

Biomarqueurs d'imagerie dans les pathologies cérébrales

Christian BARILLOT, *Directeur de Recherche CNRS*
Visages U746 INSERM/INRIA, IRISA, Rennes

Qu'est-ce qu'un Biomarqueur?

Les biomarqueurs sont des mesures servant d'indicateurs pour les processus biologiques normaux, anormaux, leurs évolutions. Ils servent encore à caractériser la réponse pharmacologique à un traitement*.

* Biomarkers definitions working group (2001) - <http://www.biomarkersconsortium.org>

Qu'est-ce qu'un Biomarqueur?

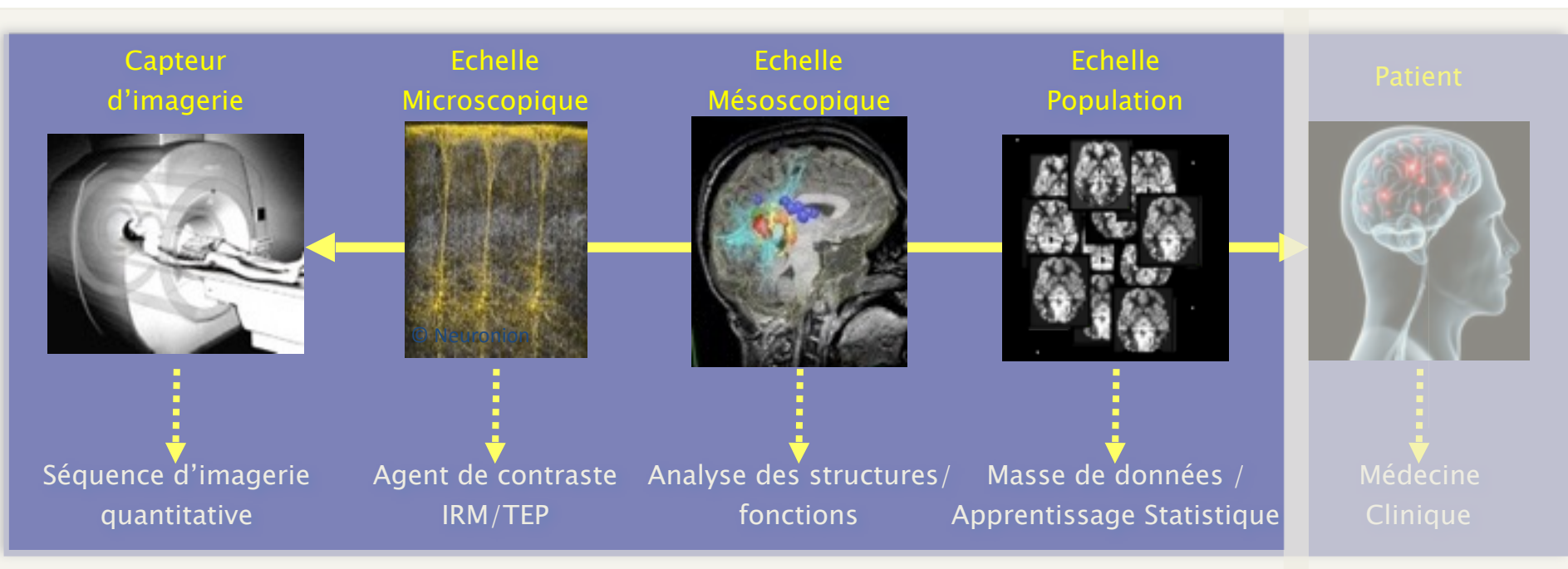
- 3 grandes familles de biomarqueurs*:
 1. Paramètres biochimiques ou histologiques sur prélèvements tissulaires
 2. Paramètres biochimiques ou cellulaires sur prélèvements de liquides
 3. Paramètres anatomiques, fonctionnels, cellulaires ou moléculaires détectés par l'imagerie

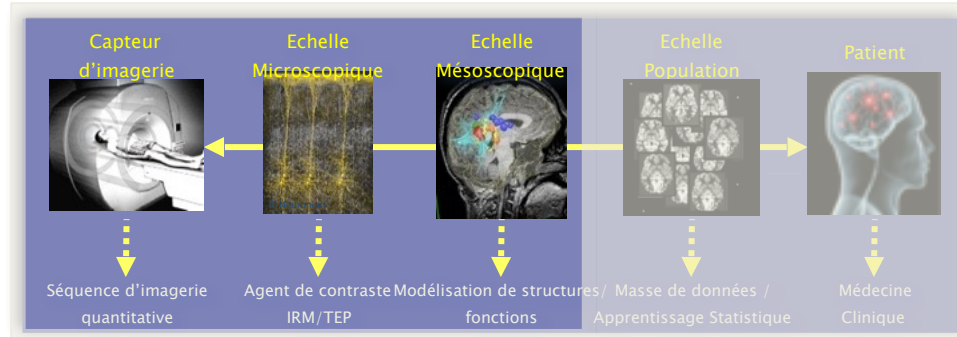
*European Society of Radiology - White paper on imaging biomarkers (2010)

Les biomarqueurs d'imagerie: une autre façon d'utiliser l'image

- Les biomarqueurs d'imagerie servent à:
 - Détecter la pathologie
 - Prédire le degré de risque
 - Classifier la gravité et l'étendue de la maladie
 - Evaluer la réponse au traitement
- Les biomarqueurs d'imagerie doivent être:
 - Quantitatifs
 - Précis
 - Reproductibles
 - Stables temporellement

Les biomarqueurs d'imagerie: du labo d'imagerie au lit du patient



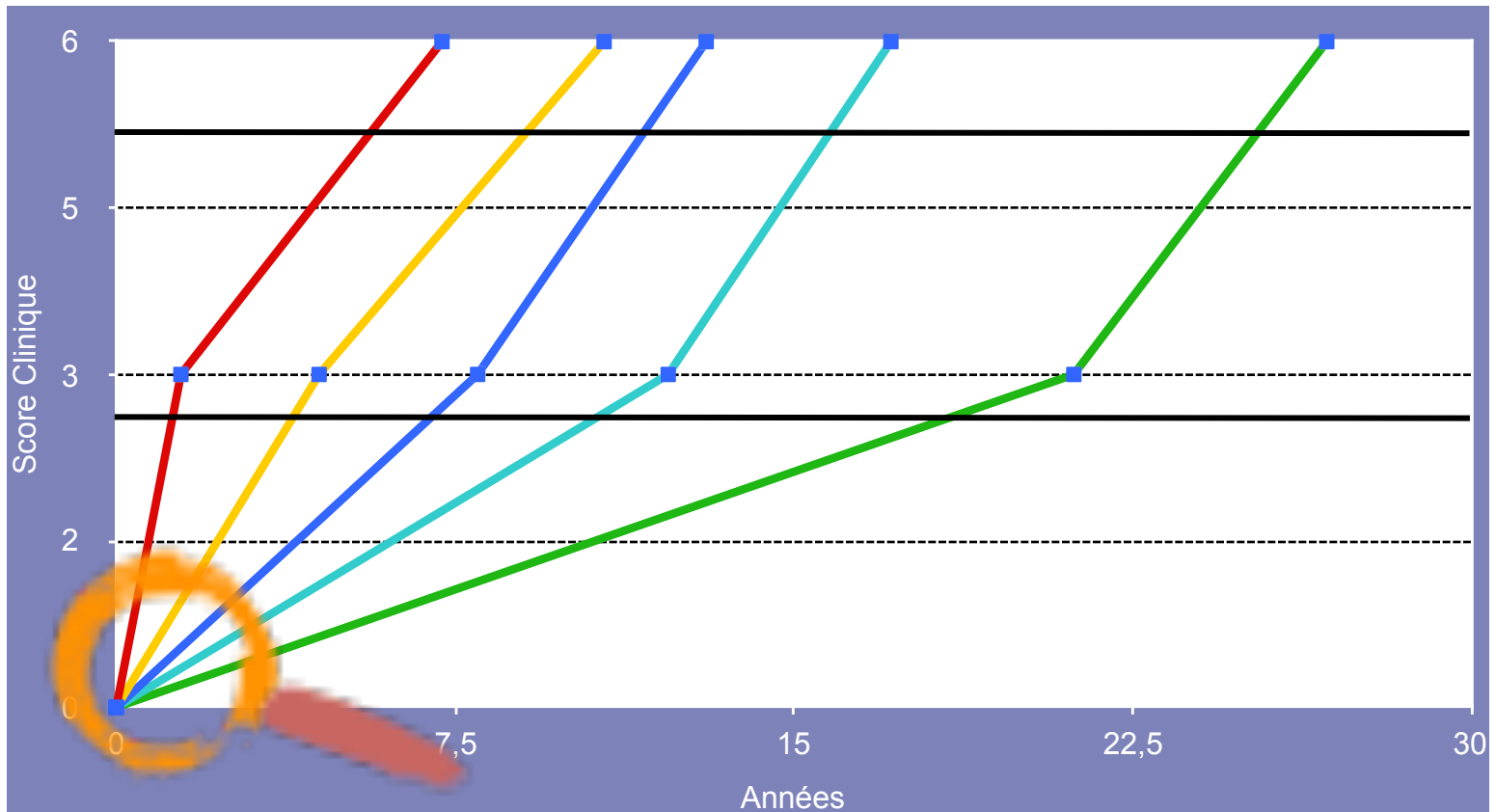


Focus N°1

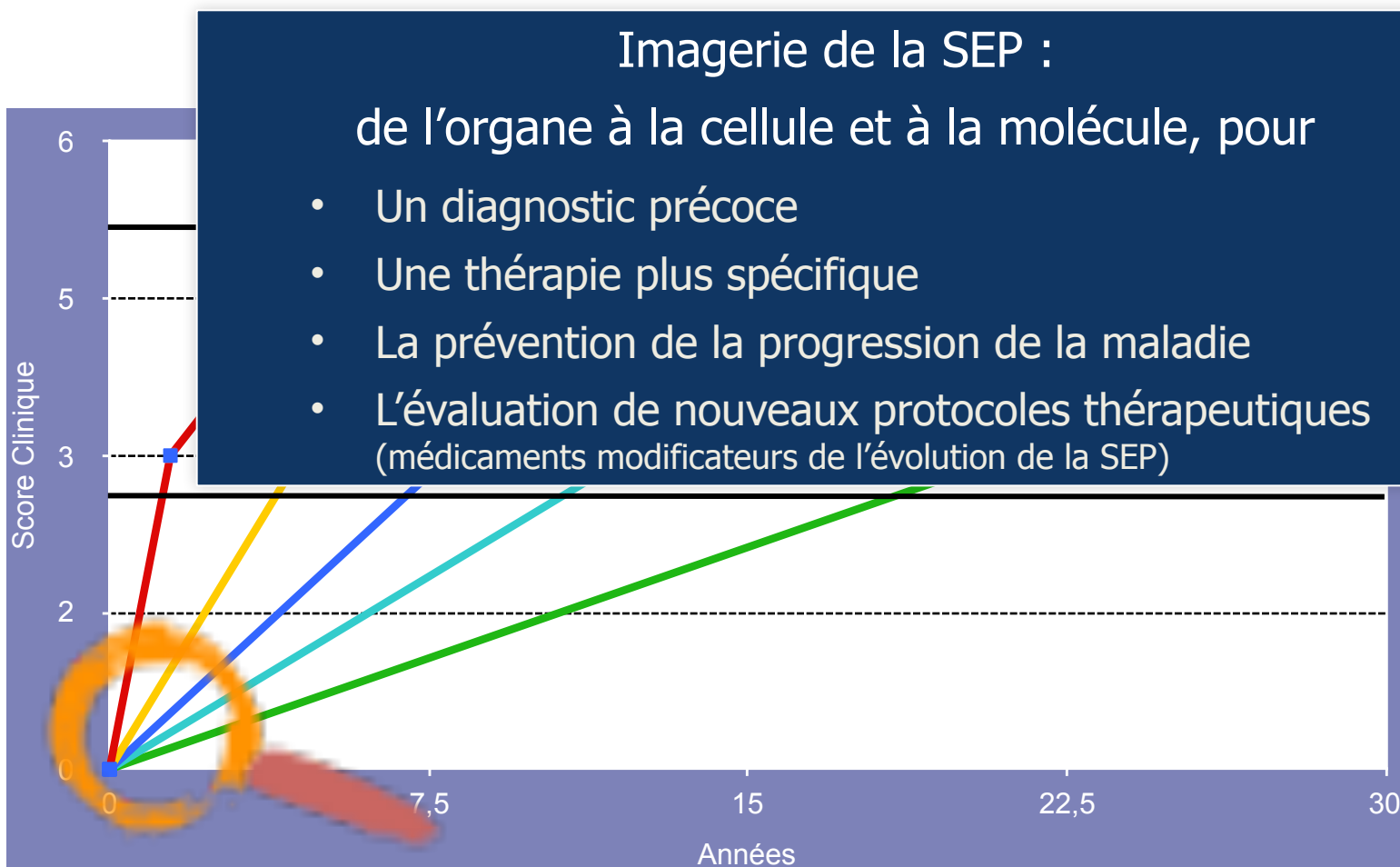
Biomarqueurs d'imagerie et Sclérose en Plaques

- 3 grandes familles de biomarqueurs:
 1. Paramètres biochimiques ou histologiques sur prélèvements tissulaires
 2. Paramètres biochimiques ou cellulaires sur prélèvements de liquides
 3. Paramètres anatomiques, fonctionnels, cellulaires ou moléculaires détectés par l'imagerie

