

Analyse du corps calleux de survivants de la leucémie aiguë
lymphoblastique pédiatrique à partir d'imagerie par résonance
magnétique du cerveau

par

Sylvain BEAUMONT

MÉMOIRE PRÉSENTÉ À L'ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE
COMME EXIGENCE PARTIELLE À L'OBTENTION DE LA MAÎTRISE
EN GÉNIE LOGICIEL
M. SC. A.

MONTRÉAL, LE 30 OCTOBRE 2017

ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE
UNIVERSITÉ DU QUÉBEC



Sylvain Beaumont, 2017



Cette licence [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) signifie qu'il est permis de diffuser, d'imprimer ou de sauvegarder sur un autre support une partie ou la totalité de cette œuvre à condition de mentionner l'auteur, que ces utilisations soient faites à des fins non commerciales et que le contenu de l'œuvre n'ait pas été modifié.

PRÉSENTATION DU JURY

CE MÉMOIRE A ÉTÉ ÉVALUÉ

PAR UN JURY COMPOSÉ DE :

M. Luc Duong, directeur de mémoire
Département de génie logiciel et des TI à l'École de technologie supérieure

Mme Sarah Lippé, codirectrice de mémoire
Département de psychologie à l'Université de Montréal

M. Jean-Marc Lina, président du jury
Département de génie électrique à l'École de technologie supérieure

M. Sylvain Deschênes, examinateur externe
Département de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire à l'Université de Montréal

IL A FAIT L'OBJET D'UNE SOUTENANCE DEVANT JURY ET PUBLIC

LE 2 OCTOBRE 2017

À L'ÉCOLE DE TECHNOLOGIE SUPÉRIEURE

REMERCIEMENTS

C'est avec joie et satisfaction que je termine aujourd'hui cette grande aventure. Il y a quatre ans et demi déjà, je débutais cette maîtrise avec beaucoup d'ambition et la conviction que j'allais m'amuser, apprendre beaucoup et être fier du travail accompli. J'avais finalement raison, car je me suis vraiment amusé, j'ai acquis un bon nombre de connaissances et de compétences, et j'ai certainement atteint ce que je visais. Cependant, je ne me doutais pas que j'allais aussi vivre une telle montagne russe d'émotions. En effet, je me suis lancé, sans trop y réfléchir, dans ce projet à mi-chemin entre la vision par ordinateur, l'imagerie médicale et les neurosciences, ces deux derniers étant des domaines qui m'attiraient beaucoup mais dont j'ignorais à peu près tout. Par chance, j'étais bien entouré et j'ai reçu de l'aide, des encouragements et de bons conseils. En y mettant en plus de la passion et de nombreuses heures, j'ai finalement atteint mon but et j'en suis maintenant très fier.

J'aimerais premièrement remercier mes directeurs de mémoire, les professeurs Luc Duong (ETS) et Sarah Lippé (Université de Montréal), sans qui ce projet n'aurait jamais été possible. Ils ont su me diriger judicieusement dans ce projet tout en me laissant la liberté d'explorer ce dont j'avais envie. J'ai toujours pu compter sur l'excellence de leurs connaissances et de leur expertise dans leur domaine respectif pour me pousser plus loin dans ma démarche, et m'éclairer quand j'en ai eu besoin. De plus, ils ont toujours eu la patience de m'écouter et de réfléchir avec moi à des solutions pour des problèmes complexes, me motivant à persévérer.

Je remercie chaleureusement ma conjointe France-Érika Marceau et mon fils Youri Marceau-Beaumont, sans qui je n'aurais pas pu effectuer cette maîtrise. En plus de m'avoir encouragé à persévérer depuis toutes ces années et de m'avoir soutenu moralement quand j'en ai eu besoin, ils ont su être très patients avec moi, me laissant travailler sur ma maîtrise le soir et les jours de congé. Je leur en suis très reconnaissant et ils méritent certainement une partie de mon succès. Finalement, encore merci à mon fils pour avoir bien voulu effectuer une révision linguistique de mon mémoire.

VI

Je remercie aussi chaleureusement mes parents, Marcel Beaumont et Christiane Dionne, qui m'ont toujours supporté dans mes projets et qui ont toujours cru en moi. Les valeurs qu'ils ont su me transmettre sont certainement à la source de la réussite de cette maîtrise.

Je tiens à remercier grandement Fany Gaudet pour ses excellents conseils et pour m'avoir soutenu lorsque j'en ai eu besoin.

J'offre mes sincères remerciements à Jean-Marc Lina, professeur au département de génie électrique à l'ETS, et à Sylvain Deschênes, physicien médical au CHU Sainte-Justine et professeur au département de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire à l'Université de Montréal, qui ont gentiment accepté de faire partie du jury et d'évaluer la qualité de mon travail.

Je remercie sincèrement mes collègues Atefeh Abdolmanafi, Faten M'Hiri et Alpa Jayesh Shah du Laboratoire d'imagerie interventionnelle à l'ÉTS, ainsi qu'Aubrée Boulet-Craig, Julie Laniel et Victor Oswald du laboratoire NED au CHU Sainte-Justine, pour avoir pris le temps de partager leurs connaissances, de me conseiller au besoin et pour leurs sincères encouragements.

Merci à Sylvain Deschênes du CHU Sainte-Justine, Christophe Bedetti de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal et John Lewis du McConnell Brain Imaging Centre pour leur aide ponctuelle concernant le traitement des données IRM du projet PETALE.

Merci aussi à toute l'équipe du projet PETALE. Merci de m'avoir permis de travailler sur ce beau projet et, surtout, merci de travailler quotidiennement à améliorer la vie des enfants malades.

Un grand remerciement à Samuel Docquier et Patrice Dion, professionnels du département des LOG / TI à l'ETS, pour le temps qu'ils m'ont consacré afin que j'aie accès à des environnements de recherche stables et performants.

Merci aussi aux excellents professeurs du département des LOG / TI à l'ETS, dont Stéphane Coulombe, Abdelouahed Gherbi et, bien évidemment, Luc Duong. La passion qu'ils démontrent en cours et l'excellence de leurs connaissances m'ont fait réellement apprécier mon passage à l'ETS. De plus, M. Coulombe a contribué grandement à faire cheminer mon choix de projet de recherche et je lui en suis très reconnaissant.

J'aimerais aussi remercier ma famille élargie et mes amis de faire partie de ma vie, et pour leurs sincères encouragements.

Finalement, merci à mon employeur, K2 Geospatial, et son président, Jacques Charron, pour le paiement des frais de scolarité pour la durée de ma maîtrise, et salutations à mes collègues avec qui j'évolue depuis déjà 17 ans.

ANALYSE DU CORPS CALLEUX DE SURVIVANTS DE LA LEUCÉMIE AIGUË LYMPHOBLASTIQUE PÉDIATRIQUE À PARTIR D'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE DU CERVEAU

Sylvain BEAUMONT

RÉSUMÉ

Quoique la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) soit le cancer pédiatrique le plus fréquent en Amérique du Nord, les efforts en recherche ont permis d'atteindre un taux de survie après 5 ans de plus de 85 % aujourd'hui. Cependant, les traitements de la LAL peuvent laisser des séquelles à long terme à plusieurs niveaux chez l'enfant, dont des déficits neurocognitifs. Ces déficits sont influencés par trois facteurs de risque, soit le sexe, l'âge au diagnostic et le type de traitement. Puisque le corps calleux est le plus gros faisceau de substance blanche et que sa fonction principale est d'assurer la communication entre les deux hémisphères du cerveau, des dommages permanents dans celui-ci pourraient diminuer sa performance et participer aux déficits observés. Ce mémoire a donc pour but de déterminer s'il existe des séquelles à long terme dans le corps calleux chez les survivants de la LAL, de valider si celles-ci peuvent avoir un lien avec les déficits neurocognitifs observés, et d'évaluer s'il existe un lien entre les séquelles observées et les facteurs de risque de la LAL.

La méthodologie utilisée par ce mémoire est basée sur l'analyse du corps calleux à partir de séquences d'images acquises par transfert d'aimantation (MTR) chez des survivants de la LAL et des personnes sans antécédent de cancer. Une méthode est développée afin d'extraire semi-automatiquement les données MTR du corps calleux des participants de l'étude. Une approche basée sur l'utilisation de l'écart-type ensuite est proposée afin d'affiner les moyennes de MTR calculées à partir de corps calleux contenant de légères erreurs de segmentation. Des analyses statistiques sont effectuées à partir des moyennes et des histogrammes de MTR en combinant différentes variables cliniques aux tests statistiques. Finalement, une méthode de classification est proposée afin de classifier automatiquement certaines variables cliniques à partir des données MTR du corps calleux. Cette classification est effectuée à l'aide de forêts aléatoires entraînées à partir d'histogrammes et de caractéristiques de texture générés avec des données du corps calleux.

Les analyses statistiques ont révélé des intensités de MTR moins élevées chez les survivants de la LAL, principalement chez les femmes et chez les survivants diagnostiqués à 5 ans ou moins. Les analyses révèlent aussi des corrélations négatives entre le MTR et les doses d'agents utilisés en chimiothérapie, ainsi que des corrélations positives entre le MTR et certains indices de performance cognitive, dont la mémoire de travail chez les femmes. Finalement, des résultats prometteurs sont obtenus lors de la classification automatique des données MTR du corps calleux selon le groupe de participant, les doses de méthotrexate reçues et le QI global.

En conclusion, les résultats obtenus suggèrent une atteinte à la myéline dans le corps calleux chez les survivants de la LAL, en particulier chez les femmes et tous ceux qui ont été diagnostiqués à 5 ans ou moins. Ils suggèrent aussi que les traitements de chimiothérapie par voie intrathécale sont neurotoxiques et contribuent à laisser des séquelles dans le corps calleux. Finalement, les résultats laissent croire que la qualité de la substance blanche du cerveau, dont le corps calleux, a un impact direct sur la performance de certaines fonctions cognitives chez les survivants et dans la population en général.

Mots clés : transfert d'aimantation, MTR, leucémie aiguë lymphoblastique, séquelles, myéline, corps calleux, chimiothérapie, déficits neurocognitifs, classification, forêts aléatoires, GLCM

CORPUS CALLOSUM ANALYSIS IN CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA SURVIVORS WITH BRAIN MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Sylvain BEAUMONT

ABSTRACT

Although acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common pediatric cancer in North America, research efforts have resulted in a five-year survival rate of more than 85% today. However, ALL treatments can leave long-term sequelae at many levels in children, including neurocognitive deficits. These deficits are also influenced by three risk factors: sex, age at diagnosis and type of treatment. Since the corpus callosum is the largest bundle of white matter and its main function is to ensure communication between the two hemispheres of the brain, permanent damages in its microstructure may reduce its performance and contribute to the observed deficits. The purpose of this thesis is to determine whether there are long-term sequelae in the corpus callosum in ALL survivors, to validate whether these sequelae are related to the observed neurocognitive deficits, and to evaluate if there is a link between the sequelae observed and the risk factors in ALL survivors.

The methodology used in this paper is based on the analysis of the corpus callosum from magnetization transfer (MTR) image sequences in ALL survivors and people without a history of cancer. A semi-automated method is developed to extract the MTR data from the corpus callosum of the study participants. An approach based on the use of the standard deviation is then proposed in order to refine MTR averages calculated from corpus callosum containing slight segmentation errors. Statistical analyses are carried out using the mean and histograms of MTR by combining different clinical variables with statistical tests. Finally, a classification method is proposed to automatically classify some clinical variables from the MTR data of the corpus callosum. The classification is performed using random forests trained from histograms and texture characteristics generated using corpus callosum data.

Statistical analyses revealed lower MTR intensities in ALL survivors, mainly in women and in survivors diagnosed at 5 years old or younger. These also revealed negative correlations

between MTR and cumulated doses of agents used in chemotherapy, as well as positive correlations between MTR and some cognitive performance indices, including working memory in women. Finally, promising results are obtained in the automatic classification of MTR data of the corpus callosum according to the participant group, methotrexate doses received and the global IQ.

In conclusion, the results obtained suggest myelin sequelae in the corpus callosum in ALL survivors, particularly in women and all those diagnosed at 5 years old or younger. They also suggest that intrathecal chemotherapy treatments are neurotoxic and might cause sequelae in the corpus callosum. Finally, these results also suggest that the quality of the brain's white matter, including the corpus callosum, has a direct impact on the performance of some cognitive functions in survivors and in the general population.

Keywords: magnetization transfer, MTR, acute lymphoblastic leukemia, sequelae, myelin, corpus callosum, chemotherapy, neurocognitive deficits, classification, random forests, GLCM

TABLE DES MATIÈRES

	Page
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 REVUE DE LITTÉRATURE	5
1.1 Le cerveau humain	5
1.1.1 Anatomie	5
1.1.2 Substance blanche	6
1.1.2.1 Corps calleux	8
1.1.2.2 Parcellisation du corps calleux	8
1.2 Imagerie par résonance magnétique	10
1.2.1 Imagerie du tenseur de diffusion	10
1.2.2 Imagerie par transfert d'aimantation	12
1.3 Développement de la substance blanche	14
1.3.1 Développement du corps calleux	16
1.3.2 Développement sexospécifique du corps calleux	16
1.3.3 Associations avec les habiletés intellectuelles	18
1.3.4 Effet de la prévalence manuelle sur le développement	20
1.4 La leucémie lymphoblastique aiguë pédiatrique	20
1.4.1 Facteurs de risque par rapport aux effets neurocognitifs à long terme	21
1.4.1.1 Le sexe	21
1.4.1.2 L'âge au diagnostic	22
1.4.1.3 Le type de traitement	24
1.5 Mesures du corps calleux	30
1.5.1 Mesure de la longueur	31
1.5.2 Mesure de l'épaisseur	32
1.5.3 Mesure de la courbure	33
1.5.4 Mesure de la surface et du volume	33
1.6 Segmentation des images IRM	34
1.6.1 Approches basées sur les contours actifs	34
1.6.1.1 Flux de vecteurs gradients	34
1.6.1.2 Modèles à formes actives	35
1.6.1.3 Modèles actifs d'apparence	36
1.6.2 Méthodes basées sur l'utilisation d'atlas	38
1.6.3 Méthode basée sur les champs aléatoires de Markov	39
CHAPITRE 2 MÉTHODOLOGIE	41
2.1 Production des données d'analyse	42
2.1.1 L'étude PETALE	42
2.1.2 Importation des données IRM	43
2.1.3 Production des masques de segmentation	44
2.1.3.1 La suite logicielle FreeSurfer	44
2.1.3.2 Création d'un masque de cerveau	45

2.1.3.3	Importation d'un volume de données pondérées T1	46
2.1.3.4	Normalisation du volume de données	46
2.1.3.5	Normalisation de l'intensité du volume de données	47
2.1.3.6	Segmentation du masque de cerveau	48
2.1.3.7	Création des masques de segmentation	49
2.1.3.8	Création du volume de référence pondéré en T1	49
2.1.3.9	Création de la version préliminaire des masques	50
2.1.3.10	Segmentation du volume de substance blanche	51
2.1.3.11	Création des surfaces du cortex cérébral et de la substance blanche	51
2.1.3.12	Création des masques finaux	51
2.1.3.13	Correction des masques de segmentation	52
2.1.3.14	Recalage des masques de segmentation	53
2.1.4	Extraction des données MTR	54
2.1.4.1	Normalisation des volumes de données 3D	54
2.1.4.2	Recalage des volumes de données 3D	55
2.1.4.3	Création des volumes de données MTR	57
2.1.4.4	Extraction du corps calleux à partir d'un volume de données MTR	58
2.2	Analyse statistique du corps calleux	59
2.2.1	Analyse quantitative des données pondérées en T1	60
2.2.2	Analyse quantitative des données MTR	61
2.2.2.1	Analyse de la moyenne de MTR	62
2.2.2.2	Analyse de l'histogramme de MTR	63
2.3	Classification du corps calleux	64
2.3.1	Prétraitement des données	64
2.3.1.1	Création des groupes pour l'apprentissage et la classification	64
2.3.1.2	Production des données GLCM à partir des données MTR	65
2.3.2	Apprentissage supervisé d'un classificateur	67
2.3.3	Évaluation de la performance du classificateur	69
2.3.3.1	Classification avec validation croisée à k-plis	69
2.3.3.2	Indicateurs de performance et courbe ROC	70
CHAPITRE 3 RÉSULTATS ET DISCUSSION		73
3.1	Analyse de la moyenne de T1 dans le corps calleux	73
3.2	Analyse de la moyenne de MTR dans le corps calleux	75
3.2.1	Analyse du MTR dans les structures du corps calleux	75
3.2.2	Analyse du MTR en fonction des traitements reçus	80
3.2.2.1	Analyse du MTR en fonction du sexe et des traitements reçus	81
3.2.2.2	Analyse du MTR en fonction des agents utilisés en chimiothérapie	82
3.2.2.3	Analyse du MTR dans les différentes structures du corps calleux en fonction des traitements reçus	84

3.2.2.4	Analyse du MTR en fonction de l'âge au diagnostic de la LAL et des traitements reçus	86
3.2.2.5	Analyse du MTR en fonction du sexe et des traitements reçus	87
3.2.3	Analyse du MTR en fonction de la performance cognitive	88
3.2.3.1	Analyse du MTR en fonction du QI global	89
3.2.3.2	Analyse du MTR en fonction de l'indice de vitesse de traitement	90
3.2.3.3	Analyse du MTR en fonction de l'indice de mémoire de travail	92
3.2.3.4	Analyse du MTR en fonction l'indice de compréhension verbale.....	93
3.2.3.5	Analyse du MTR en fonction de l'indice de raisonnement perceptif	94
3.3	Analyse des histogrammes de MTR	96
3.3.1	Analyse des histogrammes de MTR dans les structures du corps calleux.....	96
3.3.2	Analyse des histogrammes de MTR en fonction des traitements reçus	102
3.3.2.1	Analyse des histogrammes de MTR en fonction du sexe et des traitements reçus	103
3.3.2.2	Analyse des histogrammes de MTR en fonction des agents utilisés en chimiothérapie	104
3.3.3	Analyse des histogrammes de MTR en fonction de la performance cognitive.....	105
3.3.3.1	Analyse des histogrammes de MTR en fonction du QI global.....	105
3.3.3.2	Analyse des histogrammes de MTR en fonction de l'indice de vitesse de traitement.....	107
3.3.3.3	Analyse des histogrammes de MTR en fonction de l'indice de mémoire de travail.....	108
3.3.3.4	Analyse des histogrammes de MTR en fonction de l'indice de compréhension verbale.....	109
3.3.3.5	Analyse des histogrammes de MTR en fonction de l'indice de raisonnement perceptif	110
3.4	Classification à partir des données MTR	112
3.4.1	Classification du groupe des participants	112
3.4.2	Classification des doses cumulées de méthotrexate intrathécales	115
3.4.3	Classification de la performance cognitive.....	117
3.5	Discussion.....	119
3.5.1	Le MTR et le sexe comme facteur de risque	121
3.5.2	Le MTR et l'âge au diagnostic comme facteur de risque	123
3.5.3	Le MTR et les traitements reçus comme facteurs de risque	124
3.5.4	Le MTR et les séquelles neurocognitives	126
3.5.5	Utilisation de la moyenne et de l'histogramme de MTR.....	128

