyse multiparamétrique, les graphes pour modéliser les réseaux fonctionnels dans le cerveau, l'analyse en composantes indépendantes spatiales (ICA), les modèles de Markov cachés pour modéliser les interactions entre les réseaux fonctionnels, etc. Un grand nombre de ces outils a été proposé pour l'analyse d'images IRM chez l'homme, une partie de ces outils doit être adaptée à l'IRM chez le petit animal et de nouveaux outils statistiques doivent être développés dans le cadre de la thèse proposée. On s'intéressera en particulier aux approches par tests multiples pour la détection de changements multipoints en IRM multi-séquences.

**Les objectifs de cette thèse sont :**

- le développement de nouvelles approches statistiques de traitement d'images d'IRM pour la détection de changements (tests multiples pour prendre en compte l'aspect multimodale des données traitées, apprentissage, etc),
- le développement et l'implémentation d'outils d'analyse de données IRM multipoints (temporelles) et multi-modales (diffusion, anatomique et fonctionnelle),
- la mise à disposition de ces outils pour la communauté scientifique (locale : au niveau de la plate-forme Imagines (IRM 7T du petit animal) et des équipes du laboratoire ICube, et internationale).

Dans le cadre du sujet de thèse proposé, des données IRM multipoints et multimodales sont d'ores et déjà disponibles, d'autres pourront être acquises afin de tester les méthodes proposées. A noter également que le travail sur les IRM petit animal présente l'avantage de fournir si besoin des vérités terrains pour la validation des méthodes (analyse histopathologique et tests de comportements).

**Applications :** Les méthodes décrites seront appliquées pour étudier la dynamique des réseaux cérébraux par Imagerie de Résonance Magnétique (IRM) chez des modèles murins de i) maladies neurodégénératives ou ii) maladies neuropsychiatriques.

Des données IRM multi-point sont disponibles pour rechercher les changements morphologiques et de connectivités structurelle et fonctionnelle liés à la neurodégénérescence progressive dans des modèles d'Alzheimer (i.e : souris transgéniques THY-Tau22 – modèle de taupathie) (collaboration avec Dr. L. Boutiller, LNCA, UMR 7364).

Nos projets d'IRM précliniques concernant les maladies neuropsychiatriques visent principalement l'étude de la dépression, dans deux modèles actuellement imagés par IRM multimodale multipoint : un modèle de dépression induite par la douleur neuropathique chronique et un modèle de dépression induite par la stimulation optogénétique des neurones pyramidaux du cortex cingulaire antérieur (collaboration avec Dr. Ipek Yalcin,

INCI, UPR 3212). En effet, la douleur chronique est un facteur déterminant dans l'apparition de la dépression, la pathologie mentale la plus fréquente. Environ 50% des patients présentent cette co-morbidité. Malgré les évidences cliniques, les mécanismes sous-jacents à cette co-morbidité restent encore inconnus. Nous testons dans nos modèles l'hypothèse que des modifications de la connectivité cérébrale et de la neuroplasticité du cortex cingulaire antérieur (CCA), sous-tendent la dépression induite par la douleur chronique.

Les outils statistiques et de traitement d'image développés dans le cadre de cette thèse seront donc essentiels pour la cartographie détaillée de l'architecture des réseaux neuronaux et un suivi dans le temps des modifications de cette architecture. Les biomarqueurs d'imagerie identifiés seront davantage co-intégrés avec des mesures comportementales, électrophysiologiques, histopathologiques et de biologie moléculaire pour fournir une image complète des événements cellulaires et moléculaires déclenchant l'altération morphologique ou le remodelage des voies de connectivité structurelle et fonctionnelle.

Sonder les réseaux et le fonctionnement du cerveau chez la souris, le modèle le plus largement utilisé dans les neurosciences expérimentales, sera crucial pour la recherche translationnelle, comblant ainsi le fossé entre les investigations précliniques et cliniques.

## **Publications de l'équipe en relation avec le projet**

Hübner N, Mechling AE, Lee HL, Reisert M, Bienert T, Hennig J, von Elverfeldt D, Harsan LA. The connectomics of brain demyelination: Functional and structural patterns in the cuprizone mouse model. *Neuroimage*. 2016 Nov 11;146:1-18.

Mechling AE, Arefin T, Lee HL, Bienert T, Reisert M, Ben Hamida S, Darcq E, Ehrlich A, Gaveriaux-Ruff C, Parent MJ, Rosa-Neto P, Hennig J, von Elverfeldt D, Kieffer BL, Harsan LA. Deletion of the mu opioid receptor gene in mice reshapes the reward-aversion connectome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Oct 11;113(41):11603-11608.

AE Mechling, N Hübner, HL Lee, J Hennig, D von Elverfeldt and LA Harsan. Fine-grained Mapping of Mouse Brain Functional Connectivity with Resting-state fMRI, *NeuroImage*, 2014 Aug 1;96:203-15.

A Parlog, LA Harsan, M Zagrebelsky, M Weller, D von Elverfeldt, C Mawrin, M Korte, IR Dunay; Chronic murine toxoplasmosis is defined by subtle changes in the neuronal connectivity. *Dis Model Mech*. 2014 Apr;7(4):459-69.

LA Harsan, C David, M Reisert, J Hennig, D von Elverfeldt and J Staiger, "Mapping remodeling of thalamocortical projections in the living reeler mutant brain with diffusion tractography" –*Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 May 7;110(19):E1797-806.