Evolution Naturelle de la Sclérose en Plaques

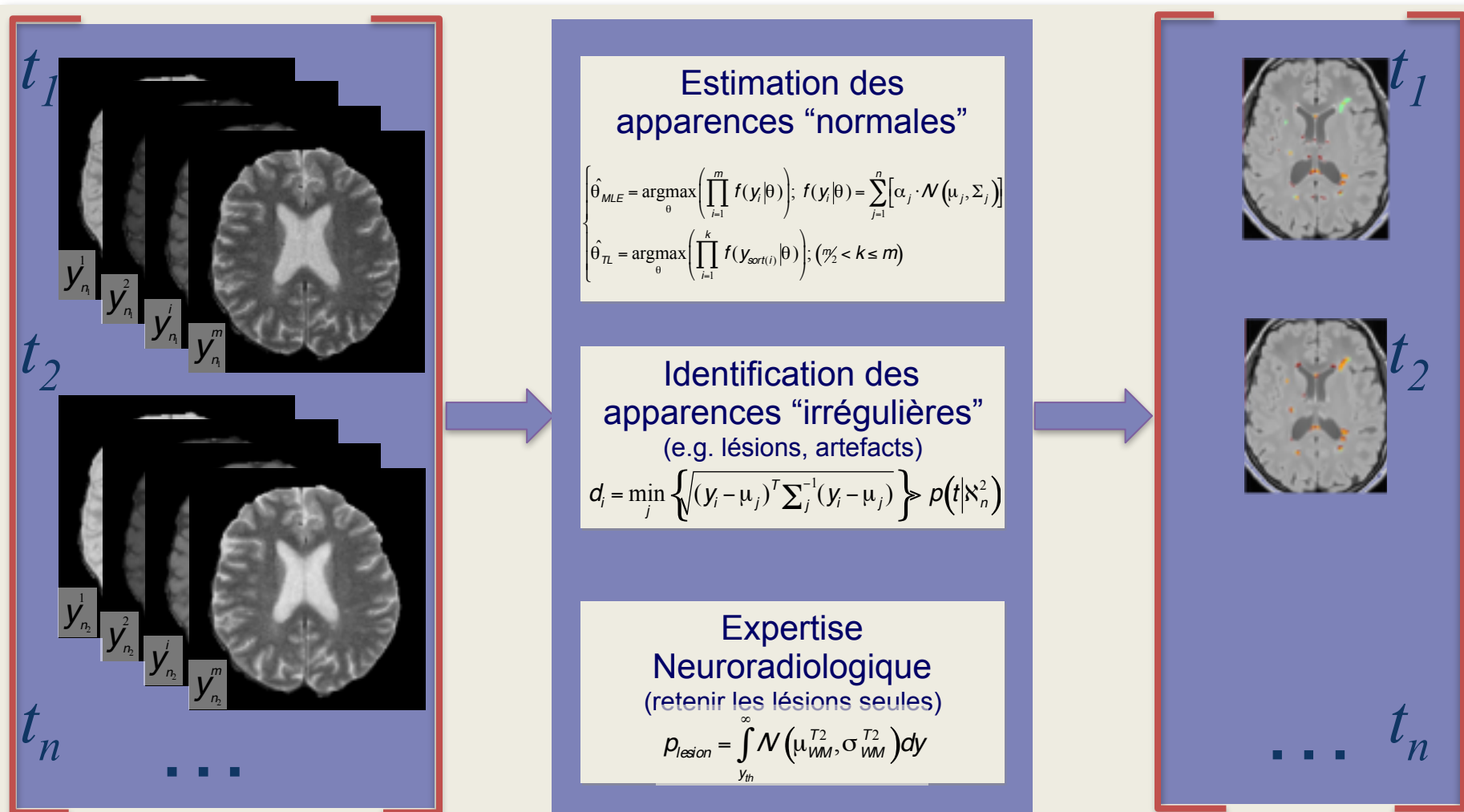


Evolution Naturelle de la Sclérose en Plaques



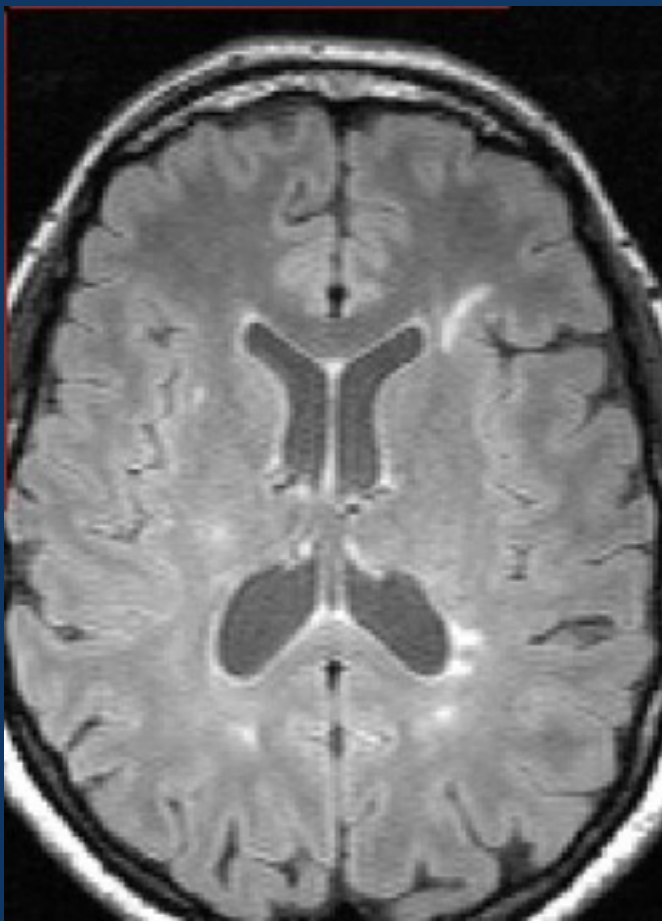
Imagerie de la Sclérose en Plaques

Etat de l'art: les lésions comme marqueurs de l'évolution

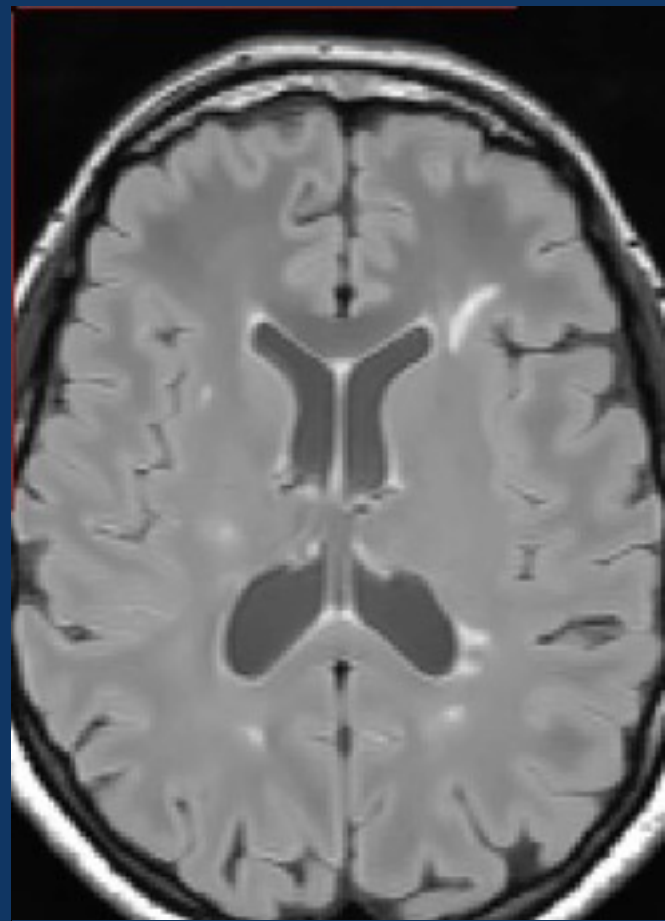


Imagerie de la Sclérose en Plaques:

Calcul de la « charge » en lésions



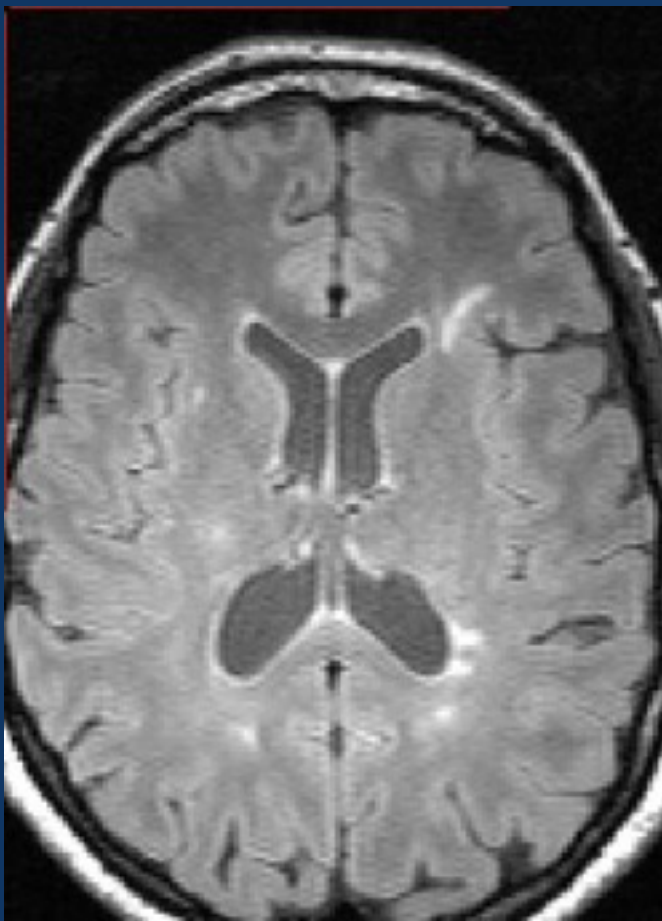
Avant



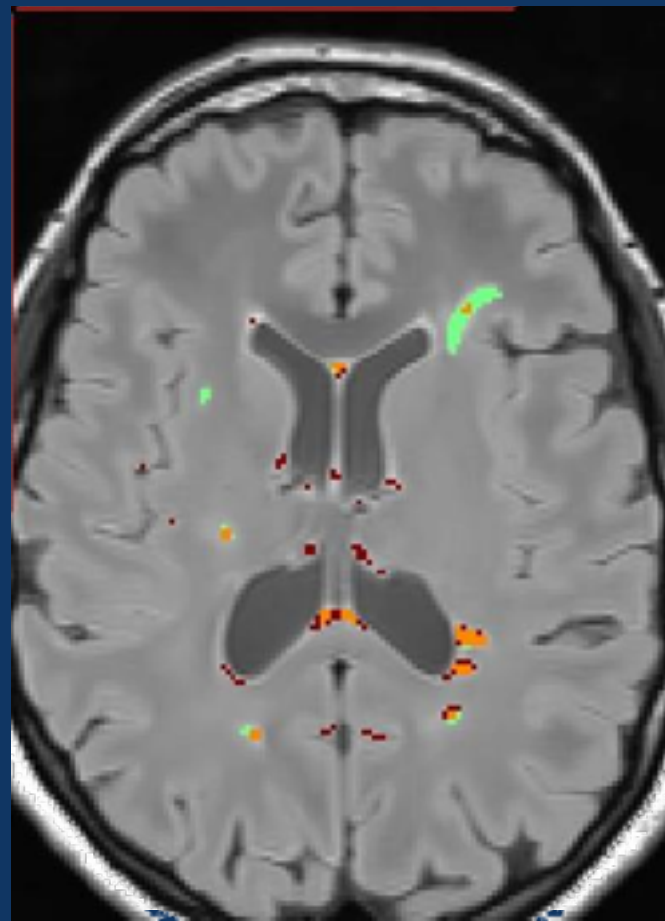
Prétraitements

Imagerie de la Sclérose en Plaques:

Calcul de la « charge » en lésions



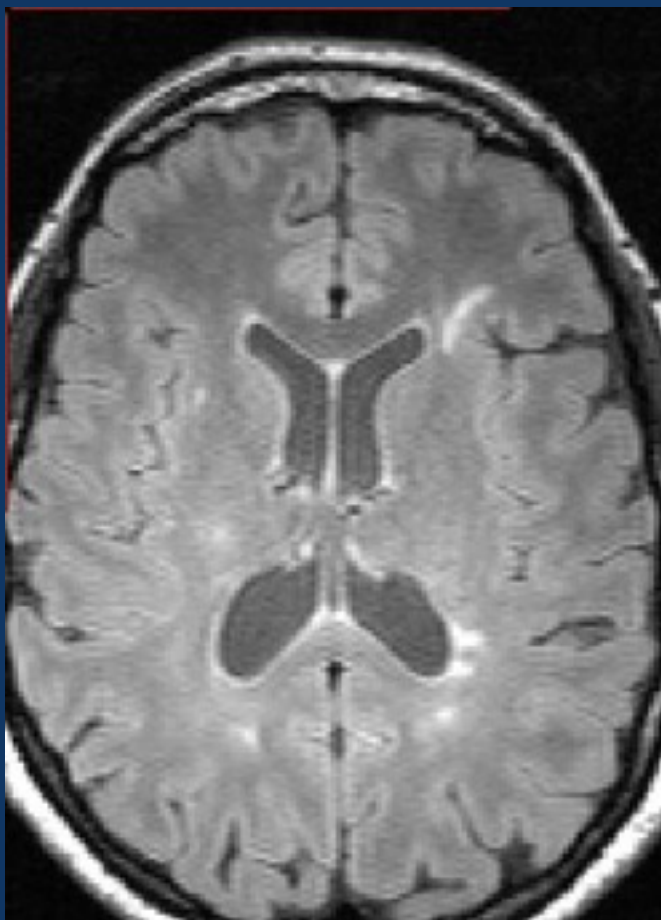
Avant



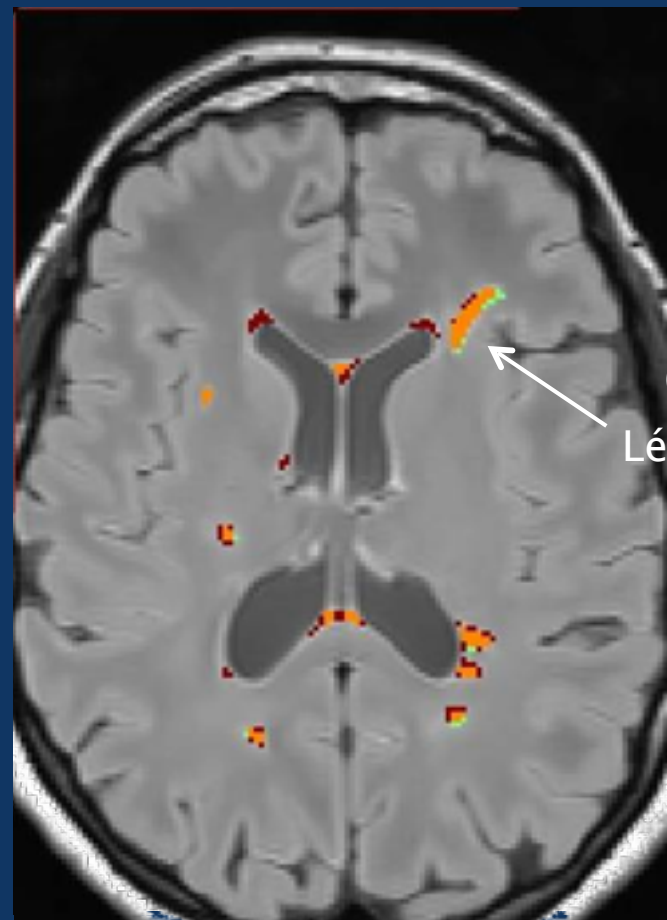
Après MLE

Imagerie de la Sclérose en Plaques:

Calcul de la « charge » en lésions



Avant

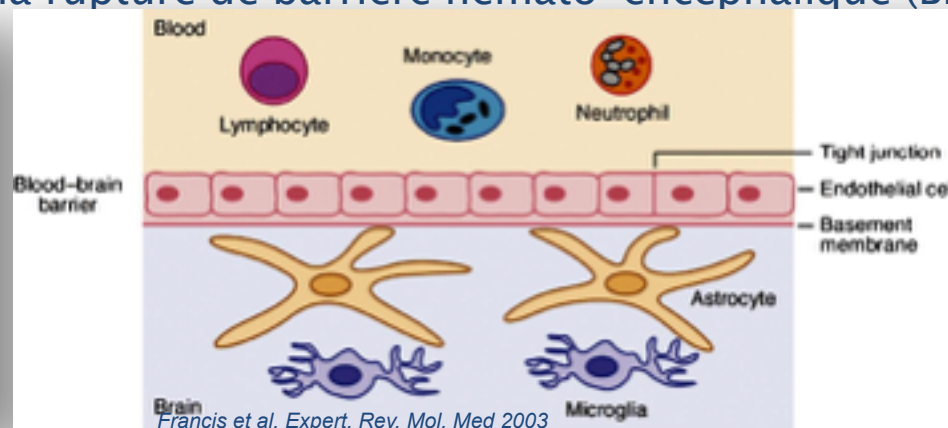
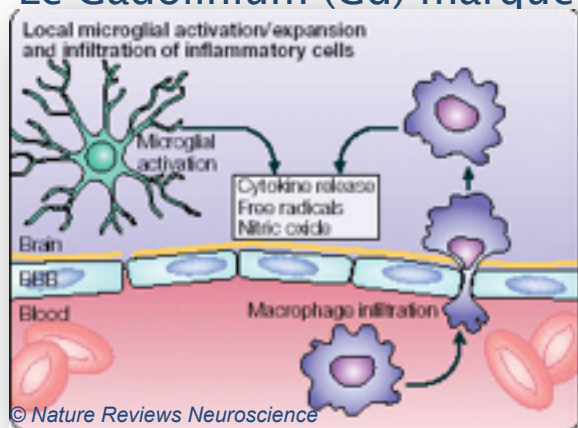


Charge
Lésionnelle
(TLL)

Final

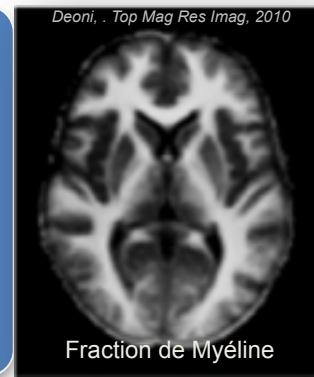
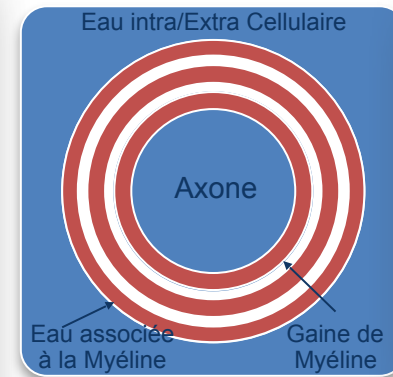
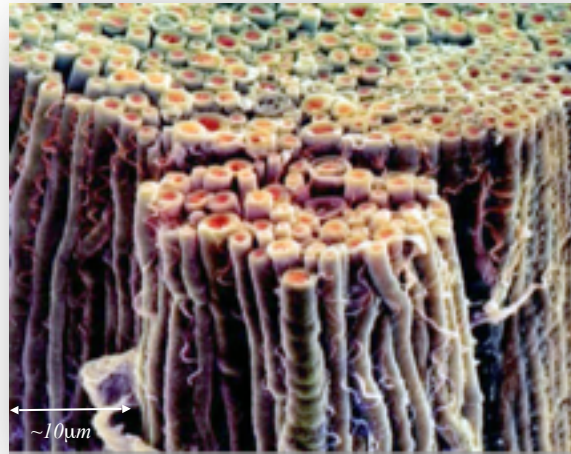
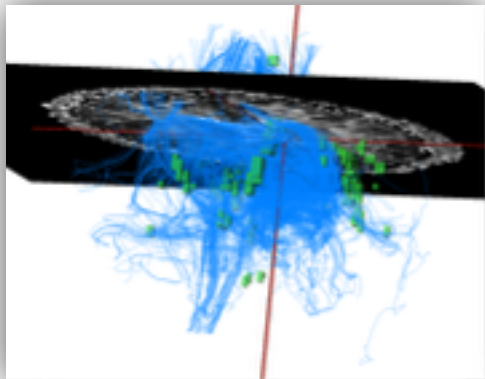
Imagerie de la Sclérose en Plaques: Changer de Paradigme