CONCLUSION	131
ANNEXE I ANALYSE DU MTR EN FONCTION DU RISQUE DE RÉCIDIVE.....	135
ANNEXE II PERFORMANCE DES FORÊTS ALÉATOIRES DANS LA CLASSIFICATION DES GROUPES	139
ANNEXE III PERFORMANCE DES FORÊTS ALÉATOIRES DANS LA CLASSIFICATION DES GROUPES BASÉS SUR LES DOSES CUMULÉES DE MÉTHOTREXATE	141
ANNEXE IV PERFORMANCE DES FORÊTS ALÉATOIRES DANS LA CLASSIFICATION DES GROUPES BASÉS SUR LE QI GLOBAL.....	143
BIBLIOGRAPHIE.....	145

LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau 2.1	Matrice de confusion d'un classificateur binaire70
Tableau 3.1	Résultats de tests de Student bilatéraux sur l'intensité de T1 dans les structures du corps calleux entre les contrôles et les survivants74
Tableau 3.2	Statistiques descriptives du MTR par groupe et par sexe76
Tableau 3.3	Statistiques du MTR dans les structures du corps calleux par groupe78
Tableau 3.4	Statistiques descriptives du MTR en fonction du traitement reçu81
Tableau 3.5	Statistiques descriptives des doses cumulées reçues de trois agents utilisés dans les traitements de chimiothérapie chez les survivants82
Tableau 3.6	Résultats de tests de corrélation de Pearson entre les moyennes de MTR et les trois agents de chimiothérapie intrathécale86
Tableau 3.7	Statistiques descriptives de MTR selon le traitement et le sexe dans le <i>splenium</i> antérieur88
Tableau 3.8	Statistiques descriptives des variables de performance cognitive entre les groupes de contrôles et de survivants89
Tableau 3.9	Statistiques descriptives de la position et de la hauteur normalisée des pics dans les histogrammes de MTR dans le corps calleux96
Tableau 3.10	Statistiques descriptives des positions et des hauteurs normalisées des pics d'histogrammes selon le sexe et le groupe98
Tableau 3.11	Position et hauteur normalisée du pic des histogrammes dans les structures du corps calleux100

LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1.1	Les principaux lobes du cerveau, adaptée de http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Brain_diagram_fr.png , libre de droits.....6
Figure 1.2	La substance blanche dans le cerveau humain, adaptée de http://en.wikipedia.org/wiki/File:3DSlicer-KubickiJPR2007-fig6.jpg , libre de droits.....7
Figure 1.3	Modèle de Witelson (A : partie antérieure, P : partie postérieure). Reproduite et adaptée avec l'autorisation d'Elsevier (Hofer et Frahm, 2006, p. 992).....9
Figure 1.4	Modèle de Hofer et Frahm. Reproduite et adaptée avec l'autorisation d'Elsevier (Hofer et Frahm, 2006, p. 992).....10
Figure 2.1	Diagramme des étapes importantes de la méthodologie41
Figure 2.2	Parcellisation du corps calleux selon <i>FreeSurfer</i> (de gauche à droite : <i>splenium</i> postérieur, <i>splenium</i> antérieur, tronc et <i>isthmus</i> , <i>genu</i> et <i>rostrum</i>).....45
Figure 2.3	Saisie d'écran d'un gabarit MNI305 utilisé dans <i>FreeSurfer</i> (711-2C_as_mni_average_305.4dfp.img)47
Figure 2.4	Vues sagittale et axiale du cerveau provenant du participant E043 (survivant) après la segmentation dans <i>FreeSurfer</i>49
Figure 2.5	Masques du corps calleux provenant du participant E002 (contrôle), avant (gauche) et après (droite) la correction manuelle53
Figure 2.6	Masques du corps calleux provenant du participant E044 (survivant), avant (gauche) et après (droite) le recalage dans le gabarit MNI305.....53
Figure 2.7	Schéma de la procédure d'extraction des données MTR54
Figure 2.8	Tranches sagittales médianes provenant du participant E030 (survivant)55
Figure 2.9	Volumes de données MTR générés pour les participants survivants E009 (gauche) et E010 (droite)58

Figure 2.10	Vue sagittale du corps calleux segmenté des participants E006 et E007 avec une interpolation rouge-vert sur les intensités de MTR.....	59
Figure 2.11	Exemple d'une courbe ROC pour un résultat de classification avec les forêts aléatoires	71
Figure 3.1	Moyenne de T1 dans les structures du corps calleux des participants selon le groupe	73
Figure 3.2	Moyenne de MTR dans les structures du corps calleux des participants selon le groupe	76
Figure 3.3	Moyenne de MTR dans les structures du corps calleux des participants selon le sexe et groupe.....	77
Figure 3.4	Moyenne de MTR dans le corps calleux selon le groupe et la structure.....	78
Figure 3.5	Volume des structures du corps calleux selon le groupe	80
Figure 3.6	Moyenne de MTR dans le corps calleux en fonction des doses cumulées de méthotrexate intrathécales	83
Figure 3.7	Moyenne de MTR par traitement et par structure du corps calleux.....	85
Figure 3.8	Moyenne de MTR dans le corps calleux en fonction de l'âge au diagnostic et des traitements reçus	87
Figure 3.9	Moyenne de MTR dans le corps calleux en fonction du QI global.....	90
Figure 3.10	Moyenne de MTR dans le corps calleux en fonction de l'indice de vitesse de traitement.....	91
Figure 3.11	Moyenne de MTR dans le corps calleux en fonction de l'indice de mémoire de travail	92
Figure 3.12	Moyenne de MTR dans le corps calleux en fonction de l'indice de compréhension verbale.....	93
Figure 3.13	Moyenne de MTR dans le corps calleux en fonction de l'indice de raisonnement perceptif.....	95
Figure 3.14	Position du pic des histogrammes de MTR dans le corps calleux selon le sexe et le groupe.....	97
Figure 3.15	Position du pic des histogrammes de MTR dans les structures du corps calleux selon le groupe	99

Figure 3.16	Moyenne des histogrammes de MTR dans le <i>splenium</i> antérieur selon le groupe	101
Figure 3.17	Position du pic des histogrammes de MTR par traitement dans les structures du corps calleux	103
Figure 3.18	Position du pic des histogrammes de MTR dans le corps calleux en fonction des doses cumulées de méthotrexate intrathécales	105
Figure 3.19	Position du pic des histogrammes de MTR dans le corps calleux en fonction du QI global	106
Figure 3.20	Position du pic des histogrammes de MTR dans le corps calleux en fonction de l'indice de vitesse de traitement chez les hommes	108
Figure 3.21	Position du pic des histogrammes de MTR dans le corps calleux en fonction de l'indice de mémoire de travail	109
Figure 3.22	Position du pic des histogrammes de MTR dans le corps calleux en fonction de l'indice de compréhension verbale	110
Figure 3.23	Position du pic des histogrammes de MTR dans le corps calleux en fonction de l'indice de raisonnement perceptif.....	111
Figure 3.24	Moyenne des résultats des forêts aléatoires avec 3 variables aléatoires chez les hommes et 1 variable aléatoire chez les femmes après 1000 itérations dans la classification du groupe de participants	113
Figure 3.25	Projection des variables de classification provenant du <i>genu</i> chez les hommes.....	114
Figure 3.26	Projection des variables de classification provenant du <i>splenium</i> antérieur, du tronc et de l' <i>isthmus</i> chez les femmes	115
Figure 3.27	Moyennes des résultats des forêts aléatoires avec 2 variables aléatoires après 1000 itérations dans la classification des groupes basés sur les doses de MTX	116
Figure 3.28	Courbe ROC résultante de la classification des groupes basés sur les doses cumulées de MTX intrathécales.....	117
Figure 3.29	Moyennes des résultats des forêts aléatoires avec 1 variable aléatoire après 1000 itérations dans la classification des groupes basés sur le QI global.....	118
Figure 3.30	Courbe ROC résultante de la classification des groupes basés sur le QI global.....	119

Figure 3.31 Vue sagittale du corps calleux du participant E007 (survivant)
avec une interpolation rouge-vert sur les intensités de MTR.....121

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
CNN	Réseau de neurones convolutif (<i>convolutional neural network</i>)
CSV	<i>Comma-separated values</i>
EMD	<i>Earth mover's distance</i>
FA	Anisotropie fractionnelle (<i>fractional anisotropy</i>)
FSPGR	<i>Fast spoiled gradient echo</i>
FVG	Flux de vecteurs gradients
GCA	<i>Gaussian classifier atlas</i>
GLCM	<i>Gray-level co-occurrence matrix</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IDM	<i>Inverse different moment</i>
ITD	Imagerie du tenseur de diffusion
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
MD	Diffusion moyenne (<i>mean diffusion</i>)
MT	Transfert d'aimantation (<i>magnetization transfer</i>)
MTR	<i>Magnetization transfer ratio</i>
NU	Non-uniforme
OOB	<i>Out-of-bag</i>
PRI	Indice de raisonnement perceptif (<i>perceptual reasoning index</i>)
PSI	Indice de vitesse de traitement (<i>processing speed index</i>)
RD	Diffusion radiale ou perpendiculaire (<i>radial diffusion</i>)
RF	Forêts aléatoires (<i>random forests</i>)

SPGR	<i>Spoiled gradient echo</i>
QI	Quotient intellectuel
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
VCI	Indice de compréhension verbale (<i>verbal comprehension index</i>)
WAIS	<i>Wechsler adult intelligence scale</i>
WMI	Indice de mémoire de travail (<i>working memory index</i>)

LISTE DES SYMBOLES ET UNITÉS DE MESURE

°	Degré
Gy	Gray, l'énergie d'un rayonnement ionisant
m	Mètre
mg	Milligramme
mm	Millimètre
μ	Mu, pour la moyenne empirique
σ	Sigma, pour l'écart-type

INTRODUCTION

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est le cancer le plus fréquent chez les jeunes en Amérique du Nord et environ 1 enfant sur 1096 recevra un tel diagnostic avant l'âge de 20 ans (Ward *et al.*, 2014). Dans les années 60, le taux de survie après 5 ans dans la population pédiatrique était de moins de 50 %, mais les progrès de la recherche sur la LAL ont fait passer le taux de survie à plus de 85 % aujourd'hui (Marcoux *et al.*, 2017; Armstrong *et al.*, 2016; Pui *et al.*, 2009).

Aujourd'hui, les protocoles de traitement de la LAL sont principalement composés d'une chimiothérapie intraveineuse variant en intensité selon la probabilité de récurrence chez l'enfant malade. Si un risque de récurrence dans le système nerveux central existe, des injections de chimiothérapie par voie intrathécale sont aussi effectuées, remplaçant les lourds traitements de radiothérapie qui étaient autrefois effectués. Lorsque la LAL est très agressive ou que le risque de récurrence est élevé, des traitements de radiothérapie peuvent toutefois être combinés à la chimiothérapie afin de favoriser une rémission.

Ces traitements peuvent cependant laisser des séquelles à long terme au niveau cardiaque, métabolique, osseux et neurocognitif chez les survivants de la LAL. En effet, la majorité des études récentes s'accordent pour affirmer que les survivants de la LAL présentent des déficits neurocognitifs dans un domaine au moins, dont l'attention, la mémoire, l'intelligence, la vitesse de traitement, les fonctions exécutives, etc. De plus, selon Edelman *et al.* (2014), Armstrong *et al.* (2013), Conklin *et al.* (2012) et Armstrong *et al.* (2007), la gravité des séquelles neurocognitives trouvées chez les survivants de la LAL est influencée par trois facteurs de risque, soit le sexe, l'âge au diagnostic et les traitements reçus. Selon ces études, les femmes, les enfants diagnostiqués très jeunes et les enfants recevant des traitements intensifs sont effectivement plus à risque de développer des séquelles neurocognitives à long terme. Notre projet s'est donc concentré sur les séquelles neurocognitives à long terme chez les survivants de la LAL, et plus principalement sur l'impact des traitements sur le corps calleux et les séquelles neurocognitives qui en résultent. De plus, notre projet contribue au

projet de recherche PETALE du Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine qui étudie les séquelles à long terme chez les survivants de la LAL.

Dans le cadre de notre projet de recherche, nous avons comme premier objectif de déterminer si des séquelles à long terme dans le corps calleux seraient trouvées chez les survivants de la LAL. Notre deuxième objectif était de déterminer s'il existe des liens entre ces séquelles dans le corps calleux et les déficits neurocognitifs observés. En effet, puisque le corps calleux est le plus gros faisceau d'axones de la substance blanche et que sa fonction principale est de relier les deux hémisphères du cerveau, nous croyions que ces changements pourraient contribuer à engendrer des déficits cognitifs chez les survivants. Finalement, notre troisième objectif était de déterminer s'il existe des liens entre ces séquelles dans le corps calleux et les facteurs de risque de la LAL.

Afin de détecter ces changements dans le corps calleux, nous avons basé notre méthodologie sur l'utilisation de séquences IRM acquises par transfert d'aimantation (MTR) chez un groupe de survivants de la LAL et un groupe de contrôles. En effet, le MTR est sensible par rapport à l'état de la microstructure de la substance blanche dans le cerveau (Henkelman, 2000) et est considéré comme un bon indicateur par rapport à la présence de la myéline dans la substance blanche (Van Buchem *et al.*, 2001).

Pour valider notre hypothèse selon laquelle des changements permanents seraient visibles dans le corps calleux des survivants de la LAL, nous avons développé une méthodologie en trois grandes étapes. Dans la première étape, un volume de données MTR du corps calleux de chacun des participants est généré à partir des séquences de données acquises. Les données MTR doivent d'abord être générées à partir de deux séquences IRM différentes, dont une ayant été acquise par transfert d'aimantation. Ensuite, puisque le volume de données MTR a été généré pour le cerveau en entier, les données du corps calleux seulement sont segmentées à partir de celui-ci. Dans la deuxième étape, une analyse statistique des données MTR du corps calleux est effectuée afin de comparer les intensités de MTR entre différents groupes. En plus de comparer les intensités de MTR dans le corps calleux entre le groupe de contrôles

et le groupe de survivants, des sous-groupes sont créés à partir de variables cliniques, tels que l'âge au diagnostic, le sexe et le type de traitement reçu. Finalement, en plus de comparer les intensités de MTR entre les différents groupes, des tests de corrélations sont effectués entre le MTR des différents groupes et différentes variables cliniques numériques, telles que l'âge au diagnostic, les doses cumulées de méthotrexate intrathécales reçues et différents indices de performance cognitive, dont le QI global. Finalement, dans la troisième étape, nous tentons de classer les intensités de MTR dans le corps calleux selon le groupe du participant, la quantité de méthotrexate reçue par voie intrathécale et le QI global.

Le travail présenté dans ce mémoire est divisé en trois chapitres. Le premier chapitre débute par une introduction sur l'anatomie du cerveau et sur la substance blanche, suivies d'une description du corps calleux et de ses méthodes de parcellisation. Cette section est suivie d'une introduction de deux techniques d'imagerie par résonance magnétique couramment utilisées en imagerie cérébrale, soit l'imagerie du tenseur de diffusion et l'imagerie par transfert d'aimantation. Nous présentons ensuite une revue de littérature sur le développement du cerveau humain et sur la leucémie aiguë lymphoblastique. Finalement, une revue de littérature sur la mesure sur corps calleux et quelques méthodes de segmentation des images IRM est présentée. Dans le deuxième chapitre, nous présentons la méthodologie utilisée afin de valider notre hypothèse. Une présentation et une discussion des résultats obtenus dans notre recherche sont effectuées dans le troisième chapitre. La conclusion revient à nouveau sur les résultats les plus importants qui ont été obtenus dans notre recherche et nous évaluons finalement l'hypothèse que nous avons d'abord émise. En dernier lieu, nous émettons les limites par rapport aux résultats obtenus dans notre recherche et discutons d'améliorations à évaluer pour des travaux futurs.

CHAPITRE 1

REVUE DE LITTÉRATURE

1.1 Le cerveau humain

1.1.1 Anatomie

Le cerveau humain se divise en deux hémisphères quasi-symétriques, dont une commissure, au centre, relie les parties gauche et droite. Les hémisphères sont recouverts d'une fine couche de substance grise formant le cortex cérébral, d'une épaisseur d'environ 1,5 mm à 3 mm (Kolak, 2006). Cette substance grise est composée principalement de neurones, de corps cellulaires et de cellules gliales. La partie interne du cerveau est composée de substance blanche, une partie intégrante du système nerveux central. Celle-ci est composée de faisceaux d'axones enveloppés d'une gaine de myéline permettant la communication entre les aires de substance grise par le biais d'impulsions électriques. Les substances blanches et grises baignent dans le liquide cérébro-spinal, un liquide transparent remplissant toutes les cavités du cerveau, et dont le rôle inclut la protection des traumatismes et des infections, le transport des nutriments et l'évacuation des déchets.

Les hémisphères du cerveau sont composés de 4 lobes, à savoir les lobes frontal, temporal, pariétal et occipital gauches et droits. Le lobe frontal, dans la partie antérieure du cerveau, est impliqué dans les fonctions motrices, la planification des tâches complexes et le langage. Le lobe temporal, situé en-dessous du lobe frontal et du lobe pariétal, dans la partie latérale inférieure, a pour fonctions principales la reconnaissance d'objets ainsi que le traitement de la mémoire et des émotions. Le lobe pariétal, dans la partie arrière supérieure du cerveau, traite l'information visuospatiale, tandis que le lobe occipital, tout à fait à l'arrière du cerveau, est principalement utilisé dans le traitement de la perception visuelle.