LA Harsan, D Paul, S Schnell, B Kreher, J Hennig, J Staiger, D von Elverfeldt. In Vivo Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging and Fiber Tracking of the Mouse Brain. –*NMR in Biomedicine*, 2010 Aug;23(7):884-96.

LA Harsan, J Steibel, A Zaremba, A Agin, R Sapin, P Poulet, B Guignard, N Parizel, D Grucker, N Boehm, RH Miller, MS Ghandour. Recovery from Chronic Demyelination by Thyroid Hormone

- Therapy: Myelinogenesis Induction and Assessment by DT-MRI. *Journal of Neuroscience*. 2008 Dec 24;28(52):14189-201. *Highlight of the issue in the Section Neurobiology of Disease*.
- LA Harsan, P Poulet, B Guignard, J Steibel, N Parizel, PL de Sousa, N Boehm, D Grucker, MS Ghandour. Brain dysmyelination and recovery assessment by non-invasive in vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience Research* 2006, 83: 392-402.
- LA Harsan, P Poulet, B Guignard, N Parizel, RP Skoff, MS Ghandour. Astrocytic Hypertrophy in Dysmyelination Influences the Diffusion Anisotropy of White Matter. *J Neurosci Res*. 2007 Apr;85(5):935-44
- A. Bouchon, V. Noblet, F. Heitz, J. Lamy, F. Blanc, J-P. Armpach, *Which is the most appropriate strategy for conducting multivariate voxel-based group studies on diffusion tensors ?*, *NeuroImage*, Elsevier ( IF : 5.463, SNIP : 1.747, SJR : 4.464 ), pages 99-112, Volume 142, novembre 2016.
- M. Sourty, L. Thoraval, D. Roquet, J-P. Armpach, J. Foucher, F. Blanc, *Identifying dynamic functional connectivity changes in dementia with Lewy bodies based on product hidden Markov models*, *Frontiers in Computational Neuroscience*, Frontiers Research Foundation ( IF : 2.653, SNIP : 0.803, SJR : 1.355 ), page 60, Volume 10, juin 2016
- M. Sourty, L. Thoraval, J-P. Armpach, J. Foucher. *Product Hidden Markov Models for Subject-Based Dynamic Functional Connectivity Analysis of the Resting-State Brain*, dans ISBI, Prague, Czech Republic, avril 2016.
- M. Sourty, L. Thoraval, D. Roquet, J-P. Armpach, J. Foucher. *Des réseaux non-correlés révélés par la connectivité fonctionnelle dynamique en IRM fonctionnelle de repos*, dans 2ème congrès de la SFRMBM, Grenoble, France, mars 2015.
- M. Sourty, L. Thoraval, D. Roquet, J-P. Armpach, J. Foucher. *Towards an Automated Selection of Spontaneous co-Activity Maps in Functional Magnetic Resonance Imaging*, dans SPIE Medical Imaging, Orlando, United States, février 2015.
- A. Bouchon, V. Noblet, F. Heitz, J. Lamy, F. Blanc, J.-P. Armpach, *General linear models for group studies in diffusion tensor imaging*, *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*, ISBI, Pékin, Chine, April 2014.
- S. Sharma, F. Rousseau, F. Heitz, L. Rumbach, J. Armpach. *On the estimation and correction of bias in local atrophy estimations using example atrophy simulations*, *Computerized Medical Imaging and Graphics*, Elsevier (FI : 1.496, SNIP : 1.534, SJR : 0.678), Vol. 37(7-8):538--551, December 2013.
- A. Grigis, V. Noblet, F. Blanc, F. Heitz, J. de Seze, S. Kremer, J.-P. Armpach. *Longitudinal Change Detection: Inference on the Diffusion Tensor Along White Matter Pathways*, *Medical Image Analysis*, April 2013.
- A. Grigis, V. Noblet, F. Heitz, F. Blanc, J. de Seze, S. Kremer, L. Rumbach, J.-P. Armpach. *Longitudinal Change Detection in Diffusion MRI using Multivariate Statistical Testing on Tensors*, *NeuroImage*, May 2012
- V. Noblet, C. Heinrich, F. Heitz, J.-P. Armpach. *An efficient incremental strategy for constrained groupwise registration based on symmetric pairwise registration*, *Pattern Recognition Letters*, February 2012.
- H. Boisgontier, V. Noblet, F. Heitz, L. Rumbach, J.-P. Armpach. *Generalized likelihood ratio tests for change detection in diffusion tensor images : Application to multiple sclerosis*, *Medical Image*

Analysis, January 2012.

S. Sharma, V. Noblet, F. Rousseau, F. Heitz, L. Rumbach, J.-P. Armspach. Evaluation of Brain Atrophy Estimation Algorithms using Simulated Ground-Truth Data, *Medical Image Analysis*, June 2010.

M. Brucher, C. Heinrich, F. Heitz, J.-P. Armspach. A Metric Multidimensional Scaling-Based Nonlinear Manifold Learning Approach for Unsupervised Data Reduction, *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, March 2008.

V. Noblet, C. Heinrich, F. Heitz, J.-P. Armspach. Retrospective evaluation of a topology preserving non-rigid registration method, *Medical Image Analysis*, June 2006.

V. Noblet, C. Heinrich, F. Heitz, J.-P. Armspach. 3-D deformable image registration: a topology preservation scheme based on hierarchical deformation models and interval analysis optimization, *IEEE Transactions on Image Processing*, May 2005.

T. Vik, F. Heitz, I.-J. Namer, J.-P. Armspach. On the modeling, construction and evaluation of a probabilistic atlas of brain perfusion, *NeuroImage*, 2005.