- Etudier la maladie dès les premiers instants:
 - Patients souffrant de syndromes cliniquement isolés (SCI).
- En neuropathologie, l'inflammation associée aux macrophages péri vasculaires et à la microglie activée, anticipe la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BBB)
- L'étude des dépôts précoces de macrophages doit permettre une meilleure compréhension de la maladie et de son évolution.
- En IRM
 - Les nano particules d'oxyde de fer (agent de contraste USPIO) marquent l'activité macrophagique
 - Le Gadolinium (Gd) marque la rupture de barrière hémato-encéphalique (BBB)

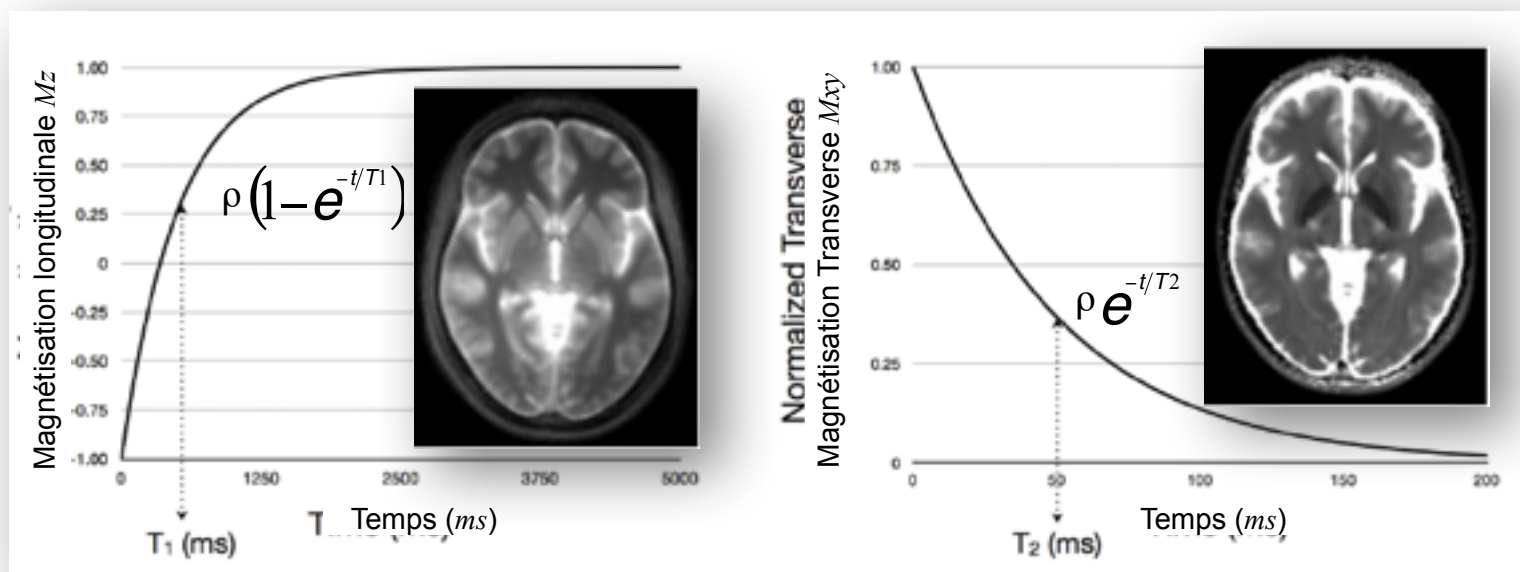


Imagerie de la Sclérose en Plaques: Changer de Paradigme

- Etude USPIO-6 (PI G. Edan, ARSEP)
- 35 patients SCI (*dès les premiers symptômes*)
- Suivi de l'imagerie IRM sur 3 ans
 - IRM conventionnelle (diagnostic, lésions, atrophie, ...)
 - Imagerie de l'inflammation: USPIO et Gd
 - Imagerie quantitative → caractérisation de la microstructure neuronale



- L'IRM de relaxométrie fournit une « empreinte digitale » de la microstructure cérébrale (*Ma et al. Nature 2013*)

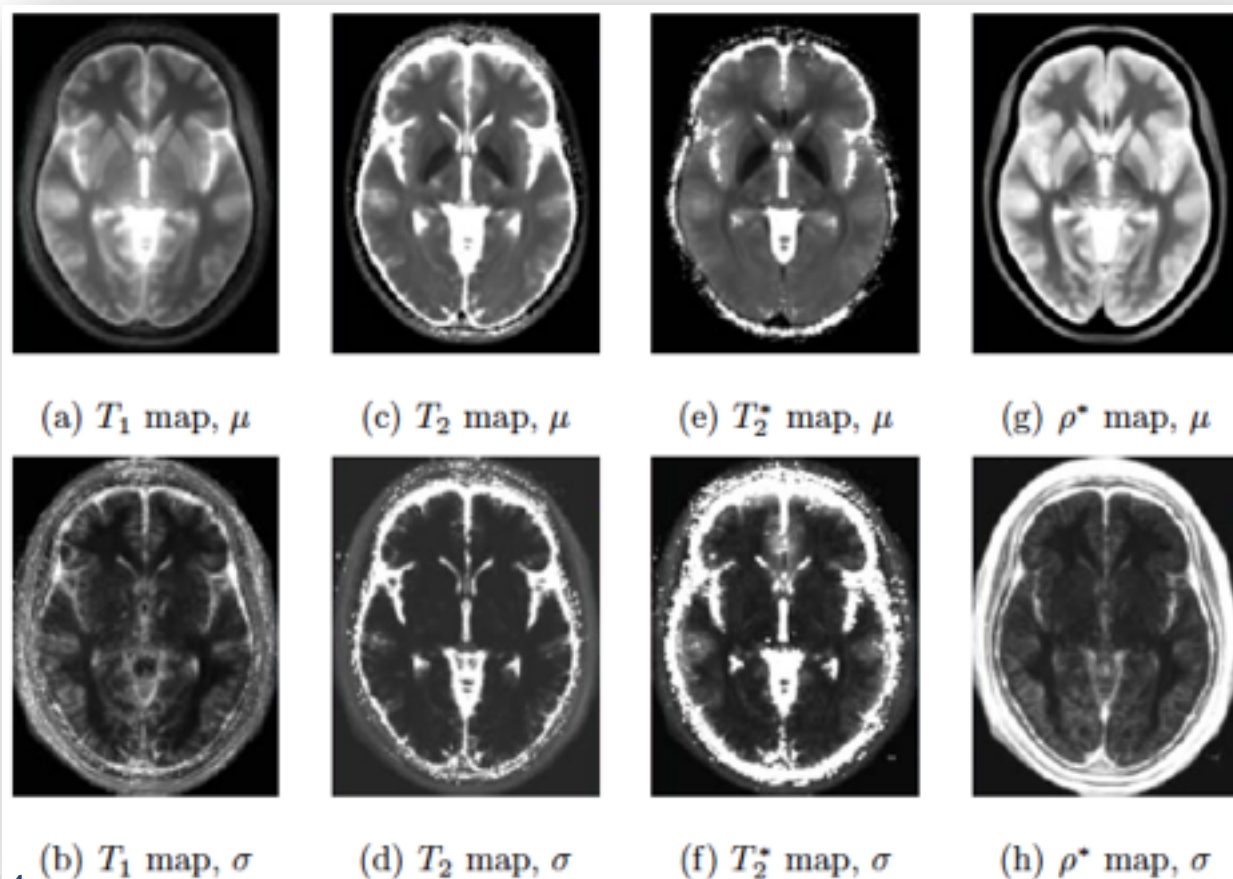


Objective function

$$\arg \min_{(T_1, T_2, M_0, B_1, k)} = \int_V \|I(T_1, T_2, M_0, B_1, k)\|^2 dv + \lambda \int_V \|\nabla B_1\|^2 dv$$

Relaxation longitudinale (points to T_1)
 Relaxation transverse (points to T_2)
 Densité de proton (points to M_0)
 Inhomogénéité du champs (points to B_1)

- L'IRM de relaxométrie fournit une « empreinte digitale » de la microstructure cérébrale (*Ma et al. Nature 2013*)

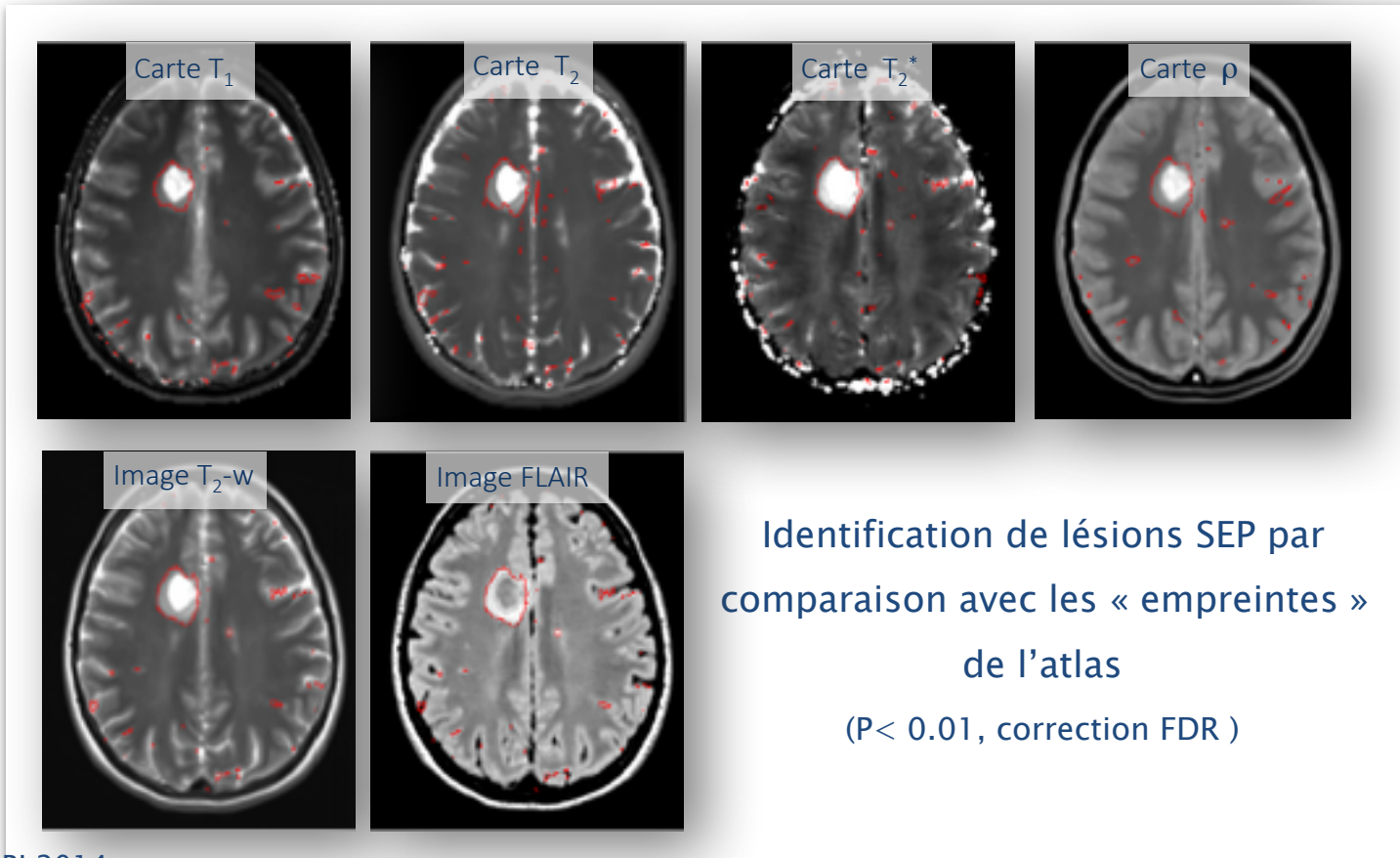


- L'IRM de relaxométrie fournit une « empreinte digitale » de la microstructure cérébrale (*Ma et al. Nature 2013*)

Brain region across 20 subjects	T_1 (ms)			T_2 (ms)			T_2^* (ms)		
	(μ , σ)	CV		(μ , σ)	CV		(μ , σ)	CV	
Cerebral White Matter	(1134.3, 232.5)	0.20		(84.7, 7.6)	0.09		(49.1, 5.2)	0.11	
Cerebral Cortex	(1959.2, 599.1)	0.31		(101.3, 15.1)	0.15		(57.3, 17.6)	0.31	
Cerebellum White Matter	(1611.5, 242.9)	0.15		(85.6, 8.9)	0.10		(49.0, 6.6)	0.13	
Cerebellum Cortex	(1957.3, 575.9)	0.29		(95.4, 10.8)	0.11		(57.0, 11.3)	0.20	
Thalamus	(2100.8, 368.2)	0.18		(78.9, 5.5)	0.07		(49.9, 5.4)	0.11	
Caudate	(2004.1, 254.4)	0.13		(79.7, 5.9)	0.07		(51.0, 5.2)	0.10	
Putamen	(1966.6, 224.6)	0.11		(74.5, 6.3)	0.08		(44.6, 6.1)	0.14	
Pallidum	(1666.2, 199.1)	0.12		(61.2, 6.7)	0.11		(28.2, 4.3)	0.15	
Hippocampus	(2911.4, 517.3)	0.18		(102.9, 10.3)	0.10		(66.0, 14.9)	0.23	
Amygdala	(2819.1, 426.3)	0.15		(96.2, 6.6)	0.07		(70.0, 18.9)	0.27	
Accumbens area	(2514.5, 375.9)	0.15		(96.1, 4.7)	0.05		(47.0, 18.0)	0.38	
Brain Stem	(1959.8, 399.9)	0.20		(90.8, 10.1)	0.11		(53.0, 9.4)	0.18	
Ventral Diencephalon	(1914.1, 296.2)	0.15		(80.7, 15.4)	0.19		(41.9, 10.1)	0.24	
Corpus Callosum Posterior	(1434.8, 161.6)	0.11		(87.4, 10.1)	0.12		(43.9, 4.2)	0.10	
Corpus Callosum Mid Posterior	(1557.7, 288.5)	0.19		(120.8, 35.4)	0.29		(50.3, 6.4)	0.13	
Corpus Callosum Central	(1366.4, 211.0)	0.15		(102.4, 15.7)	0.15		(47.7, 5.8)	0.12	
Corpus Callosum Mid Anterior	(1271.2, 180.5)	0.14		(89.0, 13.0)	0.15		(44.4, 7.1)	0.16	
Corpus Callosum Anterior	(1156.7, 155.4)	0.13		(77.9, 10.3)	0.13		(43.6, 8.4)	0.19	
Choroid Plexus	(3919.3, 571.5)	0.15		(299.3, 124.7)	0.42		(99.6, 59.7)	0.60	
P value of the paired t-test	0.4730	—	0.0000	0.3433	—	0.0301	0.1526	—	0.0002
P value of the left-tailed t-test	—	—	0.0000	—	—	0.0150	—	—	0.0001