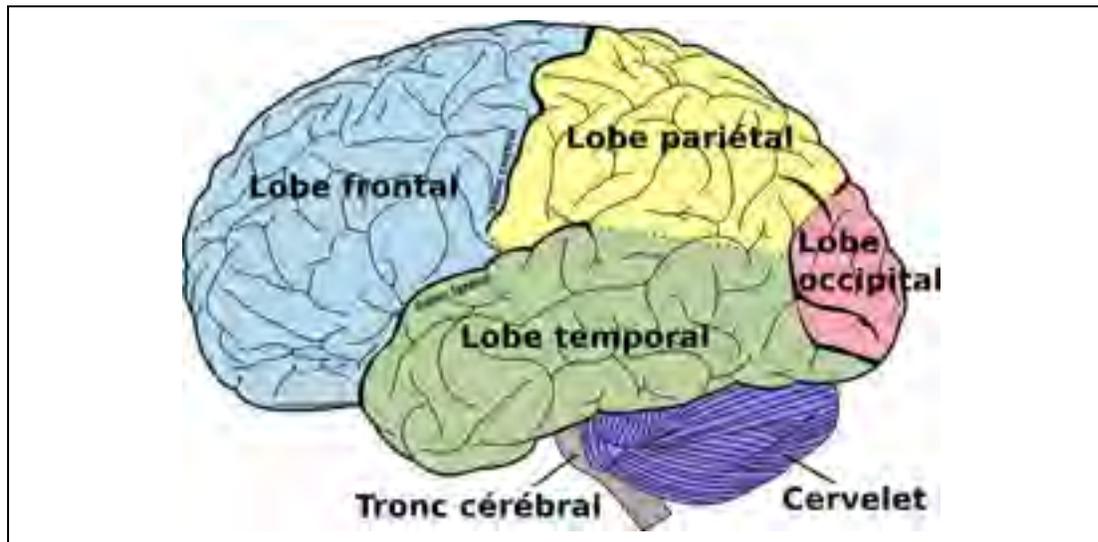


Figure 1.1 Les principaux lobes du cerveau, adaptée de http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Brain_diagram_fr.png, libre de droits

1.1.2 Substance blanche

La substance blanche est située dans la partie interne du cerveau, en dessous de la substance grise, et se prolonge jusqu'à la moelle épinière. Faisant partie du système nerveux central, la première fonction de la substance blanche est de permettre la communication entre les différentes aires de substance grise. La substance blanche est composée d'axones, des fibres nerveuses myélinisées servant au transport des impulsions électriques entre les neurones de la substance grise. Selon Barnea-Goraly *et al.* (2005), une gaine de myéline plus épaisse, un diamètre des axones plus important et une meilleure organisation de la substance blanche sont des facteurs qui peuvent améliorer significativement le transport des impulsions électriques entre les aires de substance grise, ce qui pourrait aussi avoir un impact important sur le développement cognitif.

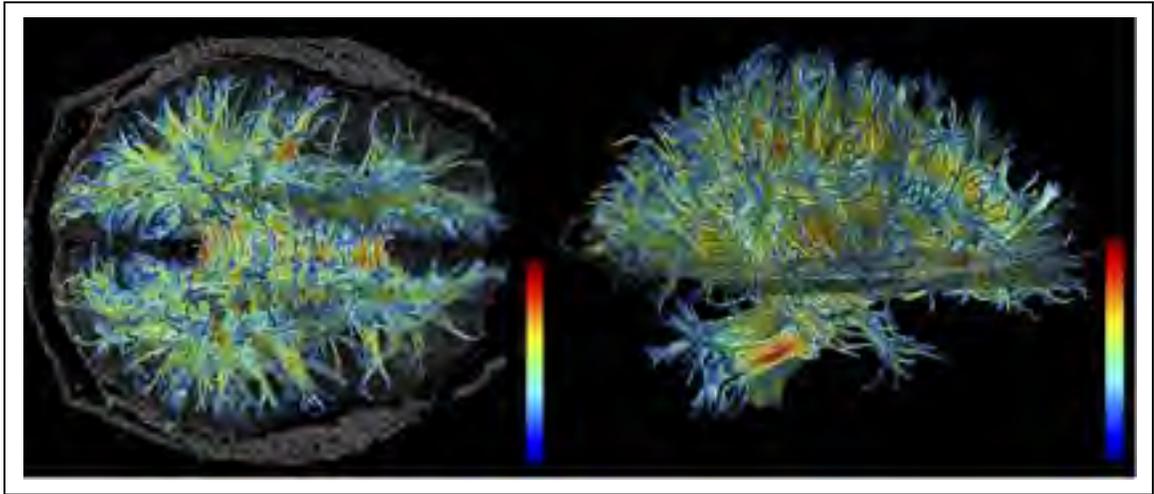


Figure 1.2 La substance blanche dans le cerveau humain, adaptée de <http://en.wikipedia.org/wiki/File:3DSlicer-KubickiJPR2007-fig6.jpg>, libre de droits

La substance blanche se présente en faisceaux d'axones pouvant être délimités à l'aide l'imagerie du tenseur de diffusion (voir la section 1.2.1). En effet, quelques études citées dans cette revue de littérature utilisent l'imagerie du tenseur de diffusion pour analyser le développement de plusieurs faisceaux de substance blanche. Parmi les faisceaux étudiés, le corps calleux est le plus important et le plus gros faisceau d'axones de la substance blanche. Sa fonction principale est de relier les deux hémisphères du cerveau. Une description plus détaillée du corps calleux est effectuée dans le chapitre 1.1.2.1. Le fornix est une commissure inter-hémisphérique située sous le corps calleux, et qui relie l'hippocampe aux corps mamillaires. Le fornix fait partie du système limbique et est notamment impliqué dans le traitement de la mémoire. Entourant la partie supérieure du corps calleux, le cingulum est impliqué dans la communication du système limbique et est associé, entre autres, à l'hippocampe. Le faisceau longitudinal inférieur, qui unit les lobes temporal et occipital, est entre autres impliqué dans le traitement de la vision, tandis que le faisceau longitudinal supérieur associe les quatre lobes et est notamment impliqué dans le traitement du langage et dans la mémoire de travail, surtout visuelle. Le faisceau corticospinal relie principalement la moelle épinière au cortex moteur et traverse la capsule interne. Finalement, le faisceau unciné associe les lobes frontal et temporal, et est impliqué notamment dans le traitement de la mémoire et des émotions.

1.1.2.1 Corps calleux

Le corps calleux est une commissure fibreuse servant à interrelier les deux hémisphères du cerveau. Celui-ci, composé d'environ 190 millions d'axones (Paul, 2011), est la plus importante commissure du cerveau, car il relie les 4 lobes du cerveau. Le corps calleux est composé de plusieurs parties ayant des fonctions distinctes. Dans la partie antérieure, le *rostrum* et le *genu*, celui-ci composé de fibres minces de densité élevée, connectent les aires préfrontales (Hofer et Frahm, 2006) et la région pariétale antérieure inférieure (Paul, 2011). Le tronc antérieur est composé de fibres plus larges et moins denses, connectant les aires prémotrice et motrice supplémentaire (Hofer et Frahm, 2006; Paul, 2011). La partie postérieure du tronc, celle-ci aussi composée de fibres larges et rapides, relie l'aire motrice. L'*isthmus*, composé de fibres moyennes, connecte les aires motrice et sensorielle primaires (Hofer et Frahm, 2006; Paul, 2011). Finalement, le *splenium*, composé de fibres minces et plus denses (Paul, 2011) dans sa partie antérieure, et larges et rapides dans sa partie postérieure, connecte les lobes pariétal, temporal, et occipital (Hofer et Frahm, 2006; Paul, 2011).

Selon Luders *et al.* (2010, p. 10985), « la quantité de fibres calleuses est déjà fixée lors de la naissance, mais les changements structurels du corps calleux continuent de survenir pendant le développement post-natal, dus à la myélinisation, la redirection et l'élagage des fibres ». Par conséquent, la microstructure et la morphologie du corps calleux changeront durant toute la durée de vie de l'humain, affectant inévitablement la qualité des communications inter-hémisphériques. Une description plus complète du développement normal du corps calleux sera effectuée dans la section 1.3.1.

1.1.2.2 Parcellisation du corps calleux

Les deux méthodes principales servant à subdiviser le corps calleux sont celles de Witelson (1989) et de Hofer et Frahm (2006). La parcellisation de Witelson (1989) a été mise au point en faisant l'étude histologique post-mortem du corps calleux chez des primates. Cette méthode divise le corps calleux verticalement en 5 parties principales, dont le tiers antérieur

(1/3, incluant le *genu*, le *rostrum* et le corps rostral), le corps antérieur (1/6), le corps postérieur (1/6), le tiers postérieur (2/15, incluant l'*isthmus*) et le cinquième postérieur (1/5, incluant le *splenium*). Cette méthode de subdivision est utilisée explicitement dans l'étude de Luders *et al.* (2010). Cependant, quoique cette méthode ne soit pas nommée directement, les études de Lebel et Beaulieu (2011), Lebel *et al.* (2012) et McLaughlin (2007) utilisent toutes la terminologie de subdivision de Witelson (1989) et parcellisent le corps calleux en trois sections distinctes : le *genu*, le tronc (corps) et le *splenium*.

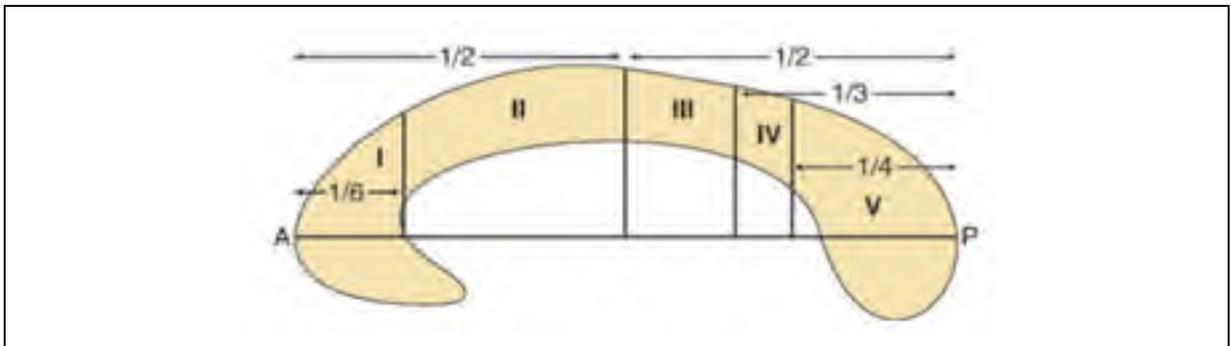


Figure 1.3 Modèle de Witelson (A : partie antérieure, P : partie postérieure). Reproduite et adaptée avec l'autorisation d'Elsevier (Hofer et Frahm, 2006, p. 992)

En 2006, Hofer et Frahm vont analyser la microstructure des fibres du corps calleux à l'aide de l'imagerie du tenseur de diffusion. Leur étude va donc conclure sur une adaptation du modèle de Witelson afin de mieux subdiviser le corps calleux selon les régions avec lesquelles les divisions sont connectées. Les 5 divisions du modèle de Hofer et Frahm (2006) sont : la région I (1/6, aire préfrontale), la région II (1/3, aire prémotrice et aire motrice supplémentaire), la région III (1/6, aire motrice), la région IV (1/12, aire sensorielle) et la région V (1/4, aires pariétales postérieures et préfrontales). La parcellisation d'Hofer et Frahm est utilisée dans les études de Sampaio *et al.* (2013) et de Wade *et al.* (2013), et est référencée dans l'étude de Paul (2011).

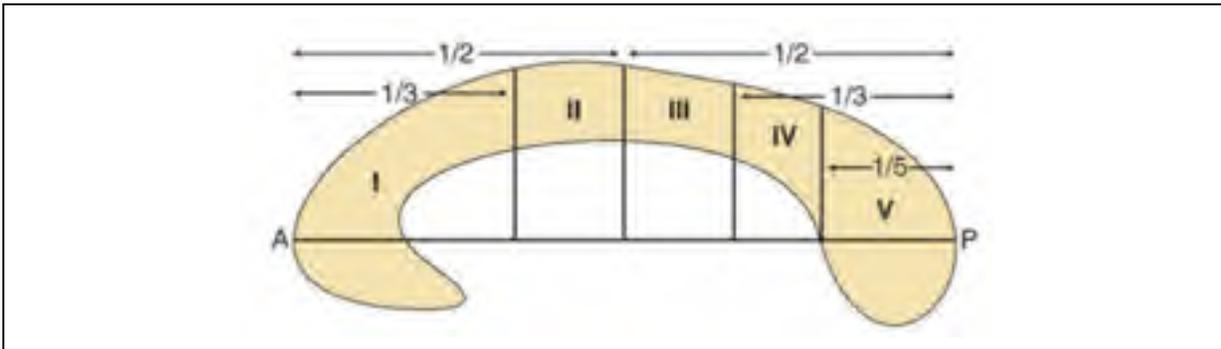


Figure 1.4 Modèle de Hofer et Frahm. Reproduite et adaptée avec l'autorisation d'Elsevier (Hofer et Frahm, 2006, p. 992)

1.2 Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique non-invasive d'imagerie médicale servant à produire des images précises des tissus internes du corps. L'acquisition des images n'irradie pas le patient et est effectuée sans injection d'agent de contraste, à moins d'indication contraire du spécialiste traitant (Hornak, 2013). Cette technique utilise les principes de résonance magnétique nucléaire pour déterminer « l'absorption et l'émission d'énergie dans les fréquences radio du spectre électromagnétique » (Hornak, 2013) de la zone observée. Les images sont obtenues par fines tranches dont l'épaisseur peut varier entre 1 et quelques millimètres. Quoique cette technique d'imagerie produise des images 2D, la production d'images 3D est possible en utilisant la tomographie, une technique permettant de reconstruire le volume de la zone observée à partir de tranches d'images contiguës acquises.

1.2.1 Imagerie du tenseur de diffusion

Parmi les méthodes non-invasives utilisées pour l'étude du cerveau, l'imagerie du tenseur de diffusion est l'une des plus récentes. Cette technique, basée sur l'imagerie par résonance magnétique, se sert de la diffusion des molécules d'eau dans les tissus afin de déterminer la localisation et la structure de ceux-ci. En supposant que l'eau diffuse plus facilement dans le sens des fibres nerveuses que par le contact des tissus environnants, l'analyse de la diffusion de l'eau permettra de reconstituer l'organisation spatiale des fibres nerveuses.

L'imagerie du tenseur de diffusion capte la diffusion de l'eau dans les tissus et produit, pour chaque voxel, un tenseur de diffusion défini par 6 paramètres : $[\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \nu_1, \nu_2, \nu_3]$ (Mori, 2007). Les trois premiers paramètres sont les valeurs propres, de la plus forte à la plus faible, et les trois suivants les vecteurs propres. Les trois vecteurs propres représentent les axes de diffusion dans le voxel, paramétrés par les valeurs propres associées. Différentes métriques peuvent alors être déduites du tenseur de diffusion, décrivant finement la microstructure de la substance blanche analysée.

L'anisotropie fractionnelle (FA) est une mesure permettant de définir le patron de diffusion de l'eau dans un voxel. Cette mesure est définie sur une échelle de 1 - une valeur nulle signifie une diffusion isotrope et une valeur maximale (1) détermine une diffusion dans un seul axe.

$$FA = \left(\frac{3}{2}\right)^{\frac{1}{2}} \times \left(\frac{(\lambda_1 - \lambda_{av})^2 + (\lambda_2 - \lambda_{av})^2 + (\lambda_3 - \lambda_{av})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (1.1)$$

tiré de McLaughlin (2007)

Où λ_{av} est la diffusion moyenne.

La diffusion moyenne (MD) est la diffusivité moyenne de l'eau, et celle-ci se calcule en effectuant la moyenne des 3 valeurs propres du tenseur de diffusion.

$$MD = \lambda_{av} = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3 \quad (1.2)$$

tiré de Mori (2007)

La diffusion axiale (AD) est la diffusivité de l'eau dans le sens de la fibre, et celle-ci correspond à la valeur propre la plus élevée.

$$AD = \lambda_1 \tag{1.3}$$

tiré de Mori (2007)

La diffusion radiale (RD), ou perpendiculaire, est la diffusivité de l'eau, perpendiculaire au sens de la fibre, et celle-ci se calcule en effectuant la moyenne des 2 valeurs propres les plus faibles du tenseur de diffusion.

$$RD = (\lambda_2 + \lambda_3)/2 \tag{1.4}$$

tiré de Mori (2007)

1.2.2 Imagerie par transfert d'aimantation

L'imagerie par transfert d'aimantation est une technique d'imagerie par résonance magnétique découverte dans les années 80 et qui s'est beaucoup développée dans les années 90. Celle-ci utilise les principes physiques des protons afin de détecter les baisses de signal dans les tissus biologiques. Le processus débute par l'envoi d'une impulsion radiofréquence (RF) afin de saturer l'aimantation des protons fixes liés aux macromolécules des tissus. Puisque les protons fixes ont un temps de relaxation plus court que les protons libres et que leur spectre d'absorption est inversement proportionnel à leur temps de relaxation, les protons libres ne sont pas affectés par ce signal RF. La saturation des protons fixes va se transférer dans les protons libres environnants par un processus d'échange, occasionnant une baisse de signal dans les protons fixes (Henkelman *et al.*, 2001). Puisque la vitesse de transfert du spin (saturation) entre les protons fixes et les protons mobiles est relative au type de matière et à son état, il suffit de détecter les baisses de signal pour détecter la matière et les détails de la microstructure de celle-ci (Grossman *et al.*, 1994). Finalement, il est possible de calculer l'amplitude de cette baisse de signal dans la matière en effectuant deux acquisitions IRM, avec et sans impulsion RF, qu'on soustrait ensuite pour en déduire les changements relatifs. Le résultat de ce calcul est appelé « taux de transfert d'aimantation » (MTR).

$$MTR = \frac{M_0 - M_{\text{sat}}}{M_0} \quad (1.5)$$

tiré de Henkelman (2000)

Selon Henkelman (2000), le MTR est sensible aux changements dans la microstructure de la substance blanche et est un bon indicateur « de la présence de la myéline dans le cerveau » (Van Buchem *et al.*, 2001). Pour ces raisons, l'imagerie par transfert d'aimantation a été utilisée dans un bon nombre d'études sur des maladies affectant la substance blanche cérébrale, dont l'autisme (Gozzi *et al.*, 2012), la leucémie aiguë lymphoblastique (Yamamoto *et al.*, 2006) et la sclérose en plaques (Van Buchem, 1999).

Les 3 principales métriques utilisées pour analyser le MTR dans la substance blanche sont la moyenne et les deux propriétés du pic de son histogramme, à savoir la position et la hauteur. Ces métriques sont utilisées dans différentes applications, dont l'étude de Van Buchem *et al.* (2001) qui analyse la maturation du cerveau et obtient des corrélations entre l'âge des sujets et ces métriques. L'étude sur la sclérose en plaques du même auteur (1999) obtient des moyennes moins élevées et des hauteurs du pic des histogrammes plus basses chez les sujets malades. Finalement, l'étude de Yamamoto *et al.* (2006) obtient des métriques d'histogramme moins élevées dans la substance blanche chez les sujets malades après des traitements de chimiothérapie.