IRM quantitative dans la SEP

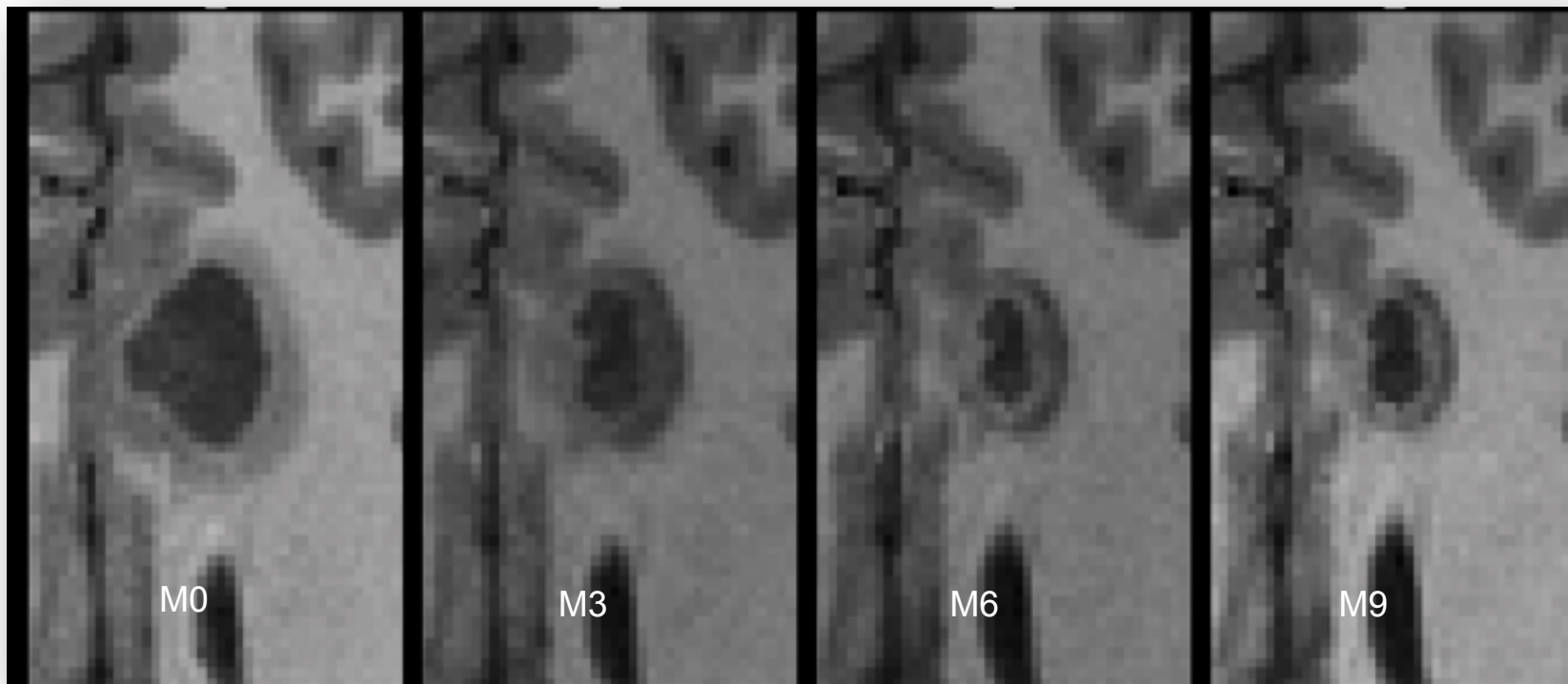
- L'IRM de relaxométrie fournit une « empreinte digitale » de la microstructure cérébrale (*Ma et al. Nature 2013*)
- Elle permet la création de modèles de population (Atlas)



Imagerie de l'inflammation dans la SEP

Analyse longitudinale de l'inflammation

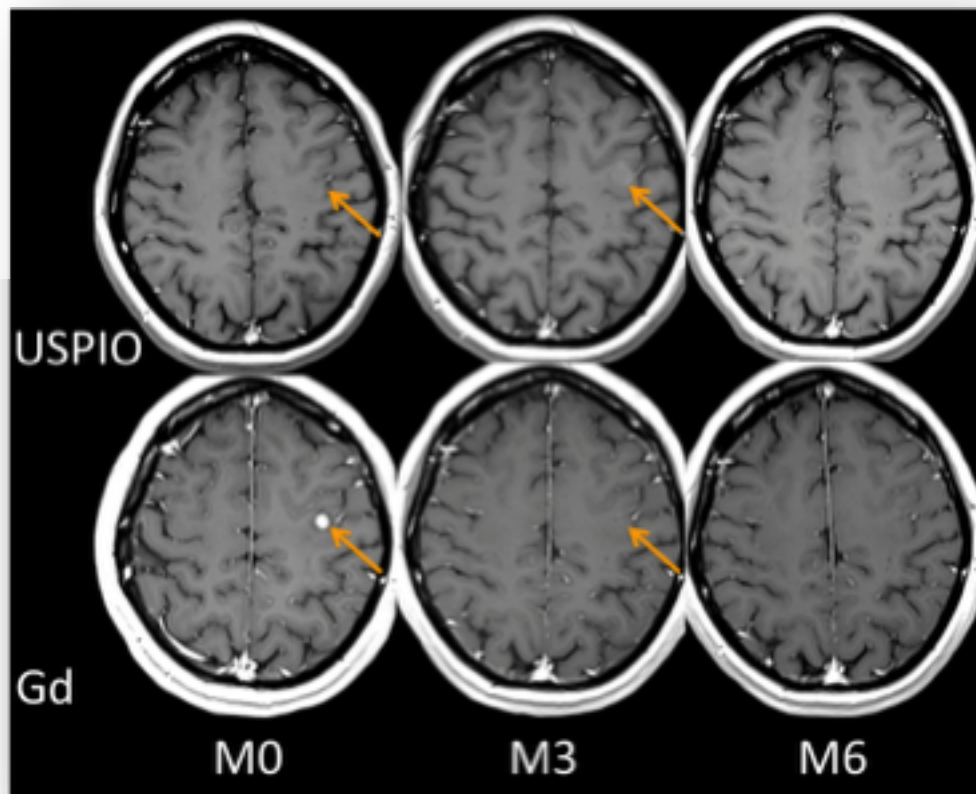
- Analyse longitudinale des lésions inflammatoires (USPIO + Gd)



Imagerie de l'inflammation dans la SEP

Analyse longitudinale de l'inflammation

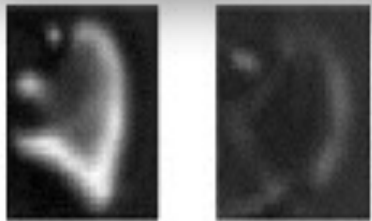
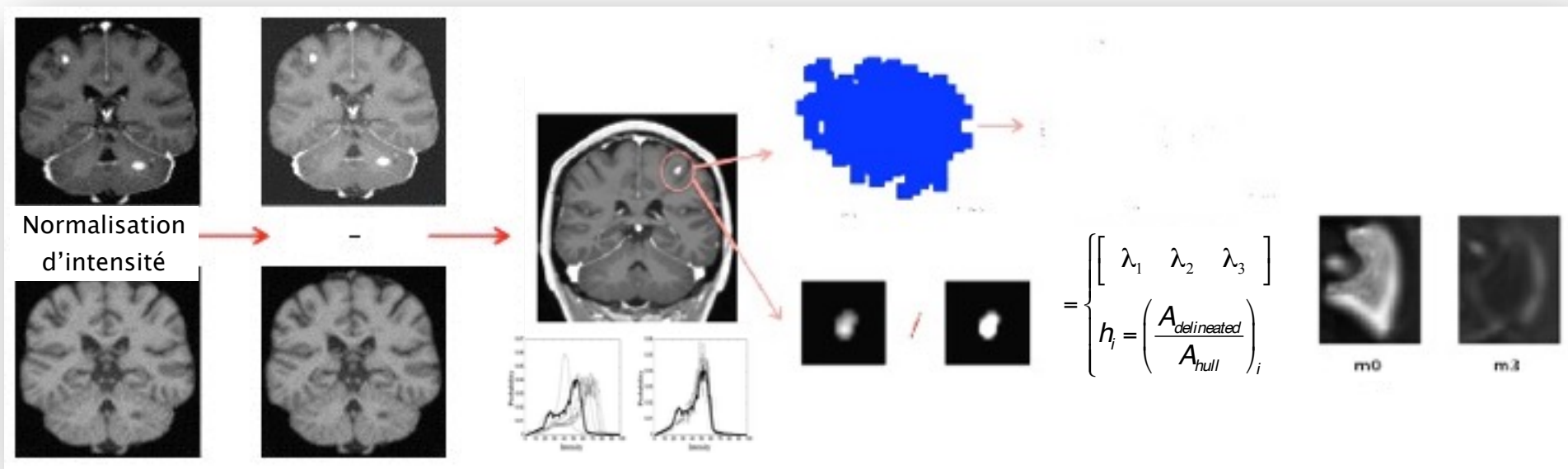
- Analyse longitudinale des lésions inflammatoires (USPIO + Gd)
 - Découverte de classes de lésions pour stratifier les patients de manière prospective
 - Analyse des 2 premiers instants (*avant traitement*)
1. Sélection des motifs spatio-temporels



Imagerie de l'inflammation dans la SEP

Analyse longitudinale de l'inflammation

2. Représentation des lésions inflammatoires sous la forme de tenseurs volumiques



T0

T1

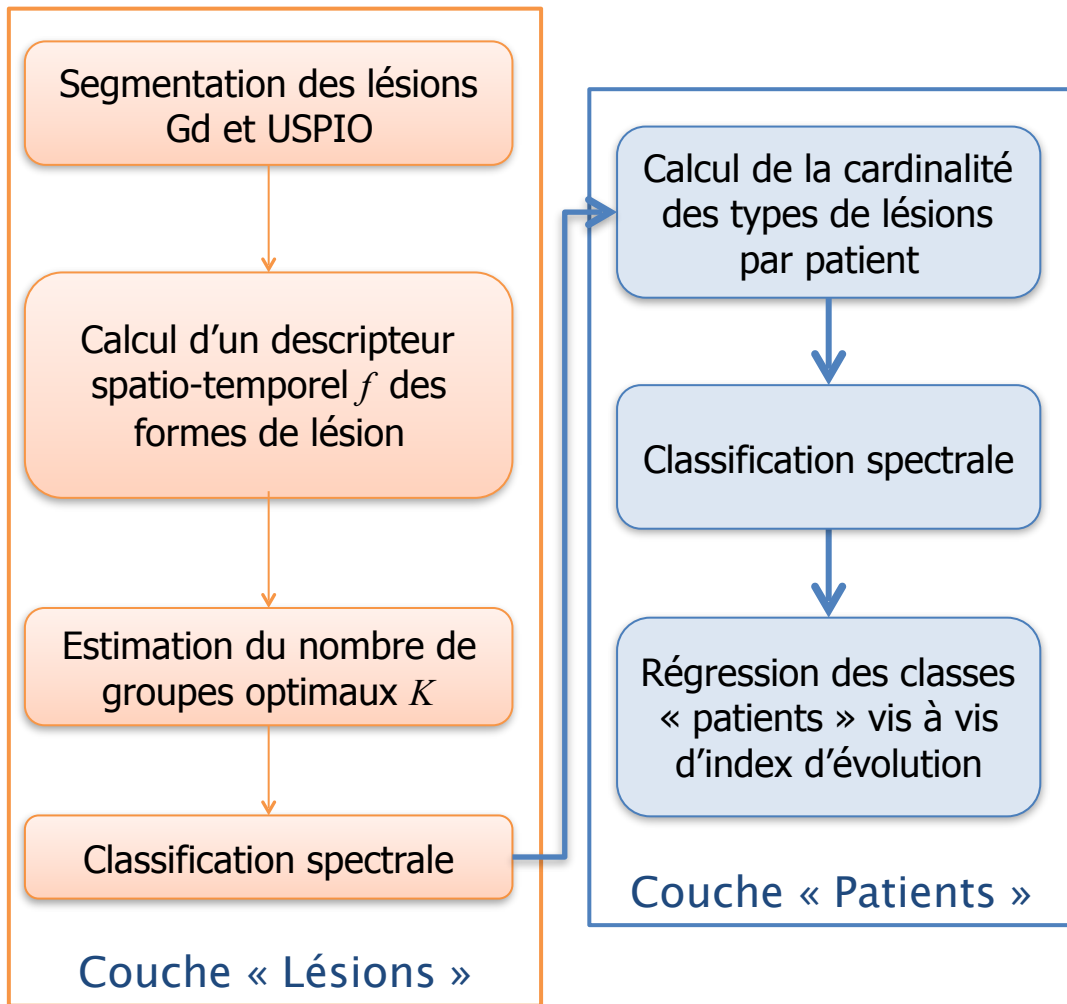
$\Sigma = \frac{1}{n-1} XX^T = V\Lambda V^T$ Répété sur les deux premiers temps (T0 et T1) pour les lésions marquées au Gd et à l'USPIO

$$f = [\lambda_{x0}, \lambda_{y0}, \lambda_{z0}, h_0, \lambda_{x1}, \lambda_{y1}, \lambda_{z1}, h_1]$$

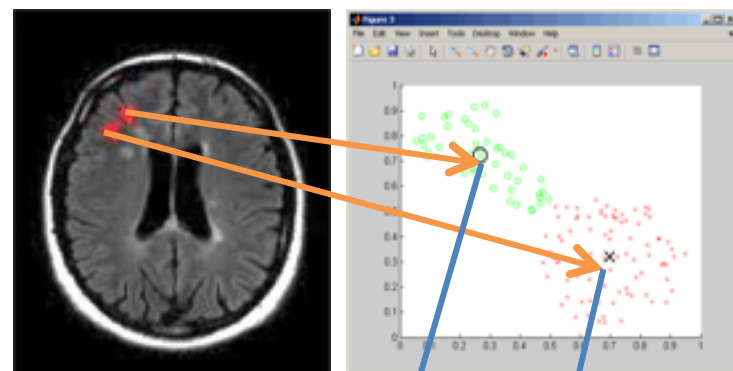
Imagerie de l'inflammation dans la SEP

Analyse longitudinale de l'inflammation

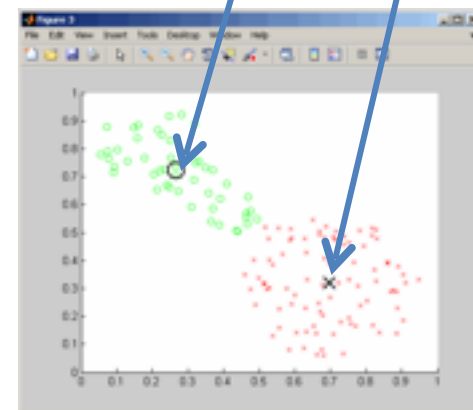
3. Apprentissage automatique en deux couches



1. Classification des motifs de lésions



2. Classification des patients



3. Apprentissage automatique en deux couches

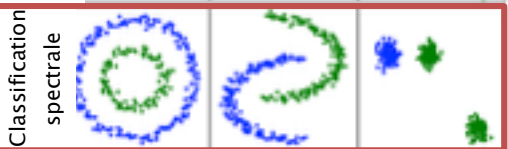
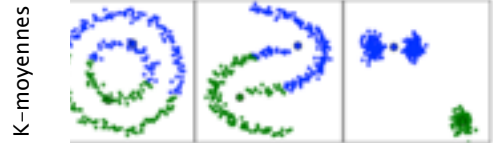
Classification Spectrale non supervisée:

- Analyse le spectre (i.e. les plus grands vecteurs propres du pseudo Laplacien L) d'une matrice de similarité normalisée A afin de partitionner les données dans un sous-espace réduit

- A décrit les ressemblances (affinités) entre les données

$$D_{ii} = \sum_{j=1}^n A_{ij}; A_{ij} = \exp\left(\frac{-d^2(f_i, f_j)}{\sigma_i \sigma_j}\right)$$

$$L = D^{-1/2} A D^{-1/2}$$



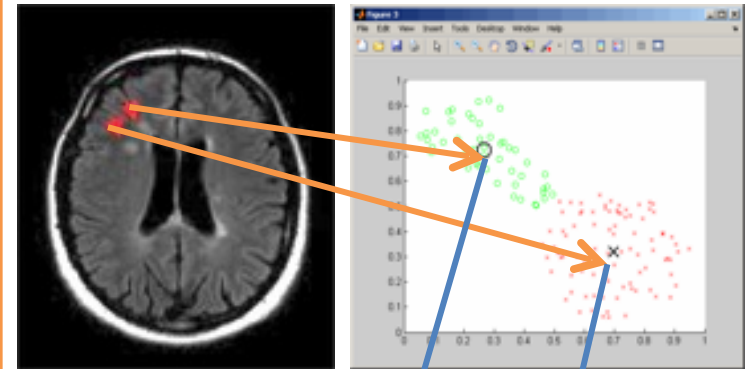
Calcul de la cardinalité des types de lésions par patient

Classification spectrale

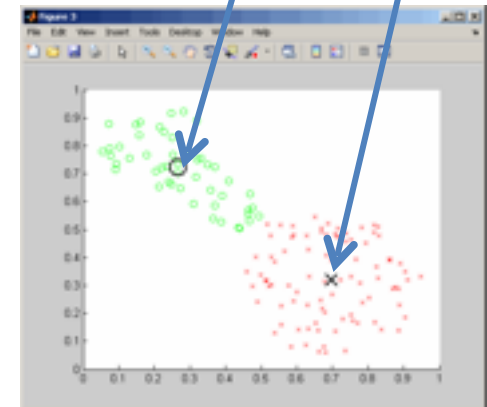
Régression des classes « patients » vis à vis d'index d'évolution