Quoique le MTR et les indices de l'imagerie de diffusion, telle que l'anisotropie fractionnelle, proviennent de techniques différentes, toutes deux peuvent être utilisées pour évaluer l'état de la microstructure de la myéline (Lebel et Beaulieu, 2011; Mori, 2007; Van Buchem *et al.*, 2001; Henkelman, 2000). L'étude de Gozzi *et al.* (2012) discute toutefois des différences entre les deux techniques et spécifie qu'il existe maintenant des preuves que le MTR donne une mesure plus juste de la présence de myéline que l'imagerie de diffusion. En effet, selon la revue effectuée par cette étude, les indices de diffusion mesurent plusieurs propriétés de la substance blanche à la fois, et non seulement l'état de la myéline, ce qui

pourrait laisser croire que ces deux techniques ne produisent pas tout à fait le même type d'information.

1.3 Développement de la substance blanche

L'imagerie du tenseur de diffusion permet de capter diffusion des molécules d'eau dans les tissus de la substance blanche. Une des métriques principales de cette technique d'imagerie est l'anisotropie fractionnelle, car elle permet de déterminer le degré de myélinisation des axones, leur cohérence et leur densité (Barnea-Goraly *et al.*, 2005; Lebel et Beaulieu, 2011). Selon Lebel *et al.* (2012), les variations dans la diffusion axiale et la diffusion radiale dans les fibres provoquent aussi des changements dans l'anisotropie fractionnelle - une diminution de la diffusion radiale implique donc une meilleure myélinisation ou une plus grande densité de fibres. Une plus grande myélinisation des fibres permet d'augmenter la vitesse des signaux transmis par celles-ci, ce qui pourrait avoir une grande incidence dans le développement cognitif, comportemental et émotionnel (Barnea-Goraly *et al.*, 2005). Selon Luders *et al.* (2010), il n'y a pas que la myélinisation des fibres qui améliore la diffusion radiale dans la substance blanche. En effet, d'autres facteurs, comme la cohérence des fibres et leur densité, peuvent affecter la qualité de la diffusion. Par ailleurs, une plus grande myélinisation des fibres implique aussi un plus grand diamètre de celles-ci, cela pouvant avoir un effet sur leur volume et leur densité. Finalement, l'étude de Barnea-Goraly *et al.* (2005) effectue une observation intéressante : la plupart des régions où l'anisotropie augmente, mais pas la densité, sont en périphérie des faisceaux, près de frontière entre les substances blanches et grises. Selon les auteurs, cela suggère une meilleure organisation et cohérence des axones, augmentant l'anisotropie fractionnelle dans ces régions.

Selon les études de Lebel *et al.*, (2012), Lebel et Beaulieu (2011) et McLaughlin *et al.* (2007), le développement de la microstructure de la substance blanche n'est pas linéaire et est spécifique pour chacun des faisceaux. Les premiers faisceaux à se développer sont le fornix, le corps calleux et le faisceau longitudinal inférieur, probablement parce que ceux-ci sont impliqués dans des fonctions essentielles, telles que la vision, les communications inter-

hémisphériques et la mémoire (Lebel *et al.*, 2012). Ensuite vient le développement de la capsule interne et du faisceau cortico-spinal, celui reliant la moelle épinière au cortex moteur. Finalement, les connexions fronto-temporales, dont le faisceau supérieur longitudinal, le faisceau unciné et le cingulum, se développent en dernier, et « indiquant une combinaison de développement prolongé et de déclin tardif » (Lebel *et al.* 2012). Durant le développement de la substance blanche, les plus grands changements ont lieu dans les faisceaux qui prennent plus de temps à atteindre leur degré maximal de maturation ou à décliner. L'amplitude des changements en anisotropie fractionnelle et en diffusion moyenne dans les différents faisceaux est de l'ordre 3 % à 20 % (Lebel *et al.* 2012). Selon le même auteur, l'augmentation en anisotropie fractionnelle est de 3 % à 15 % avant de diminuer de 3 % à 11 %, tandis que la diminution en diffusion moyenne est de 6 % à 14 % avant d'augmenter de 4 % à 20 %.

Ces changements dans la microstructure de la substance blanche impliquent donc des changements dans le volume de celle-ci. En effet, tout comme le volume de la substance grise et de fluide cérébro-spinal, le volume de substance blanche varie sur toute la durée de vie selon une courbe non linéaire. La courbe de développement de substance blanche a la forme d'une cloche, où son expansion atteint son maximum vers l'âge de 37 ans (Lebel *et al.*, 2012) et puis diminue pour le reste de la vie. Contrairement au volume de fluide cérébro-spinal qui reste stable jusque vers l'âge de 40 ans avant d'entamer sa croissance, le volume de substance grise diminue toute la vie et ce, à partir de l'enfance. Quoique les hommes aient des volumes généralement plus élevés, on ne distingue pas de différence significative dans les volumes normalisés de ces trois substances entre les hommes et les femmes (Lebel *et al.*, 2012).

Les études analysant le développement de la substance blanche à partir d'imagerie par transfert d'aimantation sont moins fréquentes. Cependant, l'étude d'Hofman *et al.* (1999) rapporte une corrélation négative entre le MTR et l'âge chez l'adulte. En effet, tel que discuté plus tôt, le même patron de développement peut être trouvé dans les études utilisant l'imagerie de diffusion.

1.3.1 Développement du corps calleux

Le développement normal du corps calleux est fortement corrélé avec l'âge des sujets, et ce, pour toute la vie durant (Lebel *et al.*, 2012; Luders *et al.*, 2010). Cependant, le développement des différentes parties du corps calleux est asynchrone - les parties se développent indépendamment, à des périodes et des cadences différentes (Lebel *et al.*, 2012; Lebel et Beaulieu, 2011; Luders *et al.*, 2010; McLaughlin *et al.*, 2007).

L'étude de Luders *et al.* (2010) sur 95 hommes et 95 femmes, de 5 à 18 ans, démontre qu'il existe une corrélation positive entre l'âge et l'épaisseur du corps calleux, débutant dans la partie antérieure chez l'enfant, pour se poursuivre dans la partie postérieure chez l'adolescent. De plus, celle-ci suggère que le *rostrum* se remet à croître vers l'âge de 17-18 ans, ce qui reste à confirmer, puisque le nombre de sujets compris dans ce groupe d'âge était limité et qu'aucun sujet n'était plus âgé. Finalement, les résultats de leur étude suggèrent aussi que la croissance de l'*isthmus* débute plus tôt chez les femmes que chez les hommes. Ceci est discuté dans la section 1.3.2.

Les études de Lebel *et al.* (2012) et de McLaughlin *et al.* (2007) sur la microstructure du corps calleux démontrent que le patron curvilinéaire de développement observé dans les autres faisceaux de substance blanche est aussi présent dans le corps calleux. Le corps calleux est l'un des premiers faisceaux de substance blanche à se développer. Parmi les différentes sections du corps calleux, le *genu* et le *splenium* atteignent leur niveau maximal d'anisotropie fractionnelle en premier, à l'âge de 21 ans et de 25 ans respectivement, tandis que le tronc atteint son niveau maximal à 35 ans (Lebel *et al.* 2012).

1.3.2 Développement sexospécifique du corps calleux

Luders *et al.* (2010) et Lenroot *et al.* (2007) ont obtenu des volumes de substance blanche plus élevés chez les hommes que chez les femmes. Pour leur étude, Luders *et al.* (2010) vont donc normaliser les résultats en fonction du volume relatif au sexe du sujet pour ne pas biaiser leur résultats. Leur étude a démontré que la croissance de l'*isthmus* débute plus tôt

chez les femmes que chez les hommes. Ces résultats viennent appuyer ceux de l'étude de Lenroot *et al.* (2007) qui a démontré que le volume maximal de substance grise entre les lobes pariétal et temporal survient 2 ans plus tôt chez les femmes. L'étude de Wang *et al.* (2012) utilisant l'imagerie de diffusion rapporte aussi une maturation plus rapide de certains faisceaux de substance blanche chez les filles par rapport aux garçons, mais pas pour le corps calleux. Leur étude rapporte toutefois une diffusion axiale plus élevée chez les filles dans le tronc du corps calleux par rapport aux garçons.

Lebel et Beaulieu (2011) ont aussi obtenu des résultats différents entre les deux sexes quant à l'anisotropie fractionnelle dans trois différents faisceaux, dont des valeurs plus élevées dans le *splenium* chez les femmes et dans le faisceau corticospinal chez les hommes. Cependant, ils concluent en spécifiant que les différences sont très petites, de 1 % à 3 %, semblables à l'écart-type des résultats obtenus lors des analyses. Dans une étude semblable, Lebel *et al.* (2012), ont trouvé quelques spécificités par rapport à la diffusion dans certains faisceaux, mais n'ont pas établi de différence significative dans le corps calleux.

Les résultats obtenus dans l'étude de Menzler *et al.* (2011) sont en accord avec ces derniers, mais sont toutefois plus significatifs ($p < 0,0001$). En effet, les résultats qu'ils ont obtenus démontrent une anisotropie fractionnelle plus élevée et une diffusion radiale moins élevée chez les hommes comparativement aux femmes dans le corps calleux et le cingulum. Selon les auteurs, ces résultats suggèrent des différences dans la myélinisation de la substance blanche entre les deux sexes.

L'étude de Dunst *et al.* (2014) a aussi trouvé des différences dans la microstructure du corps calleux entre les deux sexes, mais ces différences sont toutefois corrélées en fonction du QI. Leur étude utilisant l'IRM de diffusion leur a permis de trouver une corrélation positive entre le QI et l'anisotropie fractionnelle dans le *genu* et dans le corps droit du corps calleux, mais seulement chez les hommes. Toujours chez les hommes, ils ont aussi obtenu une corrélation entre le QI et la diffusion radiale dans le *genu*. Du côté des femmes seulement, des corrélations positives entre l'anisotropie fractionnelle et le quotient intellectuel verbal ont été

trouvées dans le faisceau longitudinal supérieur et le faisceau corticospinal gauche dans l'étude de Wang *et al.* (2012).

À notre connaissance, il existe peu de recherches utilisant l'imagerie par transfert d'aimantation qui se sont penchées sur les différences de la substance blanche entre les deux sexes à partir d'un groupe d'adultes en santé. L'étude de Björnholm *et al.* (2017) sur 433 personnes saines a toutefois trouvé des moyennes de MTR plus élevées dans le corps calleux chez les hommes comparativement aux femmes. Selon les auteurs, cette différence chez les hommes pourrait être causée par une augmentation de la myéline liée à la présence de testostérone au début de la vingtaine. En accord avec les résultats obtenus dans cette dernière, l'étude d' « Sex differences in white matter development during adolescence: A DTI study ». Brain Research *et al.* (1999) sur la substance blanche de 51 adultes en santé rapporte que les intensités de MTR trouvées chez les hommes sont en moyenne plus élevées que celles trouvées chez les femmes. Dans l'étude de Gozzi *et al.* (2012), aucune différence dans le MTR entre les deux sexes n'a toutefois pu être trouvée, mais la population étudiée était composée d'enfants atteints d'autisme, ce qui ne correspond pas à la population étudiée dans les autres études.

Bien que des différences dans la microstructure de la substance blanche aient été trouvées dans plusieurs études, ces résultats devront être confirmés par d'autres études. Beaucoup de facteurs peuvent biaiser les résultats, dont la précision des données IRM acquises, l'âge et la distribution des sujets dans les groupes et la méthode d'analyse elle-même, et les chercheurs devront faire preuve de prudence dans l'utilisation de tels résultats.

1.3.3 Associations avec les habiletés intellectuelles

L'étude de Tamnes *et al.* (2010) démontre qu'il existe une corrélation positive entre l'anisotropie fractionnelle et le quotient intellectuel verbal et de performance dans plusieurs faisceaux de substance blanche, dont le corps calleux. De plus, une corrélation négative entre ces quotients intellectuels et les métriques de diffusion radiale et moyenne ont été démontrés

dans ces mêmes faisceaux. Ces résultats ont surtout été retrouvés dans l'hémisphère gauche, où les lobes frontal et pariétal étaient les plus distinctifs. Cependant, tous les sujets faisant partie de cette étude étaient droitiers, ce qui, selon les auteurs, pourrait mener à une dominance naturelle de l'hémisphère gauche dans le cerveau. Selon les auteurs, ces résultats viennent confirmer les résultats d'autres études antérieures concernant le développement cortical et les fonctions cognitives. Ces résultats sont aussi soutenus par l'étude de Yu *et al.* (2008) qui a obtenu des corrélations positives entre le quotient intellectuel global et l'anisotropie fractionnelle dans le corps calleux et le faisceau corticospinal gauche.

Toujours en accord avec les résultats précédents, les résultats obtenus dans l'étude de Li *et al.* (2009) suggèrent que le corps calleux, le cingulum, le faisceau corticospinal et le faisceau fronto-occipital font effectivement partie du « réseau de l'intelligence ». En effet, des corrélations significatives ont été obtenues entre les indices de quotient intellectuel global, verbal et de performance, et les différentes propriétés du réseau de substance blanche. Selon les auteurs, leurs résultats suggèrent que « l'efficacité de la structure de la substance blanche peut être une base biologique de l'intelligence ».

De plus, tel que discuté dans la section 1.3.2, l'étude de Dunst *et al.* (2014) rapporte des corrélations positives entre le quotient intellectuel et des métriques de diffusion, dont l'anisotropie fractionnelle et la diffusion radiale, dans le corps calleux, mais seulement chez les hommes. L'étude de Wang *et al.* (2012) rapporte aussi des corrélations positives entre l'anisotropie fractionnelle et le quotient intellectuel verbal dans les faisceaux longitudinal supérieur et corticospinal gauche, mais seulement chez les femmes. Cette même étude a toutefois trouvé une corrélation entre le quotient intellectuel global et l'anisotropie fractionnelle dans le faisceau fronto-occipital inférieur chez les deux sexes.

Cependant, aucune démonstration dans l'étude de Luders *et al.* (2010) n'a pu conclure si les habiletés intellectuelles élevées de l'enfant menaient toujours à des habiletés intellectuelles élevées chez l'adulte – d'autres recherches devront être menées à ce sujet.

Finalement, les résultats de Tamnes *et al.* (2010) suggèrent aussi que les enfants qui ont un quotient intellectuel verbal élevé ont un développement accéléré de la substance blanche, suivi d'un plateau. Au contraire, les enfants qui ont un quotient intellectuel verbal moyen développent leur substance blanche sur une plus grande période de temps avant d'atteindre leur plateau.

1.3.4 Effet de la prévalence manuelle sur le développement

La prévalence manuelle est un signe de l'asymétrie fonctionnelle du cerveau. Afin d'éliminer les biais dus à la dominance hémisphérique qui pourrait avoir un impact sur le développement de la microstructure de la substance blanche, la plupart des études lues contrôlent la prévalence manuelle de leur échantillon dans leur analyse. Pour déterminer la prévalence manuelle des sujets étudiés, les études de Luders *et al.* (2010), Hofer et Frahm (2006), et Alexander *et al.* (2007) utilisent la mesure « Edinburgh handedness inventory » définie par Oldfield (1971), ou une mesure dérivée de celle-ci pour les sujets âgés de moins de 6 ans (Luders *et al.*, 2010).

Dans leur étude sur le développement du corps calleux chez les enfants de 5 à 18 ans, Luders *et al.* (2010) n'ont toutefois pas trouvé de différence significative en rapport avec la prévalence manuelle lors de l'analyse de l'épaisseur et de la morphologie du corps calleux.

1.4 La leucémie lymphoblastique aiguë pédiatrique

Selon des statistiques récentes publiées, « environ 1 enfant sur 285 aura un diagnostic de cancer avant l'âge de 20 ans » (Ward *et al.*, 2014). Parmi ces cas de cancer, la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) pédiatrique est le cancer le plus fréquent, avec 26 % des cas (Ward *et al.*, 2014). Cependant, les progrès de la recherche sur le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique pédiatrique ont permis une augmentation importante du taux de survie après 5 ans, passant de moins de 50 % dans les années 60 à plus de 85 % aujourd'hui (Marcoux *et al.*, 2017; Armstrong *et al.*, 2016; Pui *et al.*, 2009). Cependant, il est largement reconnu que la survie par rapport à la maladie n'est pas sans conséquence et que des séquelles à long

terme, sinon permanentes, peuvent persister chez les survivants. Selon Krull *et al.* (2013b), la plupart des survivants de la LAL pédiatrique souffrent effectivement de séquelles neurocognitives à long terme dans un bon nombre de domaines. Il existe toutefois plusieurs facteurs qui influencent ces séquelles chez les survivants de la LAL et ceux-ci seront discutés dans la prochaine section.

1.4.1 Facteurs de risque par rapport aux effets neurocognitifs à long terme

1.4.1.1 Le sexe

Aux États-Unis, la LAL frappe principalement les populations caucasienne et hispanique, et plus souvent les hommes que les femmes (Ward *et al.*, 2014). Cependant, malgré le fait que les garçons sont plus souvent touchés, un bon nombre d'études confirment que le fait d'être une femme constitue un facteur de risque par rapport à la performance cognitive chez les survivants de la LAL (Armstrong *et al.*, 2007).

En effet, l'étude de Von der Weid *et al.* (2003) démontre que les filles recevant une chimiothérapie seulement ont un QI global et des indices de performance, verbale et non verbale, moins élevés que les garçons. En accord avec cette dernière, une corrélation négative entre les doses de méthotrexate et le QI global est observée chez les femmes survivantes seulement dans l'étude de Waber *et al.* (1992). Des déficits cognitifs importants chez les femmes sont aussi trouvés dans l'étude de Krull *et al.* (2013b) qui observe des déficits au niveau de l'intelligence et des habiletés scolaires chez les femmes par rapport au groupe d'hommes survivants. Dans cette même étude, des déficits par rapport à la vitesse de traitement sont aussi trouvés chez les femmes survivantes ayant reçu des doses élevées de radiothérapie. Finalement, des déficits dans les indices de performance non verbale, dont le QI de performance et l'organisation perceptive, ont été observés dans l'étude de Brown *et al.* (1998) chez les femmes survivantes ayant reçu une chimiothérapie seulement, par rapport aux hommes survivants.

Des déficits attentionnels chez les survivantes ayant reçu une chimiothérapie seulement sont aussi discutés dans différentes études. En effet, des déficits de flexibilité attentionnelle sont rapportés dans les études de Jain *et al.* (2009) et de Buizer *et al.* (2005a; 2005b). De plus, des déficits par rapport à l'absence de distractibilité sont rapportés seulement chez les survivantes dans l'étude de Brown *et al.* (1998). Finalement, des déficits chez les survivantes en ce qui concerne le contrôle visuomoteur et l'intégration visuomotrice sont rapportés dans les études de Buizer *et al.* (2005a; 2005b) et Brown *et al.* (1998).