Couche « Patients »

1. Classification des motifs de lésions



2. Classification des patients

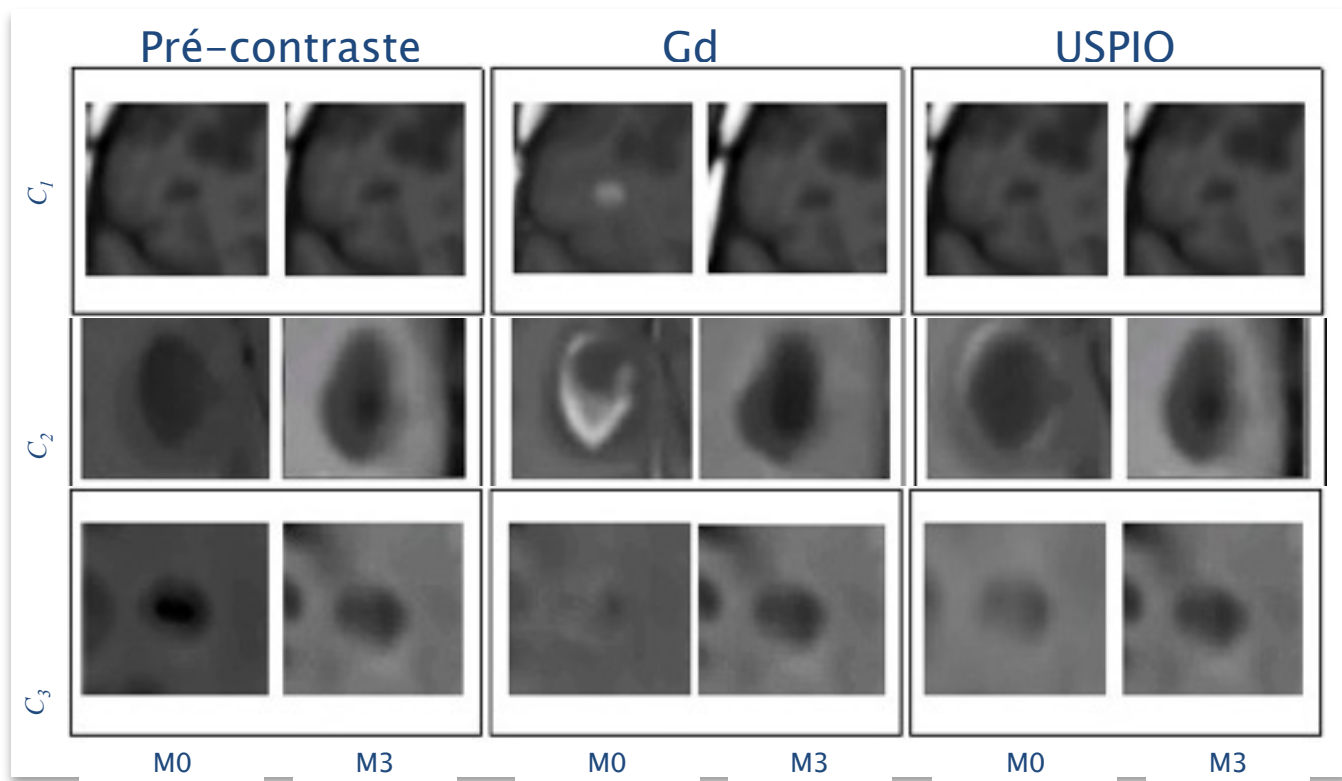


Imagerie de l'inflammation dans la SEP

Analyse longitudinale de l'inflammation

4. Couche de classification n°1 : les lésions

- Stratification en 3 groupes de lésions



Imagerie de l'inflammation dans la SEP

Analyse longitudinale de l'inflammation

5. Couche de classification n°2 : les patients

- Régression sur le nombre de lésions par patient

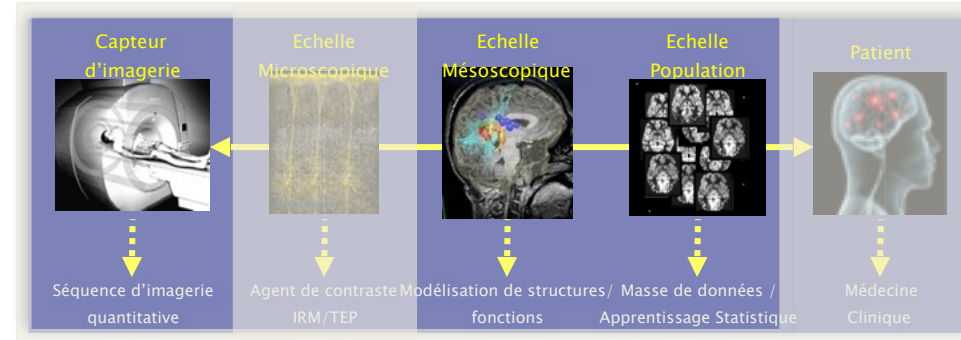
$$l = \beta_0 + \beta_1(nc_1) + \beta_2(nc_2) + \beta_3(nc_3)$$

- 3 groupes de patients découverts
- Forte corrélation avec l'évolution des patients à 2 ans

Conclusion

La caractérisation précoce des motifs de lésions inflammatoires peut permettre de déterminer si un patient présente un risque élevé d'évolution rapide dans la maladie

Patient	lesion clusters (and cardinality)	chronic hypointense at m24 (cm3)	TLL by m24 (cm3)	Group
6	C2(x1), C3(x1), C1(x38)	13,4	18,9	A
11	C1(x1)	1,8	9,7	B
9	C2(x1)	1,42	6,72	A
10	C2(x2), C1(x8)	1,37	4,82	A
16	C3(x1)	1,46	4,7	A
24	no active lesions at m0 and m3	3,35	4,63	C
4	C2(x1), C1(x2)	1,77	4,29	A
13	C1(x2)	0,12	3,54	B
21	C1(x2)	0,74	3,5	B
18	C1(x4)	0,75	3,4	B
25	C1(x2)	0,96	3,32	B
7	C1(x9)	0,82	2,1	B
12	C1(x6)	0,34	2,1	B
2	C1(x1)	0,46	1,9	B
19	C1(x1)	0,27	1,73	B
5	C1(x2)	0,14	1,7	B
22	C1(x4)	0,1	1,27	B
17	C1(x1)	0,52	1,18	B
1	no active lesions at m0 and m3	0,12	1,18	C
8	C1(x1)	0,31	1,14	B
3	no active lesions at m0 and m3	0,28	0,98	C
15	no active lesions at m0 and m3	0,13	0,68	C
	no active lesions at m0 and m3			



Focus N°2

Biomarqueurs d'imagerie et métabolisme cérébral: l'ASL

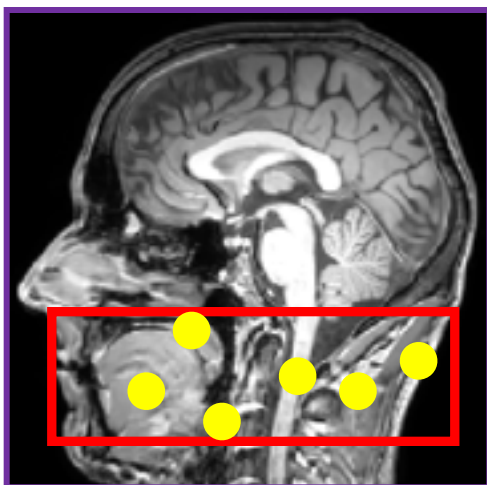
- 3 grandes familles de biomarqueurs:
 1. Paramètres biochimiques ou histologiques sur prélèvements tissulaires
 2. Paramètres biochimiques ou cellulaires sur prélèvements de liquides
 3. Paramètres anatomiques, fonctionnels, cellulaires ou moléculaires détectés par l'imagerie

Qu'est-ce que l'Arterial Spin Labeling (ASL) ?

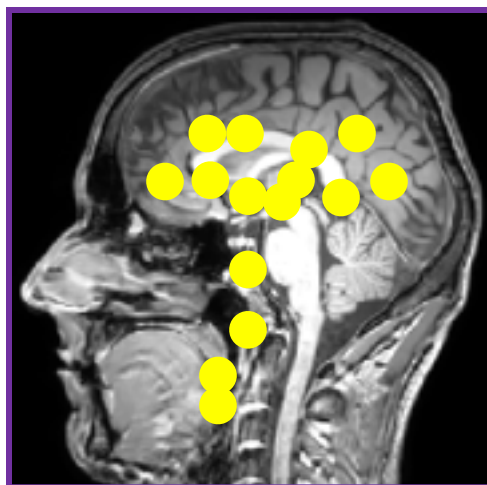
- Méthode de perfusion endogène par IRM
- Avantages:
 - Non invasive (pas d'injection, pas d'irradiation)
 - Répétable, reproductible
 - Méthode quantitative → Débit Sanguin Cérébral - CBF (ml/100g/min)
- Inconvénients:
 - Très faible rapport Signal à Bruit (SNR): quelques %
- Applications
 - Bonne concordance avec FDG-PET
 - Maladie d'Alzheimer [*Musiek12, Chen 11*]
 - Démences [*Detre 12*]
 - Tumeur, Epilepsie, Démences , Dépression, Pédiatrie, ...

Qu'est-ce que l'Arterial Spin Labeling (ASL) ?

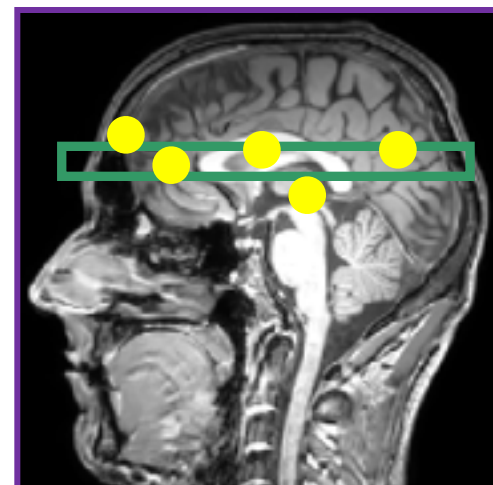
- ASL= technique de perfusion cérébrale endogène par IRM



1. Marquage



2. Délai de transit



3. Acquisition

1. Marquage magnétique des protons du sang
2. Après un temps de transit, les spins marqués migrent vers le volume d'intérêt
3. Acquisition de l'image marquée après un temps w (PLD)

Qu'est-ce que l'Arterial Spin Labeling (ASL) ?

- ASL= technique de perfusion cérébrale endogène par IRM

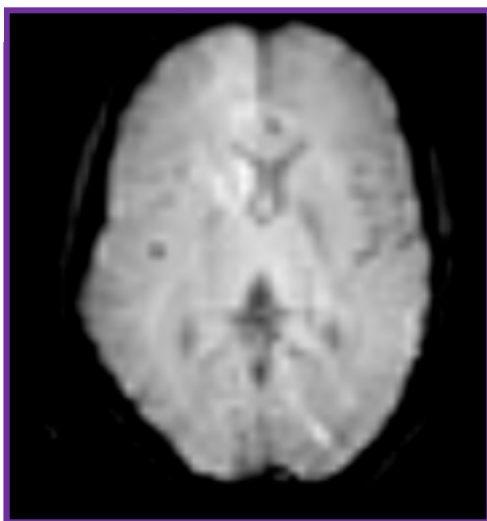


Image contrôle

-

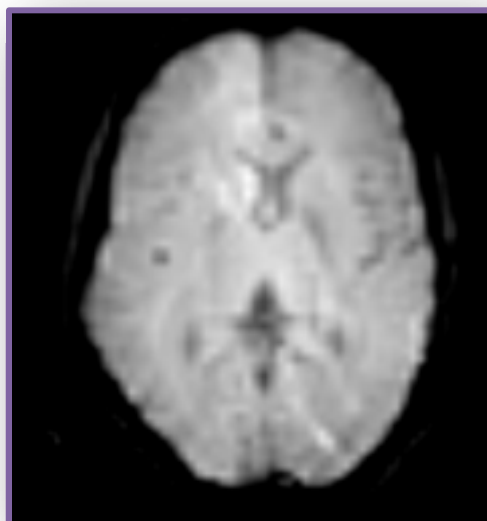
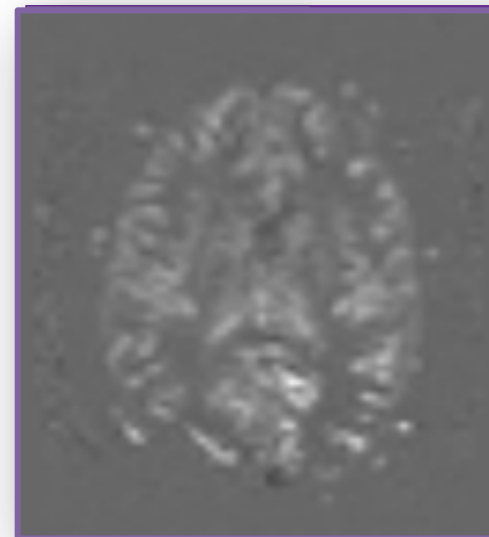


Image marquée

=

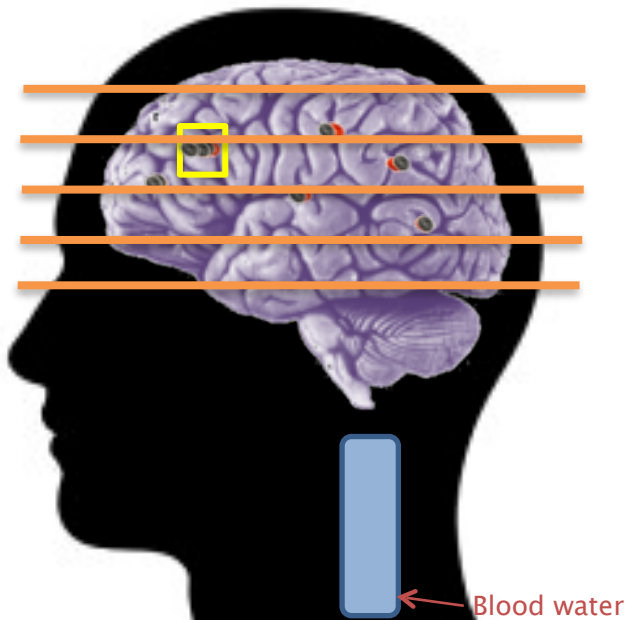


Différence $D_{i,60}$

Perfusion-weighted image

- Différence → image pondérée en perfusion
 - Le signal dépend de la quantité de sang marqué ayant perfusé les tissus de la zone d'intérêt
 - Le signal est proportionnel au débit sanguin cérébral (CBF)
- Les acquisitions images marquées/images contrôles sont répétées (SNR ↑)
 - Typiquement de 20 à 60 paires

Arterial Spin Labeling : Quantification



$$f = \frac{\lambda \cdot \Delta M}{2\alpha \cdot M_0 \cdot T_{1b} \cdot \left(e^{-w/T_{1b}} - e^{-(\tau+w)/T_{1b}} \right)} \text{ ml/g/s}$$

α : Efficacité de marquage ($\sim 0,85$)

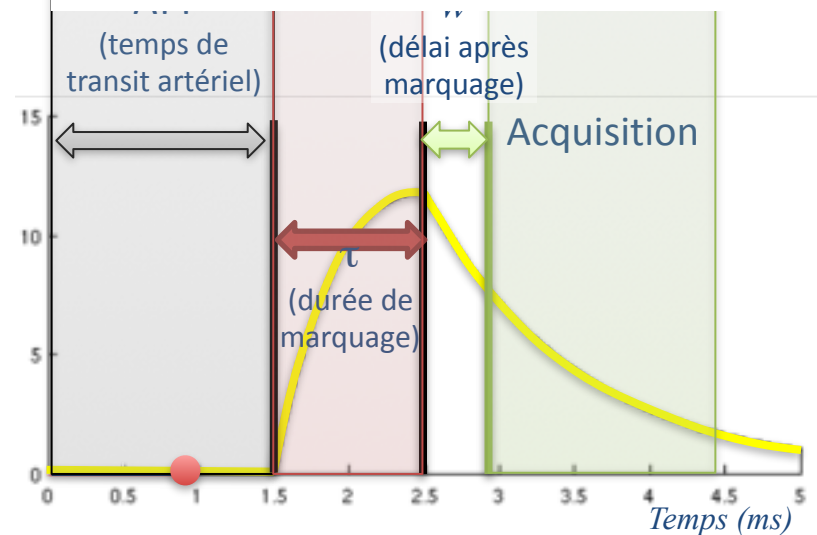
M_0 : Magnétisation de base des tissus cérébraux