Cependant, quelques études observent aussi des déficits cognitifs chez les hommes. Des déficits par rapport à la mémoire de travail et au contrôle de l'inhibition ont été observés chez les hommes survivants seulement dans l'étude de Jain *et al.* (2009). Les observations de cette même étude concernant les déficits d'attention soutenue chez les femmes sont toutefois en contradiction par rapport à ceux de l'étude de Buizer *et al.* (2005b), qui soutient qu'une tendance négative existe plutôt chez les hommes.

Selon la revue de littérature de Buizer *et al.* (2009), les différents problèmes cognitifs trouvés chez les survivantes pourraient être expliqués par la neurotoxicité des traitements de chimiothérapie lors du processus de maturation du cerveau. Puisque le gain de substance blanche pendant la croissance est moins rapide chez les filles que chez les garçons, celle-ci serait plus susceptible de souffrir des effets toxiques de la chimiothérapie que chez les garçons (Buizer *et al.*, 2009; Jain *et al.*, 2009).

1.4.1.2 L'âge au diagnostic

Selon Ward *et al.* (2014), c'est entre 2 ans et 4 ans que le taux d'incidence de la LAL est le plus élevé dans les pays industrialisés. Malheureusement, plusieurs études démontrent qu'il existe une corrélation négative entre l'âge au diagnostic et les séquelles neurocognitives chez les survivants de la LAL. En effet, l'étude de Schuitema *et al.* (2013) a obtenu des corrélations positives entre l'anisotropie fractionnelle dans les faisceaux frontal et pariétal, et l'âge au diagnostic chez les survivants ayant reçu une radiothérapie crânienne, suggérant une

atteinte à la substance blanche chez les plus jeunes. Cette étude n'a toutefois pas obtenu de corrélation significative avec les survivants ayant reçu une chimiothérapie seulement. Une corrélation négative entre la diffusion moyenne dans la substance blanche et l'âge au diagnostic a aussi été révélée dans l'étude de Dellani *et al.* (2008) utilisant aussi les tenseurs de diffusion.

Dans l'étude de Buizer *et al.* (2005b), les survivants de la LAL ayant reçu une chimiothérapie seulement performant moins bien dans les tests de contrôle visuomoteur, et cette performance se dégrade lorsque le survivant a été diagnostiqué en bas âge. Des déficits au niveau de la mémoire et de l'attention sont aussi rapportés par Conklin *et al.* (2012) chez les survivants qui ont reçu une chimiothérapie intensive et qui ont été diagnostiqués en bas âge, plus spécifiquement avant 5 ans. En accord avec les résultats de Conklin *et al.* (2012), les résultats obtenus dans l'étude d'Hardy *et al.* (2017) suggèrent que les enfants qui eu un diagnostic avant 10 ans ont une plus grande probabilité d'avoir des séquelles à long terme, notamment en ce qui concerne la vitesse de traitement et l'intelligence. L'étude de Von der Weid *et al.* (2003) a aussi observé des performances verbales et non verbales plus basses chez les survivants en fonction de l'âge au diagnostic, sans toutefois être significatives. Cependant, leur étude a obtenu une corrélation négative significative entre le QI global et l'âge au diagnostic.

Selon Krull *et al.* (2013b), le risque de souffrir de troubles cognitifs liés aux traitements de radiothérapie crânienne (intensités de 18 Gy et 24 Gy) décroît graduellement avec l'âge au diagnostic. Les résultats obtenus dans leur étude témoignent que tous les types de traitement reçus en bas âge causent des problèmes cognitifs dans la plupart des domaines. Cependant, des problèmes plus importants au niveau de l'intelligence, de la mémoire et du rendement scolaire sont trouvés lorsque des doses élevées (24 Gy) de radiothérapie sont reçues en bas âge (Krull *et al.*, 2013b).

Puisque la plupart des faisceaux de substance blanche se développent au fil de la croissance par un processus de myélinisation et d'élagage chez l'enfant et l'adolescent, il est

effectivement possible que les traitements neurotoxiques reçus chez les enfants en bas âge viennent influencer le processus de développement. Cette hypothèse est aussi soutenue par l'étude de Brown *et al.* (2009) qui soutient que la faible maturation des structures du cerveau chez les jeunes pourrait souffrir des traitements de chimiothérapie. Selon Schuitema *et al.* (2013), les résultats obtenus dans leur étude suggèrent que les traitements de radiothérapie affectent les cellules qui créent la myéline, privant les axones de la couche de myéline protectrice. Dans la communauté de chercheurs, « il est largement admis que les enfants qui ont reçu un diagnostic de la LAL avant 5 ans sont plus susceptibles de souffrir de séquelles à long terme » (Brown *et al.*, 2009).

1.4.1.3 Le type de traitement

Les deux principaux traitements administrés aux patients pédiatriques atteints de LAL sont la chimiothérapie, par voies intraveineuse et intrathécale, et la radiothérapie crânienne. Le choix du traitement à appliquer est fait en fonction du risque de récurrence de la maladie. Les patients pédiatriques ayant un risque de récurrence faible à standard reçoivent une chimiothérapie seulement tandis que ceux ayant un risque de récurrence élevé peuvent aussi recevoir une radiothérapie crânienne (Janzen et Spiegler, 2008). Selon certaines études, les traitements de radiothérapie devraient effectivement être réservés pour certains cas où les risques de récurrence de la LAL dans le système nerveux central sont élevés (Inaba *et al.*, 2013; Pui *et al.*, 2009). En effet, les patients qui recevaient autrefois de hautes doses de radiothérapie crânienne étaient plus susceptibles de développer des tumeurs à la tête et au cou (Ward *et al.*, 2014), et de souffrir de problèmes neurocognitifs (Ward *et al.*, 2014; Krull *et al.*, 2013b; Pui *et al.*, 2009). Les traitements de radiothérapie ont donc été largement remplacés par des traitements intensifs de chimiothérapie par voie intrathécale (Conklin *et al.*, 2012; Pui *et al.*, 2009). Aujourd'hui, moins de 20 % des patients pédiatriques reçoivent des traitements de radiothérapie crânienne (Janzen et Spiegler, 2008) en plus d'une chimiothérapie.

Les traitements de chimiothérapie débutent habituellement par un traitement de chimiothérapie intensif de 4 à 6 semaines à l'hôpital afin d'induire une rémission de la LAL

chez le patient. Cette induction de la rémission est suivie par une période de consolidation de quelques mois pendant laquelle la chimiothérapie viendra éliminer les cellules cancéreuses résiduelles (Inaba *et al.*, 2013). Finalement, un traitement de chimiothérapie de maintenance se poursuivra pendant encore 2 à 3 ans (Ward *et al.*, 2014; Inaba *et al.*, 2013).

Le traitement de chimiothérapie intraveineux est généralement composé de méthotrexate, de glucocorticoïdes, tels que la dexaméthasone, la prednisone et la prednisolone, la vincristine, l'asparaginase, la mercaptopurine et possiblement de l'anthracycline, telle que la doxorubicine (Cheung et Krull, 2015; Inaba *et al.*, 2013). Les injections intrathécales de chimiothérapie, qui consiste à injecter du méthotrexate, de la cytarabine et de l'hydrocortisone dans la moelle épinière afin d'accéder au liquide cérébro-spinal, sont effectuées très tôt et à intervalles réguliers dans le traitement (Möricke *et al.*, 2008; Inaba *et al.*, 2013). Ce type de traitement particulier est utilisé principalement chez les patients dont le risque de récurrence dans le système nerveux central est standard à élevé (Cheung et Krull, 2015) et peut être utilisé conjointement avec la chimiothérapie intraveineuse (Cheung et Krull, 2015; Reddick *et al.*, 2005).

Selon Cheung et Krull (2015), plusieurs agents utilisés dans les traitements de chimiothérapie passent la barrière hémato-encéphalique, dont le méthotrexate, la cytarabine intrathécale (lorsque combinée avec le méthotrexate) et les corticostéroïdes. Le méthotrexate est largement considéré comme un agent neurotoxique (Boulet-Craig *et al.*, 2016; Cheung et Krull, 2015; Krull *et al.*, 2013b; Reddick et Conklin, 2010; Yamamoto *et al.*, 2006; Reddick *et al.*, 2005; Buizer *et al.*, 2005b). En effet, Reddick *et al.* (2005) rapportent des corrélations positives entre la démyélinisation de la substance blanche et l'utilisation du méthotrexate en chimiothérapie. Selon leur étude, les changements dans la substance blanche sont visibles à long terme, causant des atrophies dans le tiers des cas. L'étude de Yamamoto *et al.* (2006) démontre aussi une démyélinisation de la substance blanche après des traitements de chimiothérapie utilisant du méthotrexate par voie intrathécale. Schuitema *et al.* (2013) est en accord avec cette affirmation, ajoutant du coup « qu'il existe des preuves que la chimiothérapie et la radiothérapie peuvent causer une apoptose des oligodendrocytes, des

cellules essentielles à la myélinisation des axones ». Du côté de la substance grise, Genshaft *et al.* (2013) a obtenu des volumes moins élevés chez les survivants ayant eu des traitements de chimiothérapie seulement. Selon Dellani *et al.* (2008), la chimiothérapie affecte effectivement la qualité de la substance blanche dans le lobe temporal dans lequel on peut retrouver des niveaux d'anisotropie fractionnelle moins élevés et une diffusion moyenne plus élevée. Finalement, les résultats obtenus dans l'étude d'Edelmann *et al.* (2014) suggèrent aussi que les traitements de chimiothérapie peuvent altérer la microstructure de la substance blanche, pouvant causer des problèmes neurocognitifs chez les survivants de la LAL.

L'étude de Schuitema *et al.* (2013) n'est pas en désaccord sur la toxicité de la chimiothérapie sur la substance blanche, mais affirme que son effet est moindre comparativement à celui de la radiothérapie. Selon les résultats qu'ils ont obtenus, l'anisotropie fractionnelle est effectivement plus basse chez les survivants que chez les contrôles, sans être nécessairement significativement différente. De plus, leur étude n'a pu faire de corrélation entre le dosage du méthotrexate (intraveineux et intrathécal) et les dommages dans la substance blanche. Aucune différence significative dans la substance blanche n'a toutefois été trouvée dans l'étude de Genshaft *et al.* (2013), mais la population utilisée dans cette étude n'incluait pas de survivants ayant eu un risque élevé de récurrence. De plus, cette dernière est basée sur l'analyse de l'imagerie pondérée en T1 qui est moins sensible par rapport à la lecture de l'état de la myéline dans la substance blanche (Buchem *et al.*, 2001; Henkelman *et al.*, 2000).

Il existe peu de documentation sur la neurotoxicité de la cytarabine, celle-ci utilisée conjointement avec le méthotrexate et l'hydrocortisone dans les traitements de chimiothérapie par voie intrathécale. Cependant, l'étude de Krull *et al.* (2013b) a rapporté un risque accru de problèmes de l'attention en lien avec les doses d'hydrocortisone par voie intrathécale. Selon Cheung et Krull (2015), il existe des preuves dans la littérature que les corticostéroïdes peuvent causer des effets comportementaux et psychiatriques chez l'adulte comme l'enfant. Selon ces auteurs, les effets neuropsychiatriques de l'hydrocortisone dans la chimiothérapie par voie intrathécale sont encore inconnus et devraient être étudiés.

Les traitements de radiothérapie crânienne consistent à irradier le crâne des patients atteints de LAL afin d'éliminer les cellules cancéreuses. Ce type de traitement était largement utilisé dans le passé et des doses élevées de radiations, jusqu'à 24 Gy, étaient données dans les années 60 et 70 (Krull *et al.*, 2013b). Depuis les années 80, les doses ont été diminuées et les patients reçoivent des doses moins élevées, entre 12 Gy et 18 Gy, afin de diminuer les effets néfastes des radiations (Inaba *et al.*, 2013; Krull *et al.*, 2013b).

Parmi les problèmes associés aux traitements de radiothérapie crânienne, plusieurs études ont démontré des changements par rapport à la structure de la substance blanche et aussi de l'atrophie chez les survivants de la LAL, dont celle d'Edelmann *et al.*, (2014). Dans l'étude de Schuitema *et al.* (2013), des corrélations négatives ont été obtenues entre l'anisotropie fractionnelle et les doses reçues de radiothérapie chez les patients de LAL pédiatrique dans plusieurs faisceaux de substance blanche, dont le corps calleux. Une diffusion radiale plus élevée, donc moins performante, a été trouvée dans le lobe temporal et le lobe pariétal chez les survivants ayant reçu une radiothérapie dans l'étude d'Armstrong *et al.* (2013). La même étude avait aussi trouvé des volumes de matière blanche moins élevés dans le lobe temporal. Finalement, la revue de littérature de Janzen *et al.* (2008) affirme aussi que des changements au niveau de la substance blanche, de la taille des ventricules et du cortex cérébral chez les survivants de la LAL sont souvent observés chez les survivants de LAL pédiatrique ayant reçu une radiothérapie.

Des problèmes cognitifs associés aux traitements de chimiothérapie et de radiothérapie crânienne de la LAL sont rapportés par la plupart des auteurs, mais varient d'une étude à l'autre. Cependant, la plupart des études récentes s'accordent pour affirmer que les survivants de la LAL performant généralement moins bien dans un domaine au moins dans les tests neurocognitifs. Ces variations peuvent être liées à des différences dans la méthodologie, le type ou l'intensité du traitement donné et la population étudiée (incluant l'ethnicité, le sexe, le niveau de vie, la scolarité et l'âge au diagnostic). Certaines études affirment que des déficits cognitifs plus importants sont obtenus chez les survivants de la LAL lorsque les traitements incluent des doses élevées de radiothérapie (Armstrong *et al.*, 2013; Krull *et al.*,

2013b). D'autres études qui comparent les performances cognitives des survivants ayant reçu des doses de radiothérapie moyennes (entre 12 Gy et 18 Gy) à la population normale et aux survivants qui ont reçu une chimiothérapie seulement affirment qu'ils obtiennent généralement des performances moins bonnes dans un domaine au moins (Cheung et Krull, 2015; Edelmann *et al.*, 2014; Schuitema *et al.*, 2013; Harila *et al.*, 2009). Finalement, les études qui analysent la performance cognitive des survivants ayant reçu une chimiothérapie seulement affirment qu'ils performant moins bien que la population normale dans au moins un domaine (Edelmann *et al.*, 2014; Genschaft *et al.*, 2013; Krull *et al.*, 2013a; ; Krull *et al.*, 2013b; Conklin *et al.*, 2012; Mennes *et al.*, 2005; Buizer *et al.*, 2005a), et que la performance décroît lorsque l'intensité de la chimiothérapie augmente (Buizer *et al.*, 2005a). Une corrélation négative entre les doses de méthotrexate et le QI global a aussi été observée chez les femmes dans l'étude de Von der Weid *et al.* (2003). Cette corrélation n'est pas tout à fait supportée dans l'étude de Schuitema *et al.* (2013), mais les auteurs ont tout de même remarqué dans leur étude qu'il existe un lien entre le niveau d'anisotropie fractionnelle et les déficits neurocognitifs d'un sous-groupe de survivants.

Les problèmes liés à l'attention et aux fonctions exécutives sont parmi les problèmes les plus souvent relevés chez les survivants de la LAL, mais beaucoup d'autres domaines cognitifs peuvent être affectés, tels que l'intelligence, la vitesse de traitement, la mémoire, etc. Les prochains paragraphes résument les déficits rencontrés dans quelques études chez les survivants en lien avec les traitements reçus.

Des déficits en ce qui concerne les fonctions exécutives et l'attention chez les survivants de la LAL sont rapportés par un bon nombre d'études. Des déficits attentionnels chez les survivants ayant reçu une chimiothérapie seulement sont rapportés par Edelmann *et al.* (2014), Krull *et al.* (2013a et 2013b), Reddick et Conklin (2010), Harila *et al.* (2009) et Carey *et al.* (2008). Chez les survivants ayant reçu le même traitement, des problèmes d'attention soutenue sont aussi rapportés par Genschaft *et al.* (2013), Schuitema *et al.* (2013) et Conklin *et al.* (2012). De plus, toujours en lien avec les traitements de chimiothérapie, des déficits de flexibilité attentionnelle sont rapportés dans les études de Jain *et al.* (2009) et de

Buizer *et al.* (2005a; 2005b). Des problèmes attentionnels sont aussi trouvés chez les survivants ayant reçu une radiothérapie. Les études de Schuitema *et al.* (2013) et de Harila *et al.* (2009) rapportent aussi que les survivants ayant reçu une radiothérapie ont des déficits au niveau de l'attention soutenue plus importants que ceux qui ont reçu une chimiothérapie seulement. Dans l'étude d'Edelmann *et al.* (2014), un déficit en ce qui concerne la variabilité de l'attention est aussi trouvé chez les survivants ayant reçu ce type de traitement. En ce qui concerne la mémoire de travail, l'étude de Reddick et Conklin (2010) soutient que la neurotoxicité des traitements de chimiothérapie pourrait causer des déficits chez les survivants. Finalement, des problèmes liés à la mémoire de travail, la flexibilité cognitive et la fluidité verbale ont aussi été rapportés par Krull *et al.* (2013b) et Carey *et al.* (2008) en lien avec deux types de traitement.

Plusieurs études rapportent des déficits par rapport à la mémoire chez les survivants de la LAL. Dans les études d'Edelmann *et al.* (2014) et de Harila *et al.* (2009), des déficits par rapport à la mémoire sont trouvés chez les survivants ayant reçu une chimiothérapie. Des déficits en lien avec la mémoire totale et la mémoire verbale sont aussi trouvés dans l'étude de Genshaft *et al.* (2013). Cependant, des déficits de mémoire plus importants sont trouvés chez les survivants ayant aussi reçu de haute doses de radiothérapie dans les études d'Edelmann *et al.* (2014), d'Armstrong *et al.* (2013), de Krull *et al.* (2013b) et d'Harila *et al.* (2009).

Quelques études rapportent aussi des déficits en ce qui concerne la vitesse de traitement chez les survivants de la LAL. Les études de d'Edelmann *et al.* (2014), Krull *et al.* (2013b) et Conklin *et al.* (2012) ont toutes trouvé des déficits par rapport à la vitesse de traitement chez les survivants qui ont reçu une chimiothérapie. Selon l'étude d'Edelmann *et al.* (2014), les survivants qui ont reçu une radiothérapie obtiennent une performance encore moins élevée que ceux qui ont reçu seulement une chimiothérapie.

Des déficits en ce qui concerne les fonctions intellectuelles chez les survivants qui ont reçu une chimiothérapie sont rapportés par quelques études. Un rendement intellectuel moins

élevé est trouvé chez ces survivants dans les études de Krull *et al.* (2013b) et de Harila *et al.* (2009), celles-ci précisant que l'atteinte était encore plus importante quand un traitement de radiothérapie était reçu. Un QI global moins élevé est trouvé chez les survivants ayant reçu une chimiothérapie dans l'étude de Genschaft *et al.* (2013). L'étude de Von der Weid *et al.* (2003) supporte ces résultats et rapporte aussi des QI verbal et non verbal plus faibles chez les survivants ayant reçu une chimiothérapie seulement.