T_{1b} : T1 du sang ($\sim 1650\text{ms}@3\text{T}$)

w : Délai après marquage

τ : Durée de marquage

λ : Ratio d'eau entre sang/tissus ($\sim 0,9\text{ml/g}$)



Modèle de perfusion

[Buxton et al. ISMRM 1998]

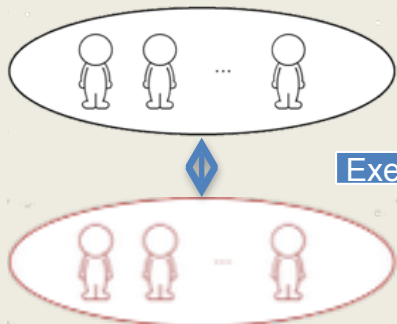
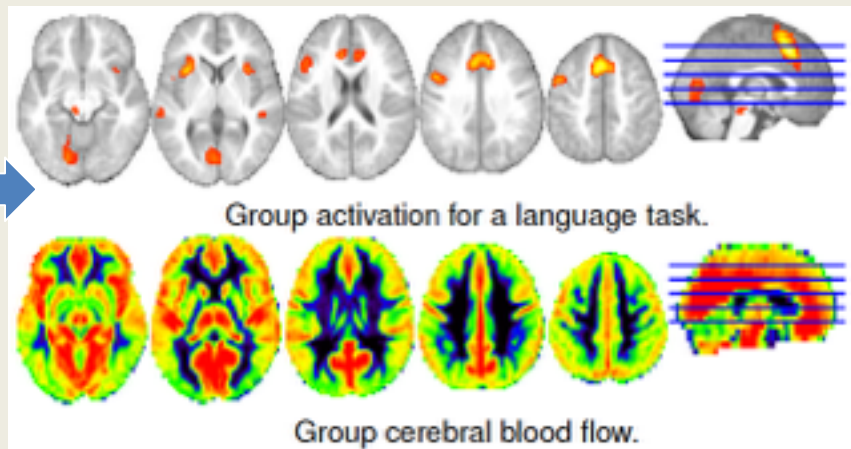
Considération Générales sur l'analyse de données fonctionnelles cérébrales

- Analyse de Groupe:

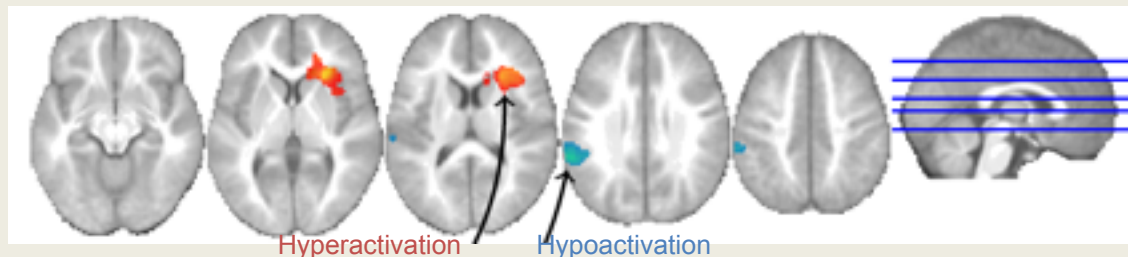
- L'Analyse intra-groupe permet d'identifier les motifs communs au sein d'une population homogène



Exemple



Exemple

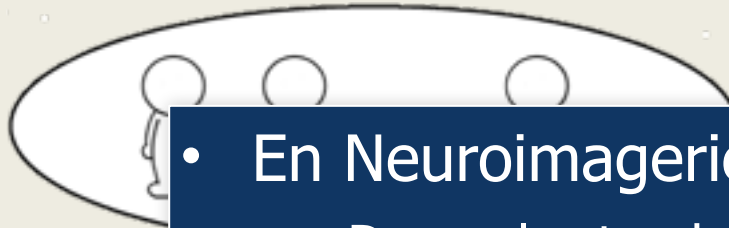
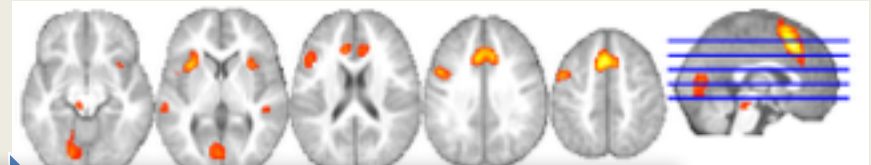


Différences d'activation entre un groupe d'enfants dysphasiques et un groupe d'enfants du même âge pour une tâche de langage spécifique

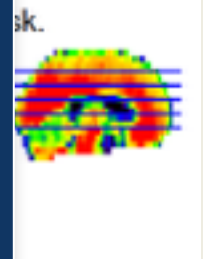
Considération Générales sur l'analyse de données fonctionnelles cérébrales

- Analyse de Groupe:

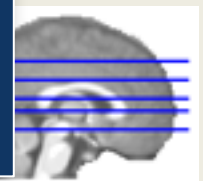
- L'Analyse intra-groupe permet d'identifier les motifs communs au sein d'une population homogène



- En Neuroimagerie, l'analyse de groupe:
 - Donne les tendances générales d'une fonction cérébrale observée sur des cerveaux sains ou pathologiques
 - C'est la forme d'analyse statistique la plus fréquente en imagerie fonctionnelle cérébrale
 - Cela ne permet pas l'identification de marqueurs individuels



entre deux



Différences d'activation entre un groupe d'enfants dysphasiques et un groupe d'enfants du même âge pour une tâche de langage spécifique

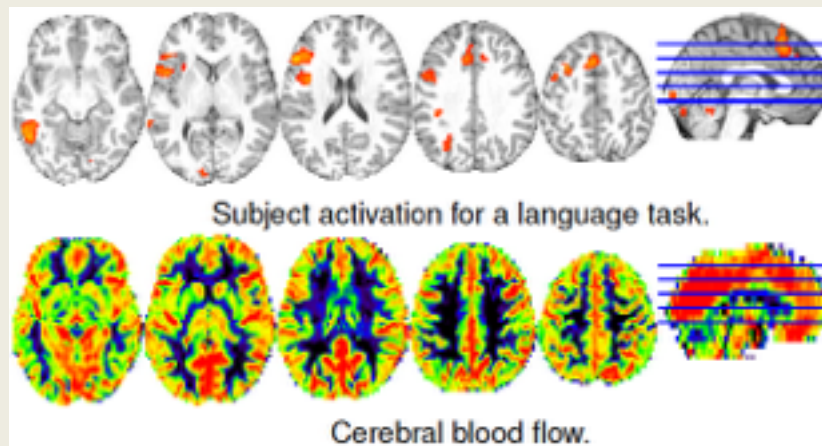
Considération Générales sur l'analyse de données fonctionnelles cérébrales

- Analyse orientée patient:

- L'analyse **orientée patient** montre des motifs fonctionnels cérébraux pour un sujet unique



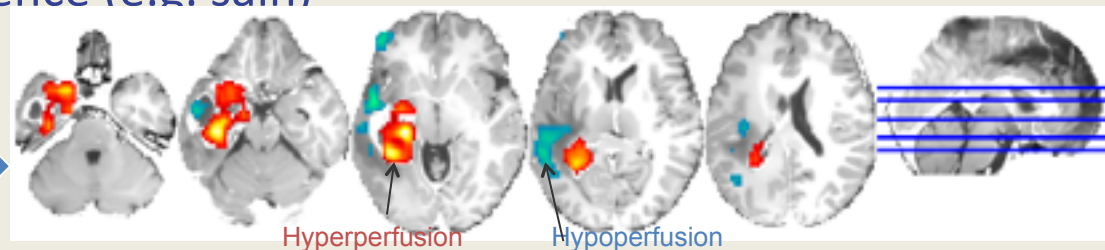
Exemple



- L'analyse **orientée patient** met en évidence des déviations entre un patient et un groupe de référence (e.g. sain)



Exemple



Hyper- et hypo-perfusion pour un patient diagnostiqué avec une tumeur cérébrale

Considération Générales sur l'analyse de données fonctionnelles cérébrales

- Analyse orientée patient:

- L'analyse **orientée patient** montre des motifs fonctionnels cérébraux pour un sujet unique

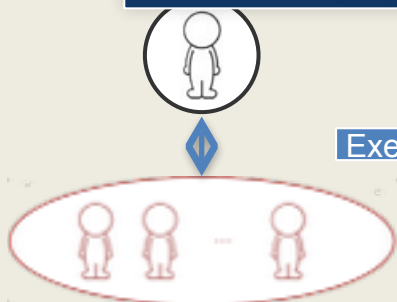


- En Neuroimagerie, l'analyse orientée patient:

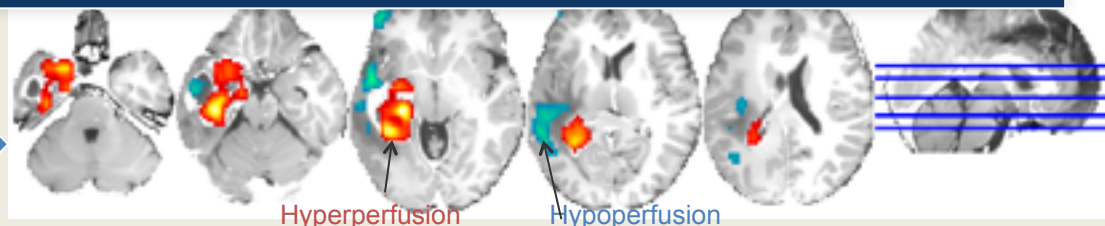
- Donne les tendances spécifiques à un individu
- Est réalisée pour un sujet seul ou en comparaison avec une population de référence
- Cela permet l'identification de marqueurs individuels
- L'ASL fournit des informations quantitatives, pas l'IRMf BOLD

L'analyse orientée patient et u

patient

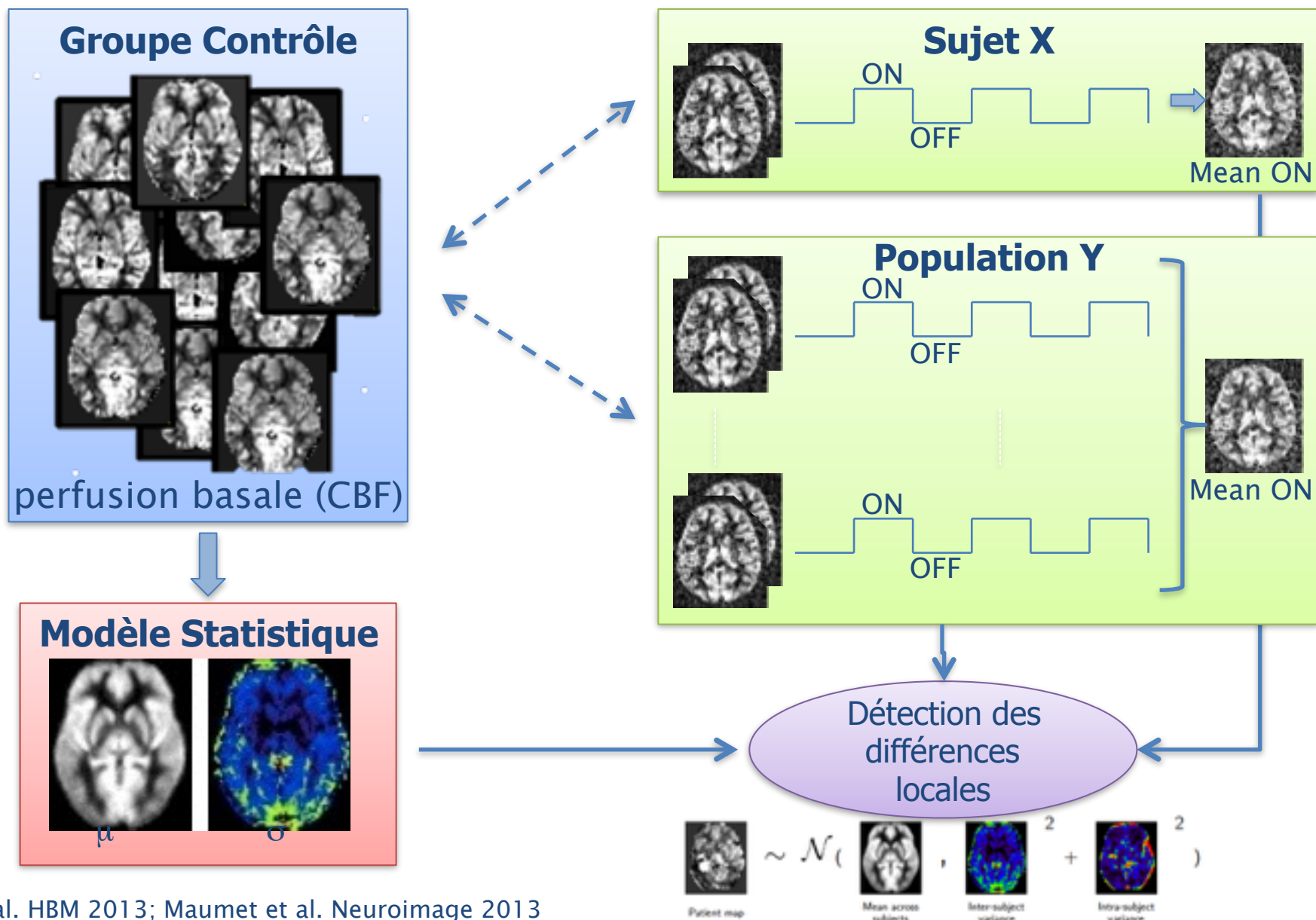


Exemple →



Hyper- et hypo-perfusion pour un patient diagnostiqué avec une tumeur cérébrale

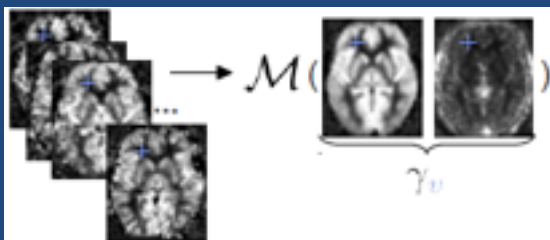
L'ASL comme biomarqueurs d'imagerie



Détection de la perfusion anormale: Approche a contrario

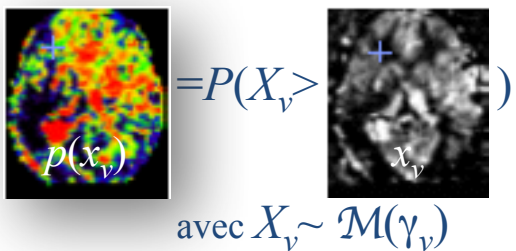
- Méthode venant de la vision par ordinateur [DesInoneux 2003]
- Probabilités basées-régions \Leftrightarrow Analyse localement multi variée

1 - Définition du modèle de base



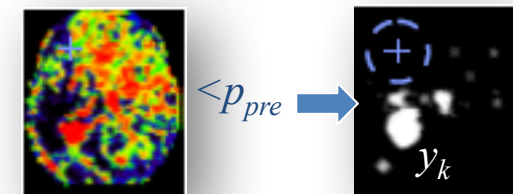
Construction du modèle de fond

Estimation d'une probabilité locale



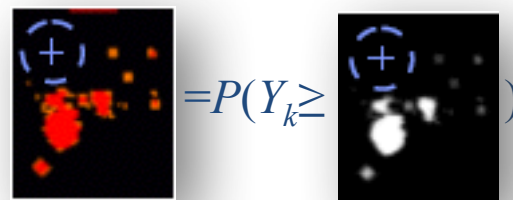
2 - Estimation d'une probabilité régionale

Régions



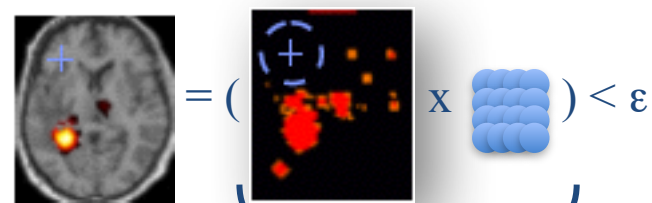
Nombre d'événements rares par région

Probabilité au niveau région



avec $Y_k \sim \mathcal{B}(\bullet, p_{pre})$

3 - Seuillage avec correction des comparaisons multiples



Nombre de Fausses Alarmes (NFA)

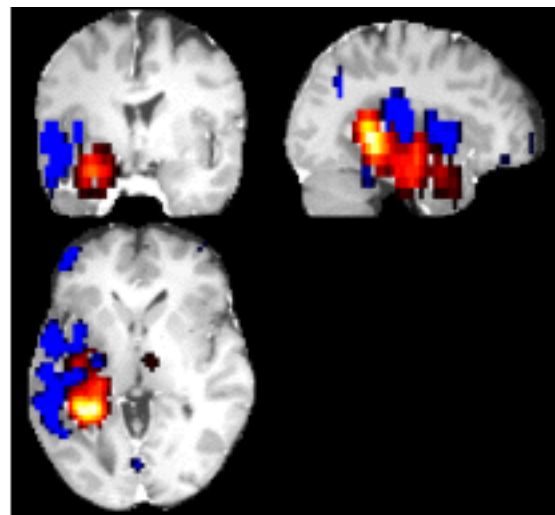
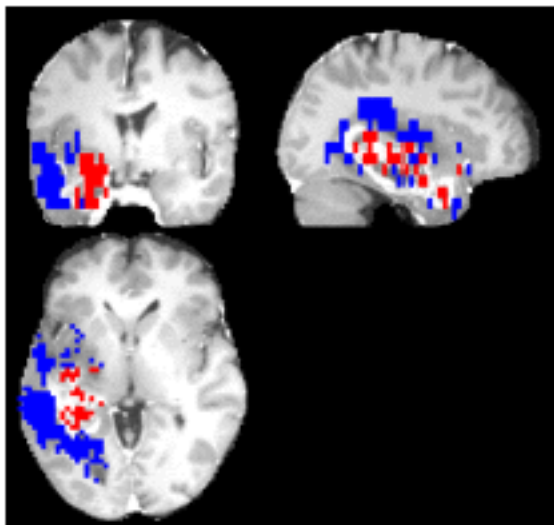
$$NFA_{(r)} = NumReg \pi_{(r)} < \epsilon$$

Résultats: détection des défauts de perfusion dans les tumeurs cérébrales

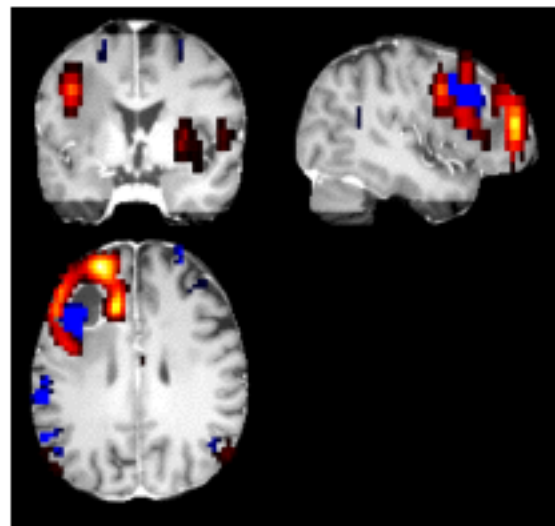
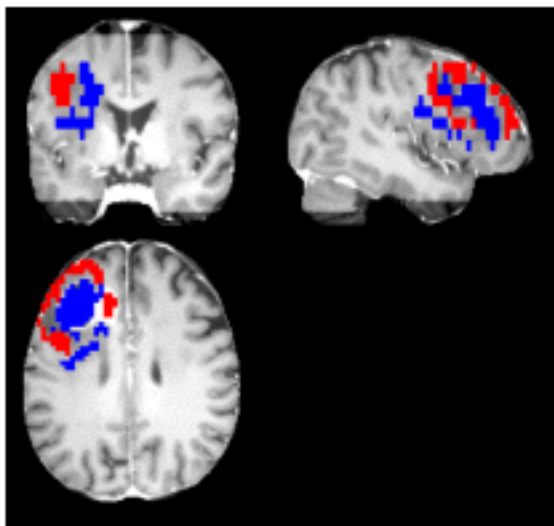
« Vérité terrain » (T1-Gd)

ASL+ Détection *a contrario*

Patient 016



Patient 010

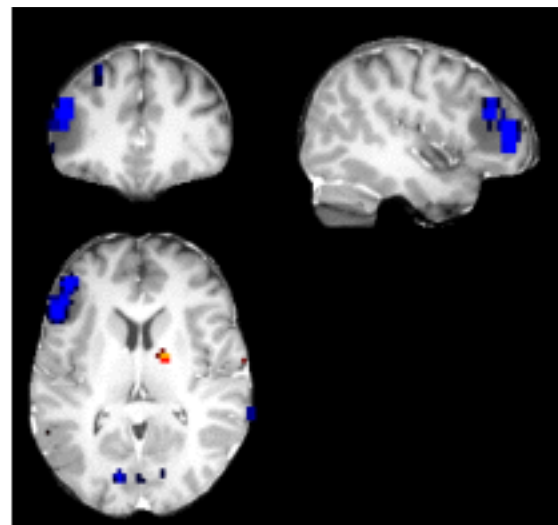
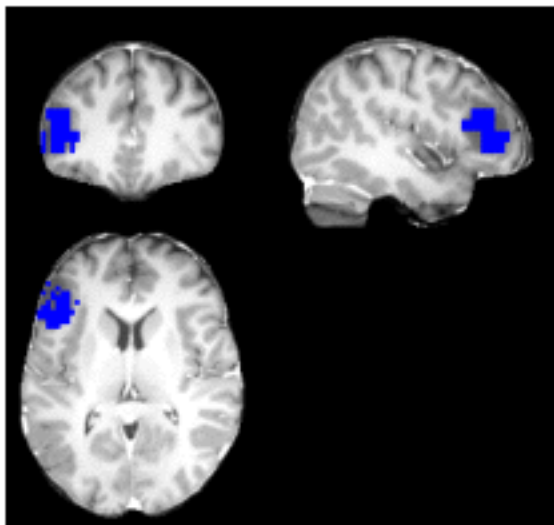


Résultats: détection des défauts de perfusion dans les tumeurs cérébrales

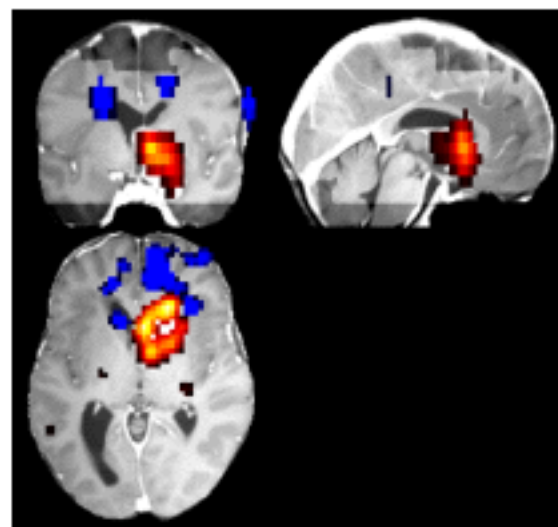
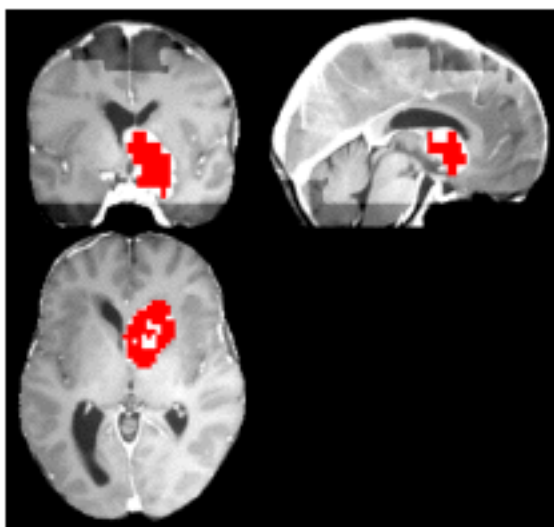
« Vérité terrain » (T1-Gd)

ASL+ Détection *a contrario*

Patient 020

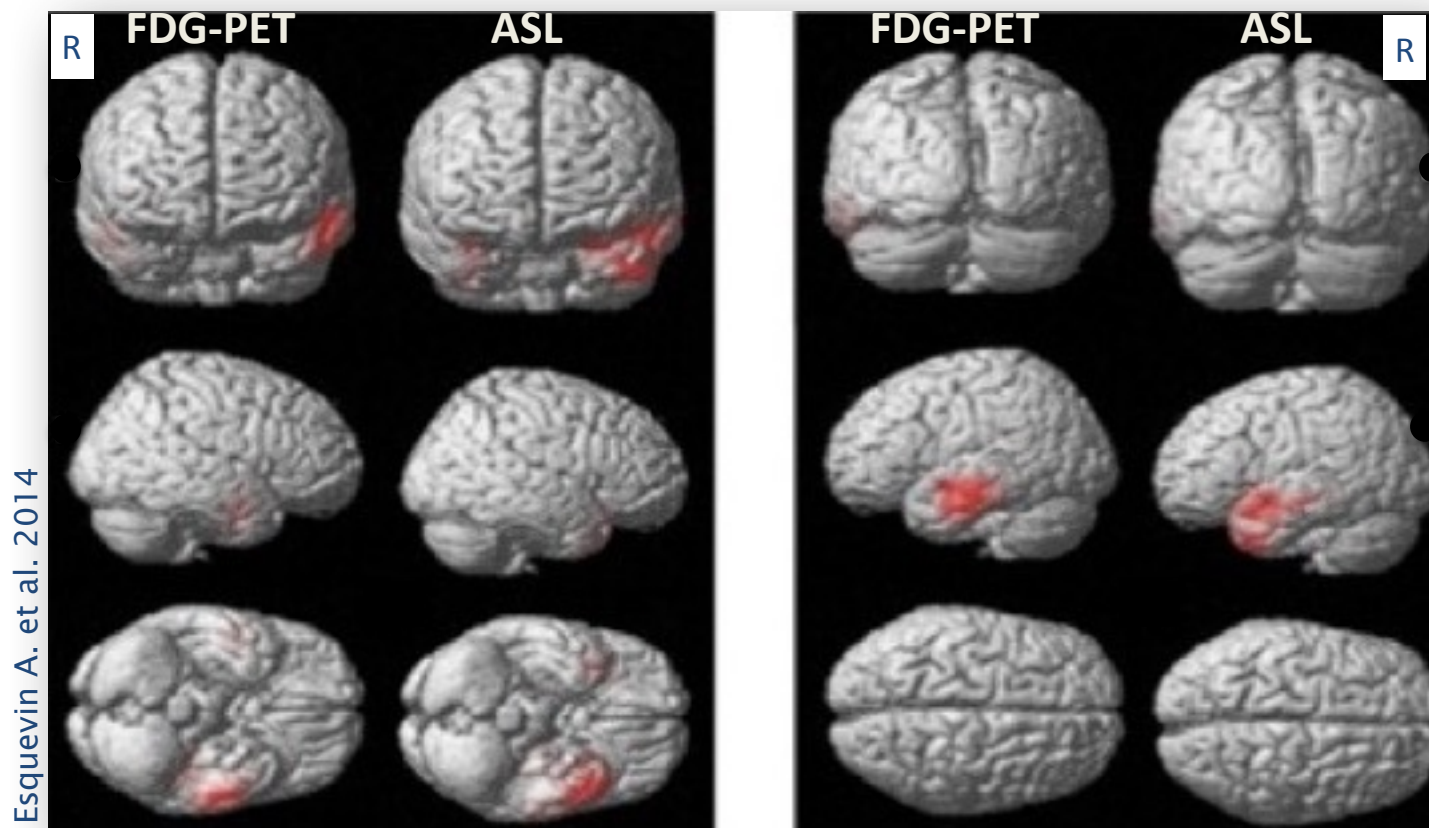


Patient 006



L'ASL comme marqueur d'imagerie dans la Démence Sémantique (DS)

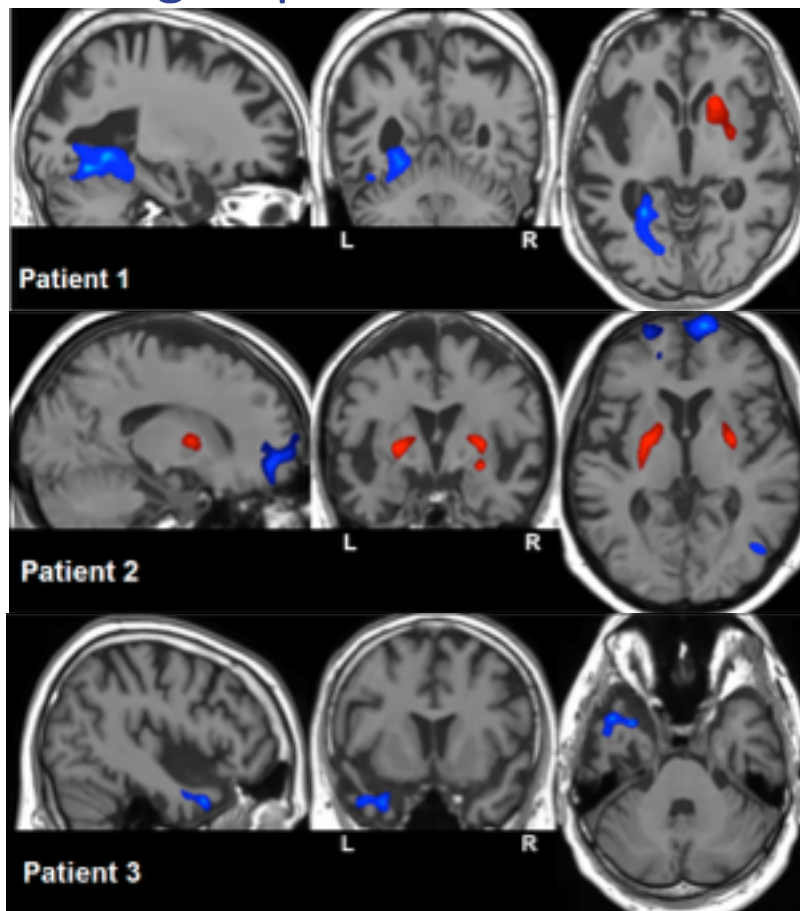
- DS: forme dégénérative rare du lobe fronto-temporal
 - Perte du sens des mots et de connaissances conceptuelles
 - Différentiateur MA et DS → techniques d'imagerie



→ Atrophie et hypo métabolisme dans le lobe temporal gauche +++

Détection basée atlas dans la Démence Sémantique

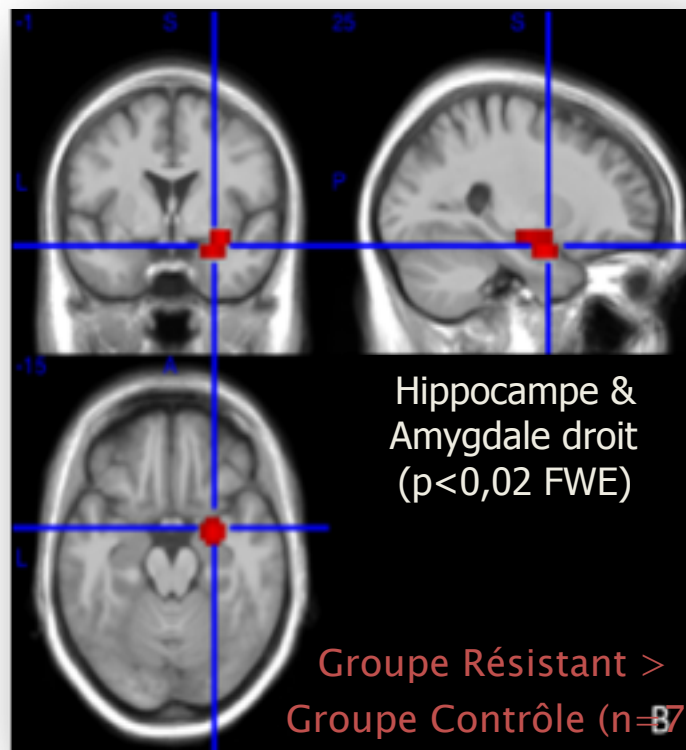
- Différences statistiques individuelles sur données ASL
 - 1 patient vs groupe contrôle



. $p < 0.05$ FWE corr. at the cluster level
 . cluster defining threshold $p < 0.001$