Des déficits en ce qui concerne les fonctions visuospatiales chez les survivants sont aussi rapportés par quelques auteurs. L'étude de Schuitema *et al.* (2013) rapporte des problèmes concernant la coordination visuomotrice chez les survivants qui ont reçu une chimiothérapie. Toujours en lien avec la chimiothérapie, des problèmes par rapport au contrôle visuomoteur et l'intégration visuomotrice sont rapportés dans les études de Buizer *et al.* (2005a; 2005b) et Brown *et al.* (1998). Chez les survivants ayant reçu une radiothérapie, des déficits plus importants concernant la coordination visuomotrice sont rapportés dans l'étude de Schuitema *et al.* (2013) par rapport aux survivants ayant reçu une chimiothérapie seulement.

Finalement, des problèmes au niveau de l'apprentissage et des habiletés scolaires chez les survivants ayant reçu une chimiothérapie sont rapportés dans les études de Krull *et al.* (2013b) et Conklin *et al.* (2012). Pour le même type de traitement, une atteinte aux habiletés scolaires, dont le vocabulaire et les mathématiques, a aussi été rapportée par les études d'Edelmann *et al.* (2014) et Carey *et al.* (2008).

1.5 Mesures du corps calleux

Différentes mesures peuvent être effectuées sur le corps calleux afin de le décrire précisément. À partir du plan sagittal du corps calleux, il est possible de calculer sa longueur, son épaisseur, son aire et sa courbure sur toute son étendue. Ces mesures sont importantes, car elles permettent de définir la normalité de celui-ci (Luders *et al.*, 2010) ou encore de diagnostiquer des désordres développementaux (Paul, 2011; Elnakib *et al.*, 2012; Sampaio *et al.*, 2013).

Wade *et al.* (2013) proposent l'utilisation de plusieurs images afin de diminuer les erreurs dans les calculs de mesures et de permettre une meilleure différenciation entre deux corps calleux. Au lieu d'effectuer les calculs sur une seule image, soit une tranche provenant de l'acquisition des images IRM, ils proposent d'utiliser, si possible, 3 ou 5 tranches d'images contiguës pour faire ces calculs. Leur étude a démontré que le fait d'utiliser plus de tranches dans les calculs permettait de réduire le coefficient de variation entre deux corps calleux, ce qui se résulte dans des résultats plus précis.

1.5.1 Mesure de la longueur

Selon Sampaio *et al.* (2013), la longueur du corps calleux est une caractéristique discriminante dans le diagnostic du syndrome de William. Dans leur étude, un calcul précis de la longueur est effectué en utilisant l'algorithme robuste de Bouix et Siddiqi (2005). Cet algorithme a pour but d'extraire le squelette d'une forme en enlevant séquentiellement les couches de vecteurs gradients jusqu'à ce qu'il ne reste que la ligne médiane de la forme, soit son squelette. Une fois la ligne médiane trouvée, celle-ci est lissée et enfin segmentée en 100 points équidistants afin de pouvoir facilement être comparée et analysée.

Dans l'étude de Luders *et al.* (2010), le corps calleux est modélisé à l'aide d'un maillage 3D très finement constitué. Les nœuds du graphe sont ensuite déplacés afin de rendre la topologie spatialement uniforme. Finalement, la ligne médiane 2D du corps calleux est extraite en effectuant la moyenne spatiale des bordures inférieures et supérieures sur 100 points équidistants répartis sur toute sa longueur.

Une solution novatrice et rapide a été développée par Elnakib *et al.* (2012). Celle-ci consiste à extraire itérativement la ligne médiane du corps calleux en propageant un front d'onde sur toute sa longueur à partir du *splenium*. L'utilisation d'une méthode de cheminement rapide, plus connue du nom de « Fast marching », permet la génération de courbes de niveau dans une direction donnée. Le point situé sur la courbe maximale devient le point de départ pour la prochaine itération et un nouveau front d'onde est émis jusqu'à ce que la fin du corps calleux

soit rencontrée. Le même processus est lancé dans le sens inverse afin de réduire la dépendance par rapport au point de départ choisi. Il suffit alors de relier tous les points trouvés sur la courbure maximale des courbes de niveau afin de former la ligne médiane.

1.5.2 Mesure de l'épaisseur

Comme pour la mesure de la longueur, la mesure de l'épaisseur du corps calleux est importante pour l'évaluation quantitative de son développement. Puisque les sections du corps calleux se développent indépendamment, à des périodes et des rythmes différents (Lebel *et al.*, 2012; Luders *et al.*, 2010; McLaughlin *et al.*, 2007), il est nécessaire d'effectuer cette mesure sur un bon nombre de localisations pour repérer les différences entre deux instants donnés.

Sampaio *et al.* (2013) calcule l'épaisseur du corps calleux à partir de 100 points équidistants répartis sur la ligne médiane. Pour chacun de ces points de contrôle, la longueur par rapport à la bordure supérieure et inférieure est calculée. Cette méthode permet donc une analyse précise de l'épaisseur du corps calleux sur toute sa superficie - aussi précise que le permet la résolution des données acquises.

La méthode utilisée par Elnakib *et al.* (2012) est semblable à celle utilisée par Sampaio *et al.* (2013), puisque la ligne médiane va aussi être divisée en 100 points équidistants. Cependant, leur méthode découpe le corps calleux en tranches 3D délimitées par les points de contrôle, qui seront finalement transformées en cylindres. Le centre du cylindre étant la ligne médiane de la section du corps calleux, des lignes perpendiculaires à celle-ci, dont le rayon correspond à l'épaisseur maximale de cette section, sont dirigées vers l'extérieur. Puisqu'une ligne est tracée à chaque degré, cette méthode facilite la comparaison de l'épaisseur de deux corps calleux en comparant l'épaisseur aux angles équivalents. Selon Elnakib *et al.* (2012), cette méthode ne déforme pas le corps calleux, ce qui est le cas des méthodes transformant celui-ci en sphère ou en ellipsoïde, ce qui permet des calculs plus précis.

1.5.3 Mesure de la courbure

En complément à la mesure de l'épaisseur, la courbure du contour du corps calleux est mesurée à chaque point de contrôle. Celle-ci correspond à la moyenne de l'angle des segments de la ligne médiane qui sont inclus dans la section mesurée.

En plus de mesurer la courbure sur le contour, Sampaio *et al.* (2013) mesure la courbure globale du corps calleux dans leur étude sur sa morphométrie associée au syndrome de William. À partir d'un plan sagittal, cette mesure est effectuée à partir du rectangle minimal englobant le corps calleux, en calculant l'angle composé des points inférieurs gauches et droits, passant par le point central sur la bordure supérieure. Cette mesure, associée à la mesure de la longueur du corps calleux, permet de donner un aperçu de la forme générale du corps calleux.

1.5.4 Mesure de la surface et du volume

Puisque la substance blanche segmentée provenant de l'imagerie du tenseur de diffusion est le résultat de l'exécution d'un algorithme de tractographie et de seuils de tolérance définis, les mesures d'aire et de volume peuvent ne pas correspondre totalement aux valeurs réelles du sujet. Par contre, elles peuvent très bien être utilisées lors des analyses comparatives à titre de références (Lebel *et al.*, 2012). De plus, certaines études utilisent des données du tenseur de diffusion plus grossière, comme dans l'étude de McLaughlin *et al.* (2007) où les tranches ont une épaisseur de 6,5 mm. L'utilisation de telles données ne permet pas d'effectuer des calculs précis sur le volume et pourrait évidemment introduire des biais importants dans le calcul du volume de certains faisceaux.

Pour automatiser le processus, le logiciel *FreeSurfer* (Fischl, 2012) a été utilisé par Lebel *et al.* (2012) pour calculer le volume de la substance blanche, de la substance grise, du liquide cérébro-spinal et du cerveau entier, à l'exclusion du cervelet.

1.6 Segmentation des images IRM

1.6.1 Approches basées sur les contours actifs

1.6.1.1 Flux de vecteurs gradients

En 1998, Xu et Prince ont publié une nouvelle méthode afin de redéfinir les forces externes utilisées dans les contours actifs. Cette nouvelle méthode a pour but de mieux équilibrer les forces appliquées sur les contours afin de permettre leur déplacement dans les concavités et de régler les problèmes associés à l'initialisation des contours dans la forme à segmenter. Effectivement, selon Xu et Prince (1998), si le contour initial n'est pas situé près de la bordure de la forme à segmenter, il est probable qu'il converge vers un résultat incorrect. Le flux de vecteurs gradients est calculé à partir de la diffusion des vecteurs gradients dérivés de l'image, en minimisant l'énergie fonctionnelle selon un principe variationnel.

Avant de calculer les flux de vecteurs gradients, une carte de gradients est calculée à partir de l'image à analyser. Cette carte de gradients est calculée afin que celle-ci ne représente que des vecteurs normaux pointant vers les contours trouvés. L'amplitude des gradients dans cette carte sera grande seulement s'ils sont près du contour et sera près de 0 dans les régions homogènes.

Le flux de vecteurs gradients (FVG) repose sur le rapport de forces appliquées sur le contour, comme les autres algorithmes de contours actifs, mais redéfinit la définition de la force extérieure afin de minimiser l'énergie fonctionnelle. Cette technique a pour but de ralentir les vecteurs ayant peu d'amplitude et de donner plus de forces aux vecteurs de grande amplitude. Comparativement aux *snakes* originaux, le flux de vecteurs gradients produit un champ de forces plus grand, permettant une capture plus large du contour et d'atteindre les zones situées dans les parties concaves de la forme analysée.

Xu et Prince (1998) démontrent dans leur étude que leur algorithme de contours actifs basé sur le flux de vecteurs gradients fonctionne bien en présence de bruit gaussien dans l'image. Puisqu'ils démontrent déjà que leur méthode donne de bons résultats pour la segmentation de ventricules cardiaques acquis par résonance magnétique, il est probable que celle-ci soit aussi efficace sur des structures cérébrales obtenues par le même mode d'acquisition et offrant le même contraste. En revanche, cette méthode est probablement sensible à l'occlusion partielle des formes lors de la segmentation, car seules les données visibles dans l'image sont utilisées dans l'analyse. Une adaptation de cette méthode pour effectuer une analyse des contours en 3D pourrait toutefois permettre la segmentation complète des structures anatomiques partiellement visibles sur un plan 2D.

1.6.1.2 Modèles à formes actives

Les modèles à formes actives (*active shape models*) ont été développés par Cootes *et al.* (1995) dans le but de segmenter les formes variables à partir de modèles flexibles dans les images médicales. Selon Cootes *et al.* (1995), ces modèles permettent « la capture de la variabilité naturelle d'une classe de formes » pouvant être utilisés pour la recherche de structures semblables à l'intérieur d'une image.

La méthode de Cootes *et al.* (1995) est basée sur l'utilisation d'un modèle de distribution de points pour représenter la variabilité d'une forme. La première étape pour la création d'un modèle de distribution de points est d'étiqueter des points-clés identiques sur toutes les formes du jeu de données d'entraînement. La forme moyenne, calculée à partir de l'ensemble des formes du jeu d'entraînement, est utilisée pour aligner chacune de celles-ci, en utilisant, au besoin, des translations, des rotations et des mises à l'échelle. Pour chacun des points de contrôle, une analyse des différences par rapport au point de contrôle de la forme moyenne est effectuée. Des matrices de vecteurs propres et de poids, dont l'écart-type par rapport à la forme moyenne est typiquement entre -3 et 3, résultent de cette analyse pour tous points de contrôle. Ce modèle de distribution de points peut donc être utilisé pour calculer les formes du jeu d'entraînement en effectuant une combinaison linéaire de vecteurs propres et de poids.

La recherche d'une forme semblable dans une image se fait itérativement à l'aide du modèle de distribution de points. Par itérations sur toute l'image, le modèle de distribution de points est modifié en échelle, en translation et en rotation pour faire la recherche. Une fois positionnées dans l'image, des combinaisons linéaires de vecteurs propres et de poids sont effectuées sur le modèle, jusqu'à ce que la distance de Mahalanobis entre le modèle et les points-clés sur les gradients soit en deçà d'une tolérance précise.

La méthode de Cootes possède plusieurs avantages comparativement aux contours actifs en général. Premièrement, si le modèle de distribution de points a été construit avec un bon échantillon de formes, celui-ci permettra la recherche de formes qui peuvent varier par rapport à la forme moyenne. Cette méthode est moins sensible aux occlusions partielles, car si une bonne partie du modèle peut être retrouvé, une correspondance a de bonnes chances d'être trouvée. De plus, cette approche permet de retrouver des formes dans des images passablement bruitées. Cependant, pour que cette méthode fonctionne bien, le modèle de distribution de points doit être bien préparé. Par conséquent, la préparation des points de contrôle sur toutes les images du jeu d'entraînement peut être une tâche longue et complexe. De plus, la distribution des formes dans l'échantillon doit être contrôlée afin de ne pas surentraîner le modèle. Finalement, cette méthode n'utilise qu'une partie de l'information de l'image pour faire la correspondance, ce qui limite l'approche.

1.6.1.3 Modèles actifs d'apparence

Contrairement aux modèles à formes actives qui n'utilisent que la variabilité de la forme dans la recherche d'un objet, les modèles actifs d'apparence (Cootes *et al.*, 2001) utilisent aussi la variabilité de l'apparence de l'objet afin de maximiser l'utilisation de l'information et la souplesse des recherches.

Cette méthode utilise une combinaison de deux méthodes afin de modéliser la variabilité de la forme et de la texture d'un jeu d'entraînement. La modélisation de la variation de la forme se fait à l'aide de la méthode des modèles actifs de formes (voir la section 1.6.1.2), aussi

issue du même auteur (1995). Dans cette nouvelle approche, en plus d'étiqueter des points-clés sur les bordures, des points-clés doivent être définis sur l'ensemble de la surface afin de modéliser la texture. Après avoir modélisé la variabilité de la forme, les images du jeu d'entraînement sont déformées et alignées sur la forme moyenne, puis numérisées en un vecteur de textures. Les pixels du vecteur de textures sont ensuite normalisés par rapport à l'ensemble du vecteur, et une analyse en composantes principales est effectuée afin d'en extraire les vecteurs propres. Comme pour les modèles de distribution de points (voir la section 1.6.1.2), les vecteurs propres résultants de cette analyse représentent la variabilité des textures du jeu d'entraînement. Il est donc possible de représenter les textures du jeu d'entraînement en concaténant la texture moyenne à une combinaison linéaire de vecteurs propres du modèle de textures et de poids. Cette combinaison définit enfin le modèle d'apparence pour le jeu d'entraînement utilisé.

La recherche dans une image débute par une mise en correspondance de la forme dans une image en cherchant itérativement le modèle de distribution de points calculé pour le jeu d'entraînement. Lorsqu'une forme semblable est trouvée, son contenu est transformé en échelle et en intensité afin de correspondre à la texture recherchée, la meilleure solution étant celle dont la somme du carré des différences est la plus petite.

Selon Cootes *et al.* (2001, p. 684), cette méthode peut localiser toutes les classes d'objets pouvant se représenter adéquatement à l'aide du modèle d'apparence proposé. En effet, cette méthode est robuste et permet une recherche plus précise que les modèles à formes actives (Cootes *et al.*, 1995), car celle-ci utilise à la fois la forme et son apparence (texture) pour effectuer une localisation dans une image. Par conséquent, cette méthode semble bien adaptée pour des applications d'imagerie médicale, où la variabilité des formes et des textures met à l'épreuve les méthodes de recherche. Même si cette méthode est simple et rapide d'exécution, l'utilisation d'une approche hiérarchique multi-résolutions permet d'accélérer encore le processus de recherche. De plus, le processus inverse permet même la construction de nouveaux objets d'apparences et de formes diverses à partir des modèles définis. Cependant, comme il a déjà été mentionné pour les modèles à formes actives, cette

méthode requiert aussi beaucoup de traitements afin de construire un jeu d'entraînement complet et adéquat.

1.6.2 Méthodes basées sur l'utilisation d'atlas

Plusieurs études effectuent des traitements sur des images IRM de cerveaux humains basés sur l'utilisation d'atlas. En effet, des organisations internationales, telles que « The International Consortium for Brain Mapping » (ICBM, 2013), travaillent sur le développement de systèmes de référence pour le cerveau humain, et il existe aujourd'hui une riche bibliothèque de systèmes et d'atlas pouvant être utilisés dans diverses applications. Par exemple, Luders *et al.* (2010) effectuent un recalage rigide de leurs données à l'aide de l'atlas ICBM-152 (ICBM, 2013) dans un environnement basé sur la suite logicielle LONI (Loni, 2009). Dans l'étude de Sampaio *et al.* (2013), la segmentation des substances blanches et grises, et du liquide cérébro-spinal a été effectuée à l'aide d'un atlas par le logiciel « 3D Slicer » (BWH, 2013). Il semble donc évident que l'utilisation d'atlas et de logiciels spécialisés dans le traitement et l'analyse de l'imagerie du cerveau permettent d'effectuer des travaux complexes et de sauver du temps.

D'après Elnakib *et al.* (2012), les méthodes basées sur l'utilisation d'atlas dépendent grandement de la justesse du recalage, ce qui requiert beaucoup de ressources. En effet, un recalage non rigide de la forme à segmenter nécessite beaucoup de précision et pourrait d'avérer une tâche complexe à accomplir. Un des enjeux importants quant à l'utilisation d'atlas pour la segmentation d'images concerne la qualité du jeu d'images incluses dans ceux-ci. En effet, l'atlas doit contenir des images valides, informatives et complètes, car l'incapacité de l'atlas à fournir un certain niveau de qualité pourrait se traduire en des résultats erronés ou biaisés. Finalement, l'atlas utilisé doit pouvoir bien représenter la population visée afin d'éviter que des cas valides soient traités comme des cas hors-normes, ou résultent en des cas invalides.

1.6.3 Méthode basée sur les champs aléatoires de Markov

Elnakib *et al.* (2012) utilisent une approche probabiliste pour effectuer une segmentation 3D du corps calleux. Selon les auteurs, leur approche est moins sensible à la diffusion des niveaux de gris et à la présence de bruit dans les images IRM, donc permet une segmentation plus précise du corps calleux. Leur approche est basée sur l'utilisation des champs aléatoires de Markov qui utilisent à la fois les niveaux d'intensité de gris et la relation spatiale des voxels pour effectuer la segmentation, « ce qui assure l'homogénéité de la segmentation et surmonte les effets du bruit » (Elnakib *et al.*, 2012, p.702).