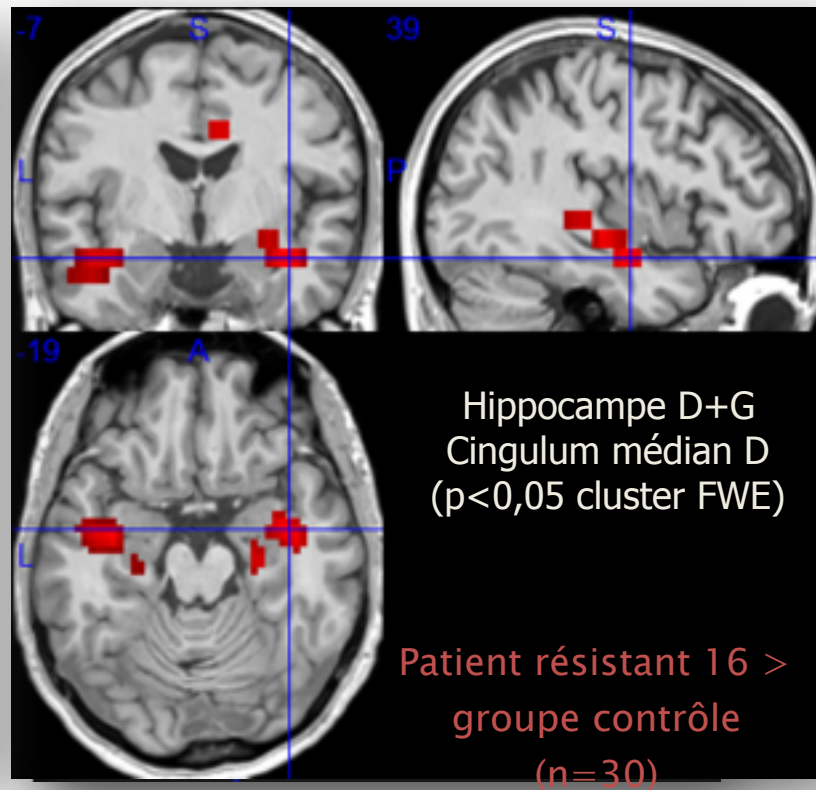
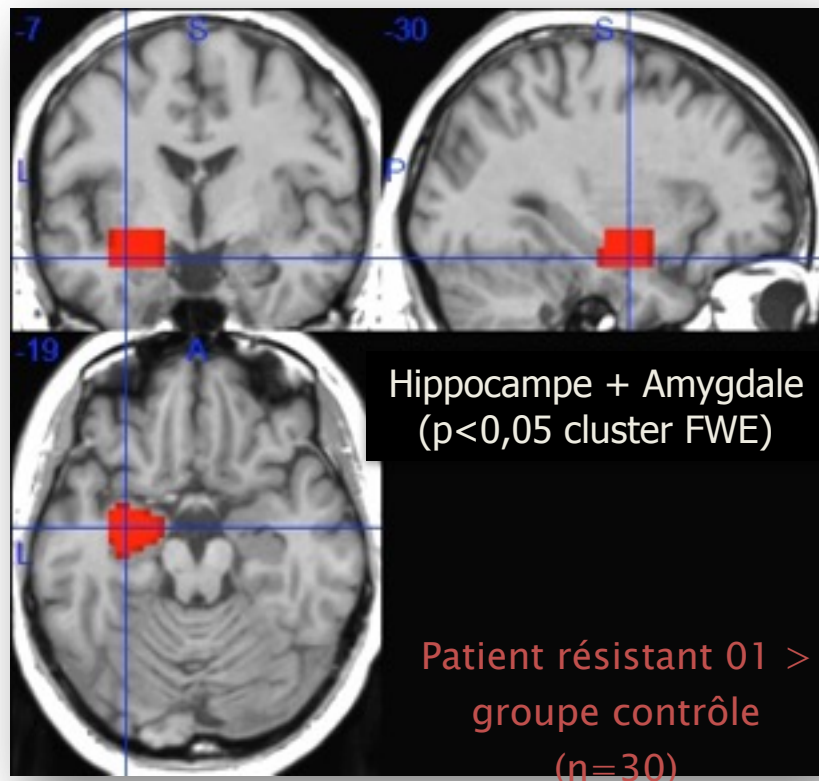
L'ASL comme bio-marqueur d'imagerie en psychiatrie

- Anomalie de la perfusion dans la dépression chronique résistante¹:
 - Résistance dans 10 à 20% des cas malgré plusieurs actions thérapeutiques (AD, psychothérapie, ECT, rTMS) (*Taghva et al., 2013*)
 - **Hypothèse:**
 - Etat de dérégulation dynamique cortico-sous-corticale
 - **Résultats:**
 - Hyperperfusion de l'axe amygdalo-hippocampique droit chez les patients résistants (*Contrôles < Résistants; n=7*)
 - Conforme à des observations PET: Hyperactivité de l'amygdale associée à un faible taux de réponses aux ECT (*El-Hage et al., Frontiers in Pharmacology, 2013*).



L'ASL comme bio-marqueur d'imagerie en psychiatrie

- Anomalie de la perfusion dans la dépression chronique résistante¹:
 - Résistance dans 10 à 20% des cas malgré plusieurs actions thérapeutiques (AD, psychothérapie, ECT, rTMS) (Taghva et al., 2013)

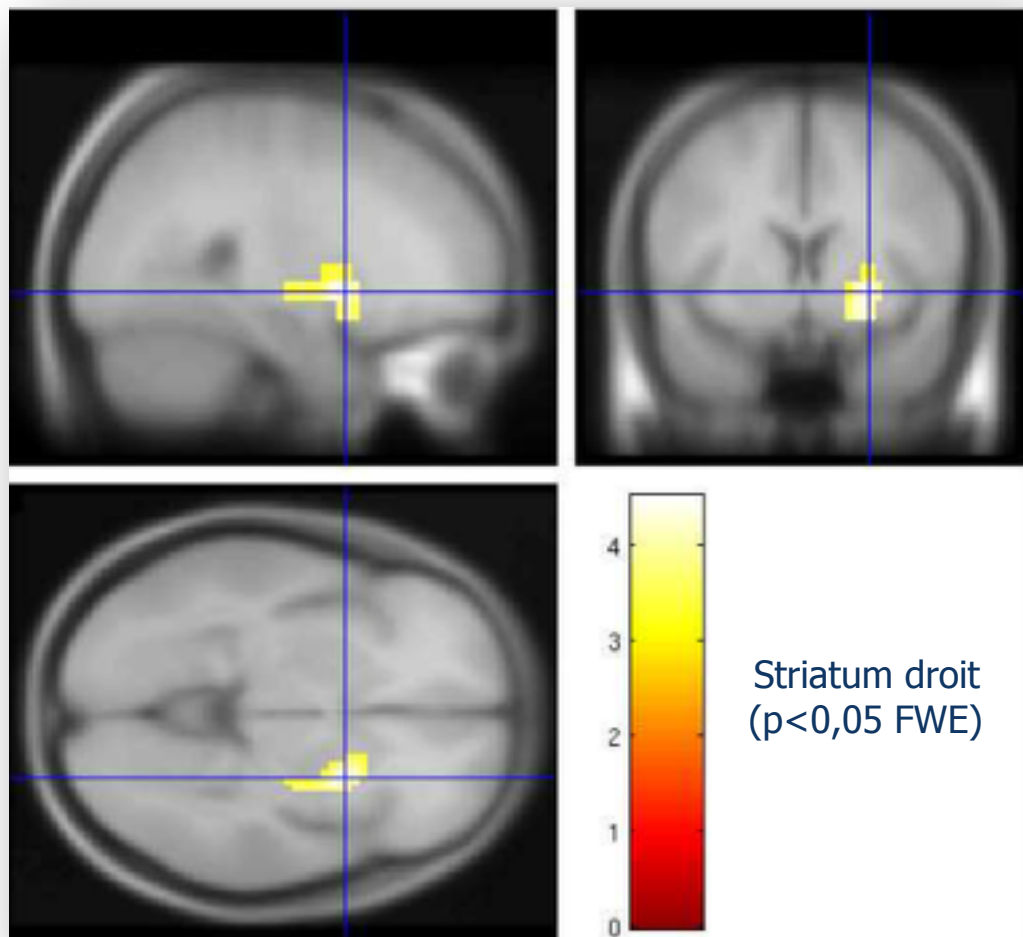


L'ASL comme bio-marqueur d'imagerie en psychiatrie

- Anomalie de la perfusion dans les dépressions avec forme apathique¹

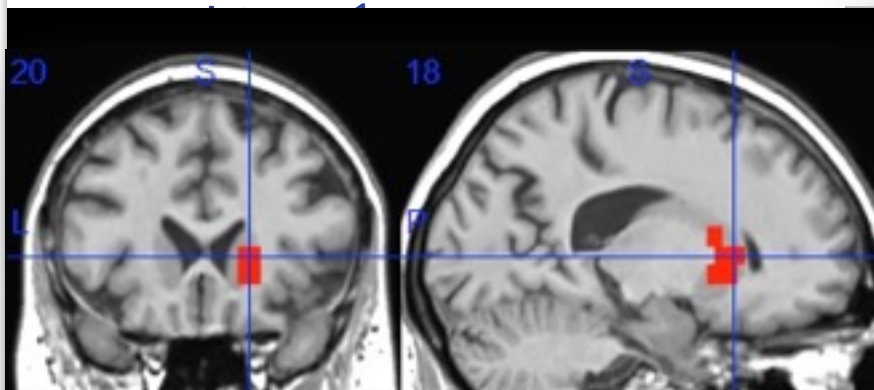
- **Résultats:**

- Hyperperfusion dans les régions de l'hippocampe droit et du cingulaire gauche (*Apathique > Contrôles, n=30; p<0.05 FWE cluster level*).
- En accord avec les modèles schématiques de la dépression.



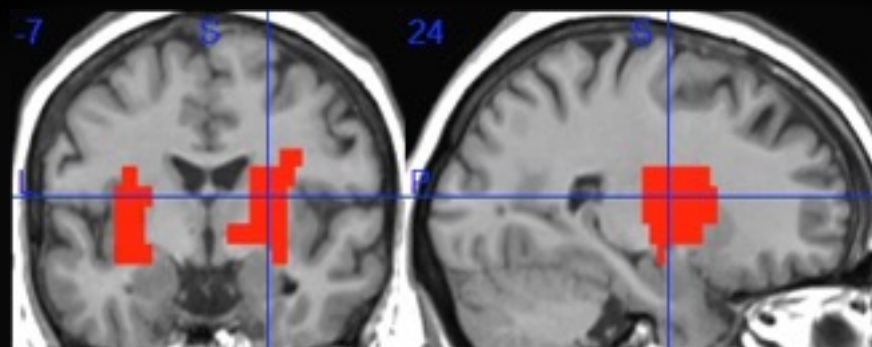
L'ASL comme bio-marqueur d'imagerie en psychiatrie

- Anomalie de la perfusion dans les dépressions avec forme



Noyau Caudé & Putamen D
($p < 0,05$ cluster FWE)

Patient Apathie CD10
> groupe contrôle
($n=30$)

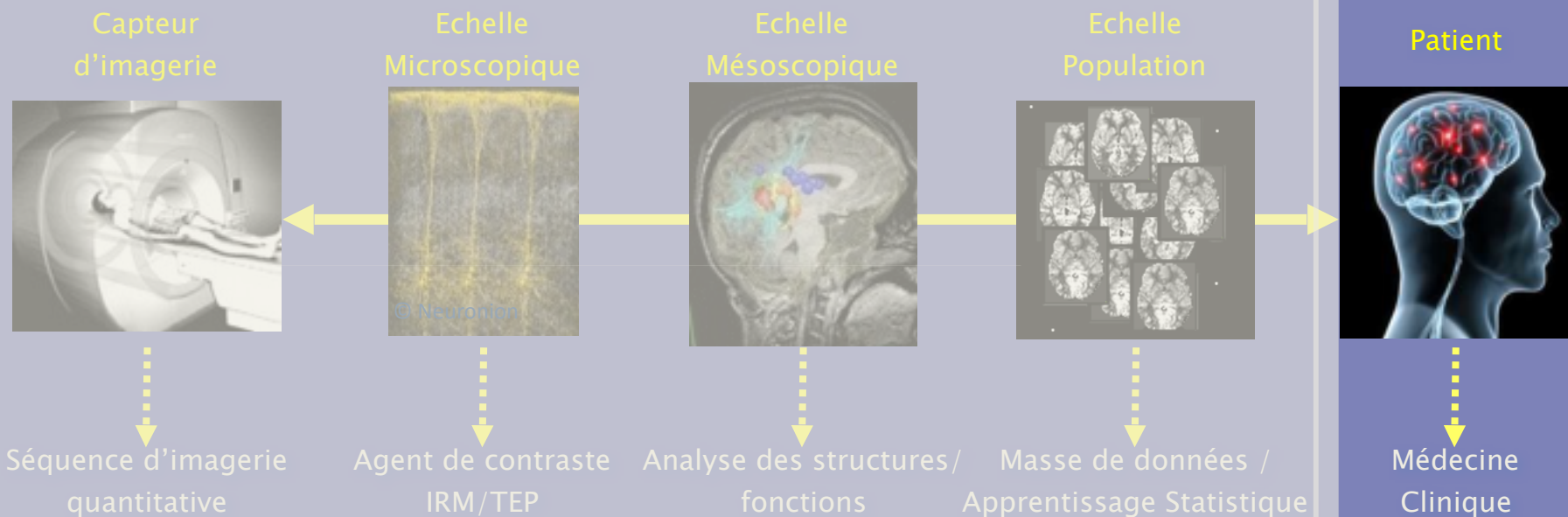


Cortex Orbito-frontal D,
Putamen D, Temporal Sup
D&G ($p < 0,05$ cluster FWE)

Patient Apathie
MJG20 > groupe
contrôle ($n=30$)

Conclusion - Les biomarqueurs d'imagerie, une autre façon d'utiliser l'image

- Les biomarqueurs d'imagerie servent à:
 - Détecter la pathologie
 - Prédire le degré de risque
 - Classifier la gravité et l'étendue de la maladie
 - Evaluer la réponse au traitement



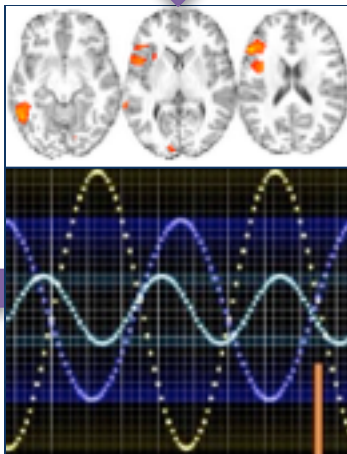
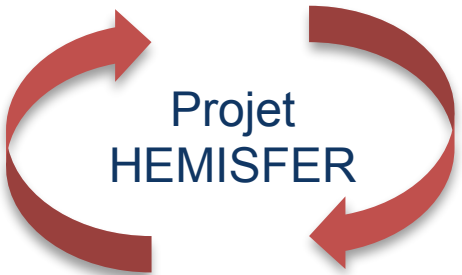
Perspectives - Du biomarqueur d'imagerie à la thérapie guidée par l'image

Acquisition fonctions cérébrales (IRM/EEG)



Traitement des données

- Prétraitements (artifacts, ...)
- Analyse temps réel des données
- Extraction des motifs d'intérêt



Production du
« feedback »

Remerciements

- Elise BANNIER, PhD [U. Rennes I]
- Jean-Marie BATAIL [U. Rennes I]
- Béatrice CARSIN-NICOL [CHU Rennes]
- Fang CAO [INRIA]
- Alessandro CRIMI [INRIA]
- Olivier COMMOWICK [INRIA]
- Isabelle COROUGE, PhD [U. Rennes I]
- Hrishikesh DESPENDE [INRIA]
- Dominique DRAPIER [CHGR Rennes]
- Gilles EDAN [CHU Rennes]
- Aurore ESQUEVIN [CHU Rennes]
- Jean-Christophe FERRE [CHU Rennes]
- Daniel GARCIA-LORENZO [INRIA]
- Angélique JARNOUX [INRIA]
- Yogesh KARPATE [INSERM]
- Jean-Yves GAUVRIT [CHU Rennes]
- Jeremy LECOEUR [INRIA]
- Anatole LECUYER [INRIA]
- Olivier LUONG [INRIA]
- Meena MANI [INRIA]
- Adil MAAROUF [CHU Reims]
- Camille MAUMET [Univ. Rennes I]
- Pierre MAUREL [U. Rennes I]
- Lorraine PERRONNET [INRIA]
- Jan PETR [INRIA]
- Sylvain PRIMA [INRIA]
- Helene RAOULT [CHU Rennes]
- Gabriel ROBERT [CHGR Rennes]
- Aymeric STAMM [U. Rennes I]