L'approche utilisée par Elnakib *et al.* (2012) requiert la définition d'un modèle probabiliste de corps calleux obtenu à partir d'un jeu d'entraînement. La première étape consiste dans l'alignement des images du jeu d'entraînement par recalage rigide. Ensuite, une segmentation manuelle du corps calleux est effectuée à partir des images alignées. Finalement, une analyse est effectuée afin de déterminer le nombre de fois qu'un voxel est inclus dans la forme segmentée. Une fois le prototype prêt, un modèle bimodal d'intensité des niveaux de gris est estimé en utilisant une combinaison linéaire de gaussiennes sur l'ensemble de l'image. À l'aide des deux modèles définis, une première segmentation est effectuée. Le modèle de champs aléatoires de Markov est ensuite identifié à partir de la forme segmentée et le modèle d'intensité est ensuite mis à jour. Finalement, une segmentation bayésienne est effectuée à l'aide du modèle de champs aléatoires mis à jour.

L'utilisation conjointe d'un modèle d'intensité et des corrélations spatiales entre les voxels semble être une approche performante pour la segmentation des corps calleux à partir d'images IRM. Celle-ci permet de réduire les effets du bruit tout en maintenant l'intégrité de la forme lors de la segmentation. Puisque cette approche utilise un modèle probabiliste du corps calleux, cela permet de mieux maîtriser la variabilité de la forme de celui-ci sur une population de sujets. Par contre, cette approche est sensible à la qualité et à la fiabilité du jeu d'entraînement utilisé pour définir le modèle probabiliste, tout comme les modèles à formes

actives (Cootes *et al.*, 1995), les modèles d'apparence active (Cootes *et al.*, 2001) et les méthodes basées sur des atlas (voir la section 1.6.2).

CHAPITRE 2

MÉTHODOLOGIE

Ce chapitre décrit la méthodologie que nous avons développée afin de classifier automatiquement le corps calleux de survivants de la leucémie aiguë lymphoblastique à partir de séquences IRM. Celle-ci se divise en trois grandes étapes. La première étape a pour but d'extraire les données MTR du corps calleux. Dans la deuxième étape, une analyse statistique est effectuée à partir des moyennes et des histogrammes des données MTR extraites. Finalement, la troisième étape a pour but de classifier les participants de l'étude selon le groupe, les doses de méthotrexate intrathécales reçues et le QI global, à partir des données MTR seulement.

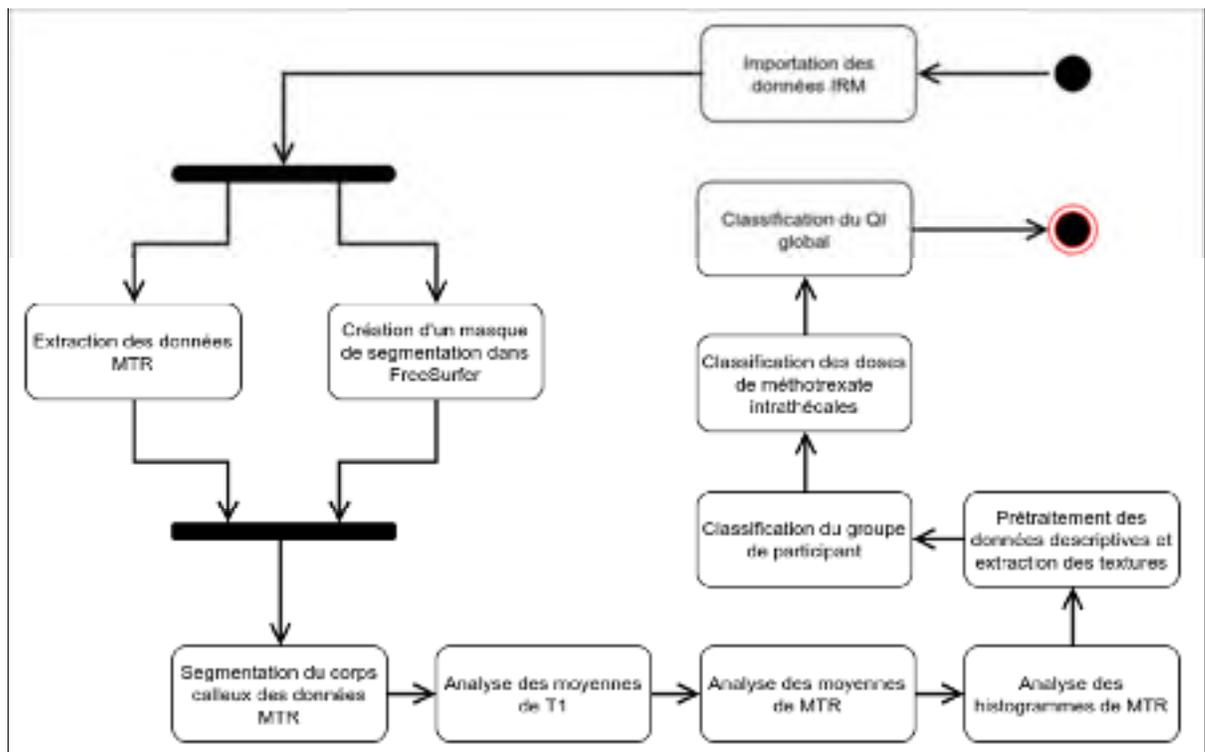


Figure 2.1 Diagramme des étapes importantes de la méthodologie

2.1 Production des données d'analyse

2.1.1 L'étude PETALE

L'étude PETALE (Prévenir les Effets TARDifs des traitements de la LEucémie aiguë lymphoblastique) a pour but d'étudier les conséquences à long terme de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de son traitement chez 250 survivants en rémission, depuis au moins 5 ans, au CHU Sainte-Justine (Marcoux *et al.*, 2017). L'étude est divisée en 5 volets et a pour but de comprendre les complications possibles chez les survivants de la LAL au niveau de la qualité de vie, et de la santé cardiaque, osseuse, métabolique et neuropsychologique. Notre projet s'insère dans le volet neuropsychologique de l'étude et notre recherche vient s'appuyer sur l'imagerie par résonance magnétique acquise à partir de survivants de la LAL et de personnes sans antécédent de santé recrutées.

Pendant la phase I du projet, les survivants volontaires ont été soumis à des tests cliniques afin d'estimer leur performance exécutive, soit les tests *Trail making*, *Verbal fluency*, *Digit span* et *Grooved Pegboard*. À partir des résultats obtenus aux tests de performance exécutive, ceux-ci ont été classifiés dans trois groupes de performance, soit basse, normale et élevée. Parmi ces survivants, 50 personnes également répartis dans les trois groupes de performance ont été recrutés pour la phase II du volet neuropsychologique. Pour le groupe de contrôles, 29 personnes en santé, sans antécédent de troubles neurologiques, psychologiques ou de cancer, ont été recrutées en respectant les niveaux d'âge, de sexe et d'éducation du groupe de survivants.

Les participants de la phase II du volet neuropsychologique ont passé un bilan neuropsychologique et cognitif complet, dont le test *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) afin d'évaluer leur QI et leurs indices de performance cognitive. Parmi les 79 personnes qui ont participé à la phase II du volet neuropsychologique, 69 personnes ont complété le processus et ont passé des IRM cérébrales au CHU Sainte-Justine. En excluant

les participants dont des IRM étaient manquantes ou inutilisables, nous avons finalement retenu 58 participants pour ce projet, dont 20 personnes dans le groupe de contrôles et 38 survivants de la LAL. Le groupe de contrôles a finalement été composé de 11 hommes et 9 femmes, tandis que le groupe de survivants a été composé de 23 hommes et de 15 femmes.

L'acquisition des images IRM a été effectuée au CHU Sainte-Justine à l'aide d'un imageur par résonance magnétique General Electric Discovery MR750 3.0T. Parmi les 13 séquences IRM acquises, nous avons utilisé la séquence IR-FSPGR 3D pondérée en T1 avec les paramètres suivants : TR / TE = 8.16 ms / 3.18 ms, T1 = 450 ms, voxels = 256 x 256 x 188, résolution = 0,75 mm X 0,75 mm X 1,5 mm et angle de bascule = 9 °. Pour la génération des données MTR, nous avons utilisé une séquence SPGR 3D et une séquence SPGR 3D incluant une impulsion MT, toutes deux avec les paramètres suivants : TR / TE = 32 ms / 4 ms, voxels = 256 x 256 x 104, résolution = 0,75 mm X 0,75 mm X 1,5 mm et angle de bascule = 10 °.

L'étude PETALE a été approuvée par le comité d'éthique du CHU Sainte-Justine et tous ses participants ont signé un formulaire de consentement.

2.1.2 Importation des données IRM

Les images DICOM ont d'abord été importées dans des volumes de données NIFTI pour le traitement dans les principaux outils utilisés dans ce projet, soit *FSL* et *FreeSurfer*. Le processus d'importation a été effectué pour chacun des sujets à l'aide du logiciel *dcm2nii* à partir des fichiers DICOM. Puisque le protocole d'acquisition du projet PETALE contient plus de 10 types d'images différentes et que celles-ci ne sont pas toujours dans le même ordre dans le répertoire d'images DICOM, les métadonnées de chacune des acquisitions ont été préalablement vérifiées manuellement afin d'identifier les séquences de type FSPGR, SPGR et SPGR+MT. Une fois les séquences utiles identifiées, celles-ci ont été extraites et puis copiées dans des répertoires nommés afin de faciliter l'automatisation du reste du processus.

2.1.3 Production des masques de segmentation

La production des masques de segmentation est une étape critique dans la méthodologie de ce projet. En effet, ces masques permettent de segmenter les différentes structures cérébrales, dont le corps calleux, dans les images MTR qui seront ultérieurement préparées pour chacun des sujets. Par conséquent, les données IRM de chaque participant ont été traitées indépendamment afin de produire un masque par participant.

Les masques de segmentation ont été produits avec le logiciel *FreeSurfer* 5.3, celle-ci étant la dernière version stable disponible au moment de son utilisation. Puisque l'exécution des traitements dans *FreeSurfer* pouvait prendre 12 heures pour chacun des sujets et que leur exécution monopolisait toutes les ressources physiques disponibles, la production des masques a été effectuée sur un serveur de recherche plus performant. Les principaux traitements dans *FreeSurfer* ont donc été effectués sur un serveur de recherche du département de génie logiciel et des TI de l'ÉTS possédant 24 microprocesseurs et 128 Go de mémoire vive.

2.1.3.1 La suite logicielle FreeSurfer

FreeSurfer (Fischl, 2012) est une suite logicielle spécialisée pour le traitement, l'analyse et la visualisation d'imagerie cérébrale acquise par résonance magnétique (IRM). Celle-ci est développée par le « Laboratory for Computational Neuroimaging » au « Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging » de l'hôpital général du Massachusetts aux États-Unis. Son pipeline de traitements permet un bon nombre de tâches automatisées, dont la segmentation de la substance blanche du cerveau dans laquelle les structures majeures, incluant le corps calleux, sont étiquetées à partir d'un volume de données pondérées en T1.

FreeSurfer est toujours fréquemment utilisé dans le domaine de l'imagerie cérébrale. En effet, son pipeline de segmentation a été utilisé dans de nombreuses études, dont celle du

« The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project » (Glasser *et al.*, 2013) et d'autres citées dans ce mémoire, dont celles de Wu *et al.* (2012), Edelmann *et al.*, (2014) et Lebel *et al.* (2012). Puisque *FreeSurfer* fait toujours partie de l'état de l'art dans le domaine, nous avons choisi sa plateforme pour segmenter le corps calleux dans nos séquences IRM.

Dans la section 1.1.2.2 de la revue de littérature, nous avons discuté des deux méthodes principales pour parcelliser le corps calleux. *FreeSurfer* a toutefois sa propre méthode de parcellisation qui consiste à séparer le corps calleux en 5 sections égales selon la longueur. Les 5 structures segmentées ne correspondent pas tout à fait aux sections des méthodes revues et correspondent approximativement au *rostrum*, au *genu*, au tronc et à l'*isthmus*, au *splenium* antérieur et au *splenium* postérieur selon l'étude de Collinson *et al.* (2014).

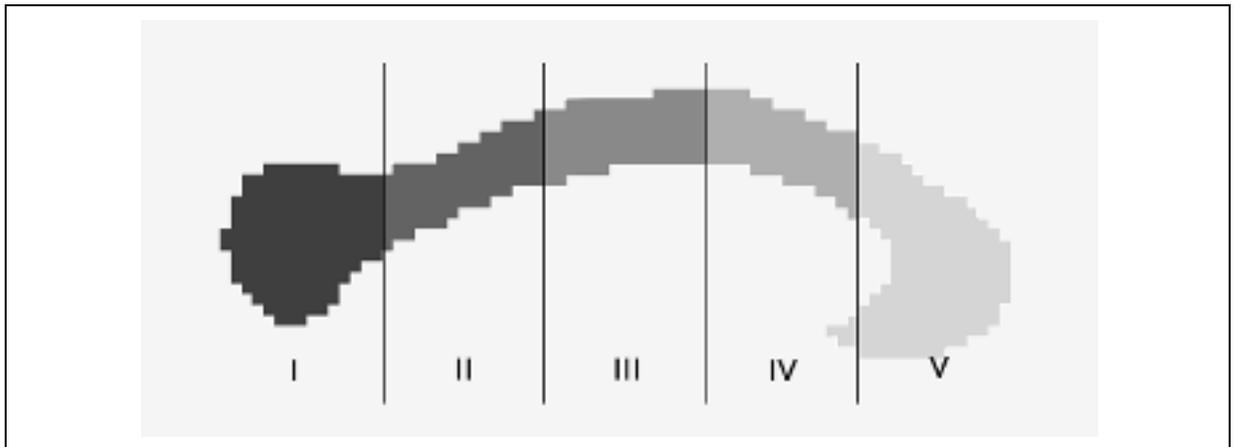


Figure 2.2 Parcellisation du corps calleux selon *FreeSurfer* (de gauche à droite : *splenium* postérieur, *splenium* antérieur, tronc et *isthmus*, *genu* et *rostrum*)

2.1.3.2 Création d'un masque de cerveau

Les premiers traitements effectués dans *FreeSurfer* consistent à importer un volume de données pondérées en T1 afin de créer une image normalisée et finalement un masque du cerveau qui sera utilisé pour tout le reste des traitements. Cette séquence de traitements dans

FreeSurfer peut être totalement automatisée en exécutant l'application *recon-all* avec le paramètre `-autorecon1`.

2.1.3.3 Importation d'un volume de données pondérées T1

Toutes les applications utilisées dans la chaîne de traitements de *FreeSurfer* ont été conçues pour utiliser des volumes de données dans les formats MGH et MGZ, ce dernier étant la version compressée du format MGH. L'application *recon-all* débute donc par convertir le volume spécifié en paramètre dans le format MGZ qui sera utilisé dans tous les traitements de la première phase. Dans le cas de l'étude PETALE, le volume de données pondéré en T1 utilisé est le volume FSPGR dans le format NIFTI, celui créé à partir de la séquence d'images DICOM lue lors de l'importation initiale.

2.1.3.4 Normalisation du volume de données

FreeSurfer normalise ensuite le volume de données en format MGZ en un cube de 256^3 voxels, dont chaque voxel est transformé pour former un cube de 1 mm^3 . Puisque le volume de données FSPGR de l'étude PETALE possède 188 tranches axiales, les voxels existants sont répartis sur les 256 tranches axiales, puis interpolés pour combler les tranches manquantes.

Plusieurs processus de *FreeSurfer* sont basés sur l'utilisation du système de coordonnées de Talairach. En plus de publier un atlas complet du cerveau humain dont les structures anatomiques ont été annotées, Talairach et Tournoux (1988) ont proposé un système de coordonnées 3D permettant de définir une localisation relativement à des points de repères anatomiques relativement invariants dans le cerveau, dont les commissures antérieures et postérieures (Brett *et al.*, 2002). De plus, leur étude a proposé une transformation spatiale (Talairach) permettant de projeter des structures cérébrales dans un modèle uniforme.

Le volume de données normalisé est ensuite recalé sur l'atlas MNI305 et la transformation de Talairach résultante est stockée sur disque. Selon Brett *et al.* (2002), l'atlas MNI305 est la moyenne de 305 IRM cérébrales pondérées T1 qui ont été recalées linéairement dans l'espace de Talairach. Cette transformation de Talairach est ensuite utilisée, conjointement avec les données extraites du volume de données normalisé, dans la plupart des exécutions effectuées dans la chaîne de traitements de *FreeSurfer*.

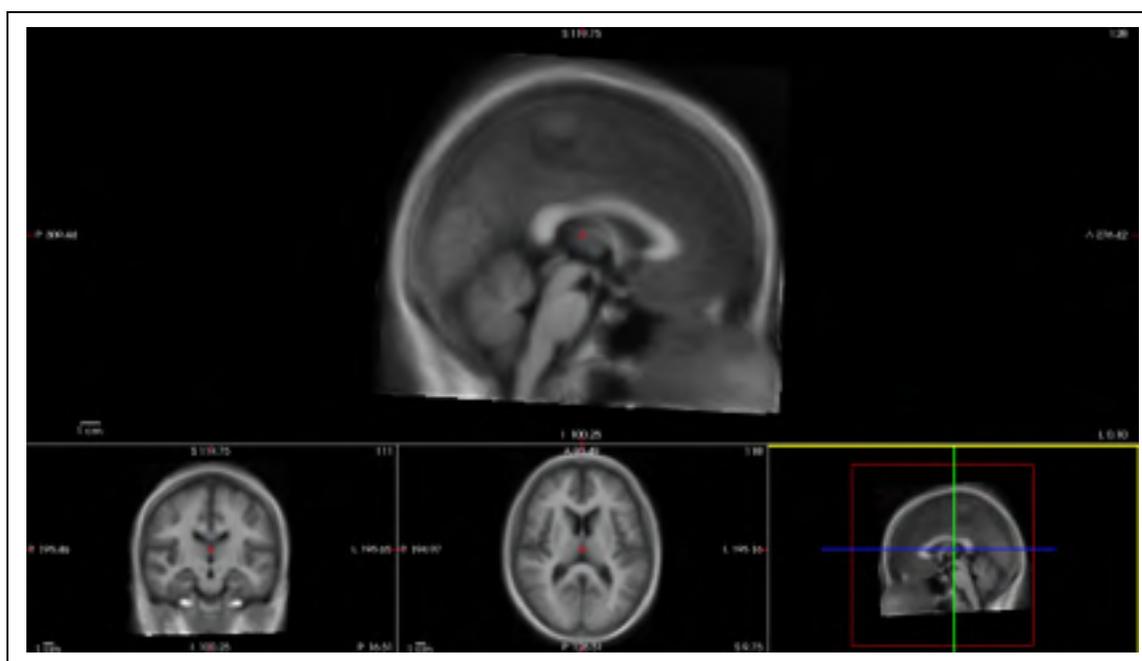


Figure 2.3 Saisie d'écran d'un gabarit MNI305 utilisé dans *FreeSurfer* (711-2C_as_mni_average_305.4dfp.img)

2.1.3.5 Normalisation de l'intensité du volume de données

L'algorithme N3 est ensuite exécuté sur le volume de données afin de corriger l'intensité non uniforme des voxels. L'algorithme N3 a pour but de corriger l'intensité des voxels qui pourrait avoir été affectée par des détails de l'anatomie du cerveau numérisé ou des problèmes d'homogénéité du signal radiofréquence dans l'appareil d'IRM (Sled, 1997). Ce nouveau volume de données uniformisé sera utilisé dans la deuxième phase de traitements et est référencé dans la documentation par le terme NU (non-uniforme), faisant référence à l'exécution de l'algorithme N3 sur les données.

Suite à la normalisation de l'intensité non uniforme, une autre normalisation de l'intensité des voxels est effectuée sur le volume NU. Celle-ci a pour but d'uniformiser l'intensité des voxels et de recalculer à l'échelle l'intensité des voxels afin que la substance blanche ait une intensité de 110. Selon la documentation de *FreeSurfer* (FreeSurfer, 2017; Fischl, 2012), cette normalisation permet d'améliorer la qualité de la segmentation de la substance blanche et, par conséquent, d'améliorer la qualité du masque de segmentation du corps calleux. Cette normalisation est basée sur l'intensité des voxels à certains points de contrôle dans la substance blanche et tient pour acquis que les valeurs maximales dans le volume de données seront aussi trouvées dans la substance blanche (Dale *et al.*, 1999).

2.1.3.6 Segmentation du masque de cerveau

La dernière étape dans la préparation du masque de cerveau de référence consiste à isoler le cerveau de l'os afin de créer un masque de cerveau normalisé. Le volume de données précédemment normalisé est segmenté en appliquant un algorithme de ligne de partage des eaux (*watershed*) à partir d'un atlas de type *Gaussian Classifier Atlas* (GCA) défini dans *FreeSurfer*. Cet atlas GCA est un volume de données probabilistes estimées à partir d'un jeu de données IRM (FreeSurfer, 2017) permettant d'obtenir l'intensité moyenne et le type de structure cérébrale pour chacun des voxels représentés.

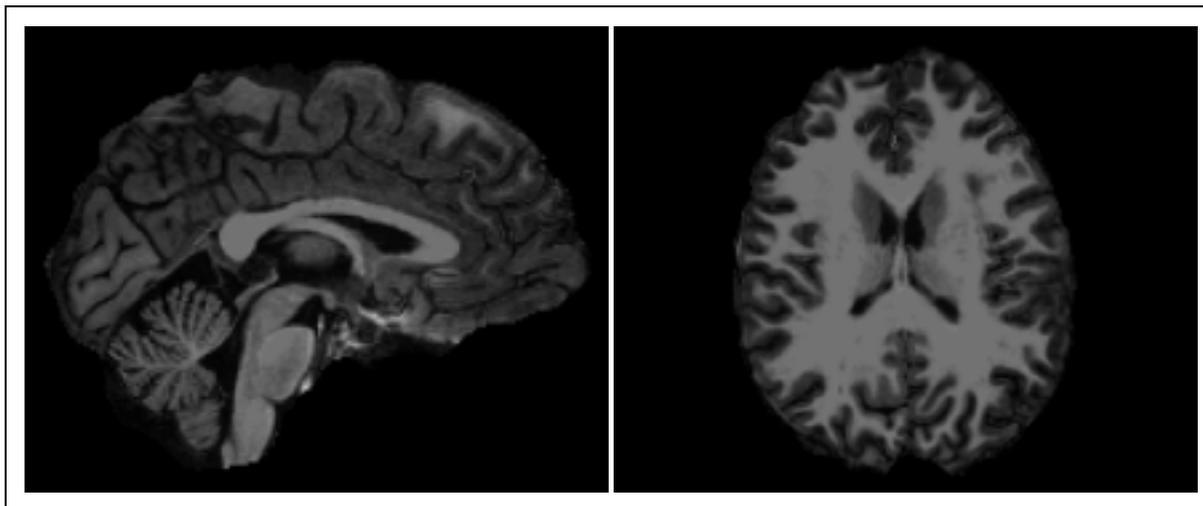


Figure 2.4 Vues sagittale et axiale du cerveau provenant du participant E043 (survivant) après la segmentation dans *FreeSurfer*

2.1.3.7 Création des masques de segmentation

Les masques de segmentation sont créés itérativement dans *FreeSurfer* dans les phases 2 et 3 de la chaîne de traitements. En effet, une première version des masques est créée lors de la deuxième phase qui a pour but de segmenter la substance blanche et les structures corticales, et de créer les mailles du réseau de points des surfaces. Une version améliorée des masques est créée au milieu de la troisième phase qui a pour but de finaliser la segmentation et l'étiquetage des structures cérébrales à partir du masque et des surfaces créés pendant la phase précédente. Cette méthodologie utilise la version améliorée des masques créés lors de la troisième phase, et dont le nom est suffixé par `aparc+aseg`. Ces deux phases peuvent être automatisées à l'aide des paramètres `-autorecon2` et `-autorecon3` lors de l'exécution de *recon-all*, quoique les masques finaux sont produits au milieu de la troisième phase.

2.1.3.8 Création du volume de référence pondéré en T1

Puisque le volume ayant servi à créer le masque du cerveau contient toujours la boîte crânienne et que celui-ci a été normalisé pour que l'intensité des voxels de la substance

blanche soit recentrée à une valeur de 110, un nouveau volume mieux adapté est créé pour la suite des traitements.

Un recalage linéaire est alors effectué entre le volume normalisé NU et l'atlas probabiliste GCA de *FreeSurfer*, en utilisant le masque du cerveau produit afin d'exclure la boîte crânienne des calculs. La transformation de Talairach issue de ce recalage et l'atlas probabiliste GCA sont ensuite utilisés dans la création du nouveau volume de cerveau normalisé qui sera utilisé comme référence pour la suite des traitements.

2.1.3.9 Création de la version préliminaire des masques

Une transformation multidimensionnelle de Talairach est d'abord calculée à partir du volume de cerveau normalisé et de l'atlas probabiliste GCA de *FreeSurfer*. Quoiqu'il n'y ait pas de détail sur la nature exacte de cette transformation, celle-ci est utilisée dans l'étiquetage des structures cérébrales du volume de référence à partir des étiquettes contenues dans l'atlas probabiliste GCA. Le corps calleux est ensuite segmenté avec une épaisseur latérale de 5 millimètres à partir du volume de cerveau étiqueté. Finalement, le corps calleux est parcellisé en cinq sections égales sur la longueur et chacune des sections est étiquetée séquentiellement à partir du *splenium* selon la définition standard dans *FreeSurfer*, soit des valeurs de 251 à 255.

Suite à la création des masques de segmentation, un nouveau volume normalisé du cerveau est créé à partir du volume de cerveau de référence et des masques de segmentation. La normalisation dans ce volume de données, préfixé *brain* dans *FreeSurfer*, consiste à recalculer à l'échelle les voxels de la substance blanche pour uniformiser leur intensité de 110 (voir la section 2.1.3.5).

2.1.3.10 Segmentation du volume de substance blanche

La substance blanche du cerveau est segmentée à partir de la valeur des voxels présents dans le volume préfixé *brain*, dont les voxels de substance blanche ont été recentrés à 110, et un nouveau volume est créé avec celle-ci. Ensuite, les voxels de substance blanche qui sont voisins, mais qui n'ont pas de côté en commun, sont éliminés. Finalement, un nouveau volume est créé à partir du volume de substance blanche et des masques de segmentation en étiquetant les voxels de substance blanche par hémisphère.

2.1.3.11 Création des surfaces du cortex cérébral et de la substance blanche

Un maillage de la surface du cortex cérébral et de la substance blanche est ensuite créé par triangulation pour chaque hémisphère à partir du volume de référence normalisé et du volume de substance blanche segmentée, dont les trous internes ont été préalablement remplis afin de faciliter la tessellation (Dale *et al.*, 1999). Finalement, un processus de « transformation sphérique quasi-homéomorphe » (FreeSurfer, 2017), qui consiste à transformer le graphe des surfaces corticales et de substance blanche en une sphère, tout en respectant les propriétés topologiques de celui-ci, est utilisé afin de corriger les erreurs topologiques. Selon Dale *et al.* (1999), la forme sphérique a été choisie afin de préserver la topologie du graphe original et de permettre d'effectuer les calculs et les analyses sur le graphe dans un espace géodésique. Le processus de correction débute par projeter chaque vertex sur une sphère en minimisant la distorsion sur la surface, et la structure complexe de l'hémisphère est finalement aplanie sur celle-ci. Une fois la surface aplanie, une analyse du graphe est effectuée afin de corriger celle-ci, et de nouvelles surfaces sont générées pour le cortex cérébral et la substance blanche.

2.1.3.12 Création des masques finaux

Une fois les surfaces corrigées, celles-ci sont recalées sur un gabarit sphérique du cerveau en utilisant les patrons de plis du ruban cortical et les structures ventriculaires comme guides (Fischl, 2012). Les voxels des structures cérébrales sont ensuite annotés avec des valeurs

numériques définies dans une table de conversion normalisée dans *FreeSurfer*, dont les structures du corps calleux sont assignées aux valeurs de 251 à 255, allant du *splenium* au *rostrum*. Un masque du ruban cortical est ensuite créé et celui-ci est finalement superposé aux structures annotées afin de créer les masques qui serviront à segmenter les différentes structures cérébrales.

2.1.3.13 Correction des masques de segmentation

Certains masques du corps calleux produits par *FreeSurfer* incluaient des voxels invalides provenant de la substance blanche avoisinante, dont principalement du fornix. Puisque l'inclusion de voxels appartenant à d'autres structures cérébrales pourrait biaiser l'analyse du MTR dans le corps calleux, des corrections ont dû être apportées aux masques. Pour effectuer cette correction, les masques ont d'abord été convertis dans le format NIFTI par un utilitaire de *FreeSurfer*. Ensuite, nous avons développé une application Java pour lire les masques convertis en format NIFTI, en extraire les 5 sections du corps calleux et sauvegarder celles-ci dans un nouveau masque ne contenant que le corps calleux. Ces masques épurés sont ensuite vérifiés et corrigés manuellement avec *Freeview*, un logiciel de la plateforme de *FreeSurfer*, afin d'améliorer la qualité de la segmentation du corps calleux. Finalement, un spécialiste du domaine a validé, et corrigé au besoin, les masques de corps calleux en les superposant aux volumes normalisés pondérés en T1.

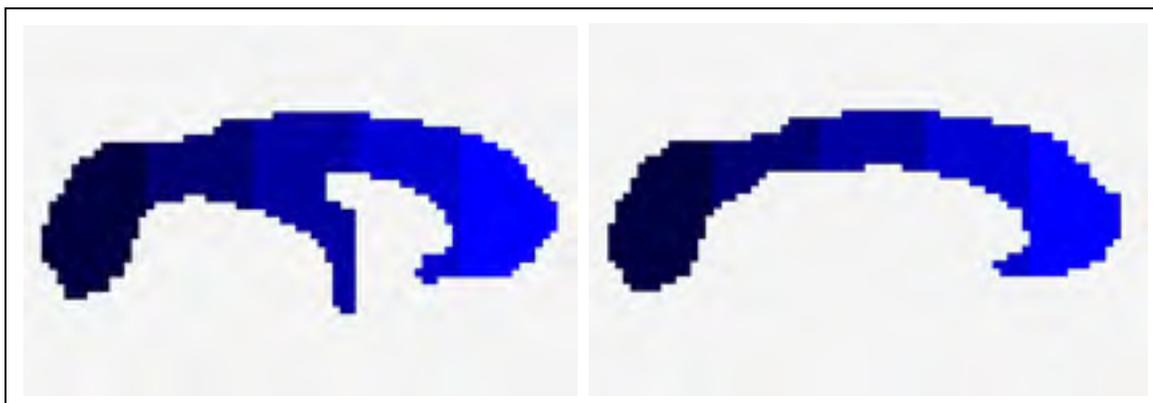


Figure 2.5 Masques du corps calleux provenant du participant E002 (contrôle), avant (gauche) et après (droite) la correction manuelle

2.1.3.14 Recalage des masques de segmentation

Les masques de segmentation contenant les corps calleux validés ont finalement été transformés dans l'espace de Talairach à l'aide de la transformation affine calculée par *FreeSurfer* dans la première phase de traitements. La transformation du corps calleux des sujets vers l'atlas MNI305 avait pour but de normaliser le placement et la morphologie de ceux-ci. En effet, cette normalisation était nécessaire afin de minimiser les différences qui auraient pu affecter la méthode de classification décrite dans la section 2.3.

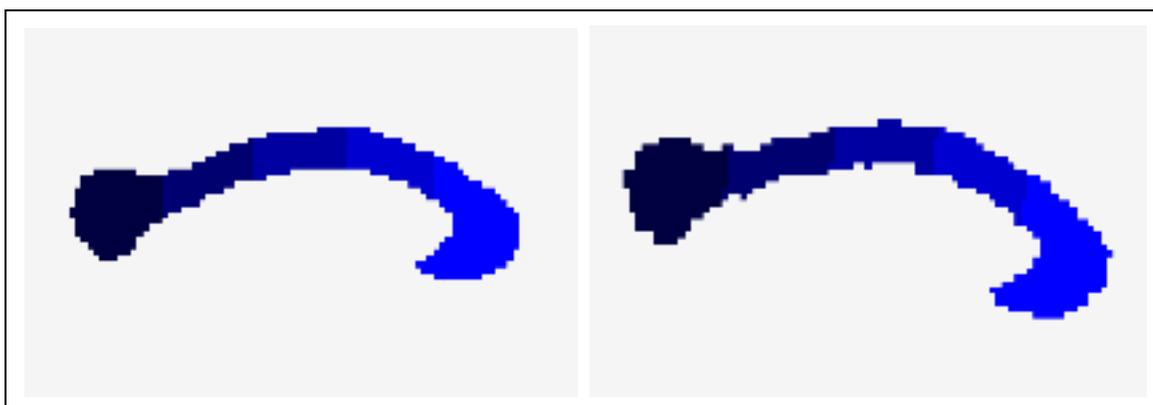


Figure 2.6 Masques du corps calleux provenant du participant E044 (survivant), avant (gauche) et après (droite) le recalage dans le gabarit MNI305

2.1.4 Extraction des données MTR

La production des images *Magnetization Transfer Ratio* (MTR) est effectuée en calculant l'effet du transfert d'aimantation résultant des impulsions RF à partir des séquences d'images IRM SPGR et SPGR+MT. Puisque ce calcul implique des opérations mathématiques entre les voxels correspondants des deux séquences d'images IRM, celles-ci doivent d'abord être normalisées et recalées afin de les rendre comparables. Pour automatiser la chaîne de traitements à effectuer sur les séquences de données impliquées dans la production des images MTR, les commandes à exécuter ont été intégrées à un script *Bash* paramétrable pouvant être exécuté pour chacun des sujets.

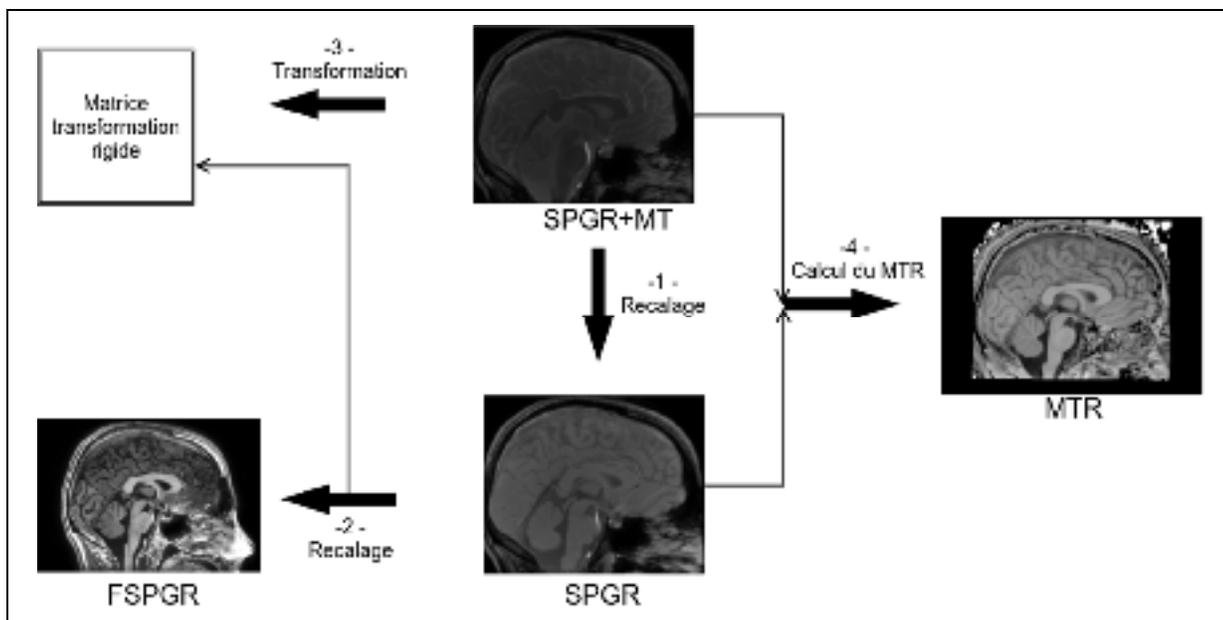


Figure 2.7 Schéma de la procédure d'extraction des données MTR

2.1.4.1 Normalisation des volumes de données 3D

La première étape consiste à normaliser la taille des volumes de données NIFTI en cubes de 256^3 voxels avec le programme *mri_convert* de *FreeSurfer*. Cette étape est nécessaire afin de permettre le recalage de séquences d'images IRM provenant de protocoles d'acquisition

différents n'ayant pas toujours le même nombre de tranches axiales. Les volumes de données qui sont visés par cette normalisation sont ceux qui sont impliqués dans la production des données MTR, à savoir les images FSPGR, SPGR et SPGR+MT. Finalement, le but de cette normalisation est de redéfinir la taille de chacun des voxels des volumes à 1 mm^3 en interpolant la valeur des voxels au besoin dans le cas d'un redimensionnement.

2.1.4.2 Recalage des volumes de données 3D

Les données MTR doivent ensuite être recalées avec les données de référence, c'est-à-dire les images FSPGR, afin de permettre l'intersection de celles-ci avec les masques de structures cérébrales segmentées. Puisque les données MTR sont générées à partir de deux séquences distinctes du protocole d'acquisition, le recalage se fait donc en trois étapes qui sont répétées pour chacun des sujets.

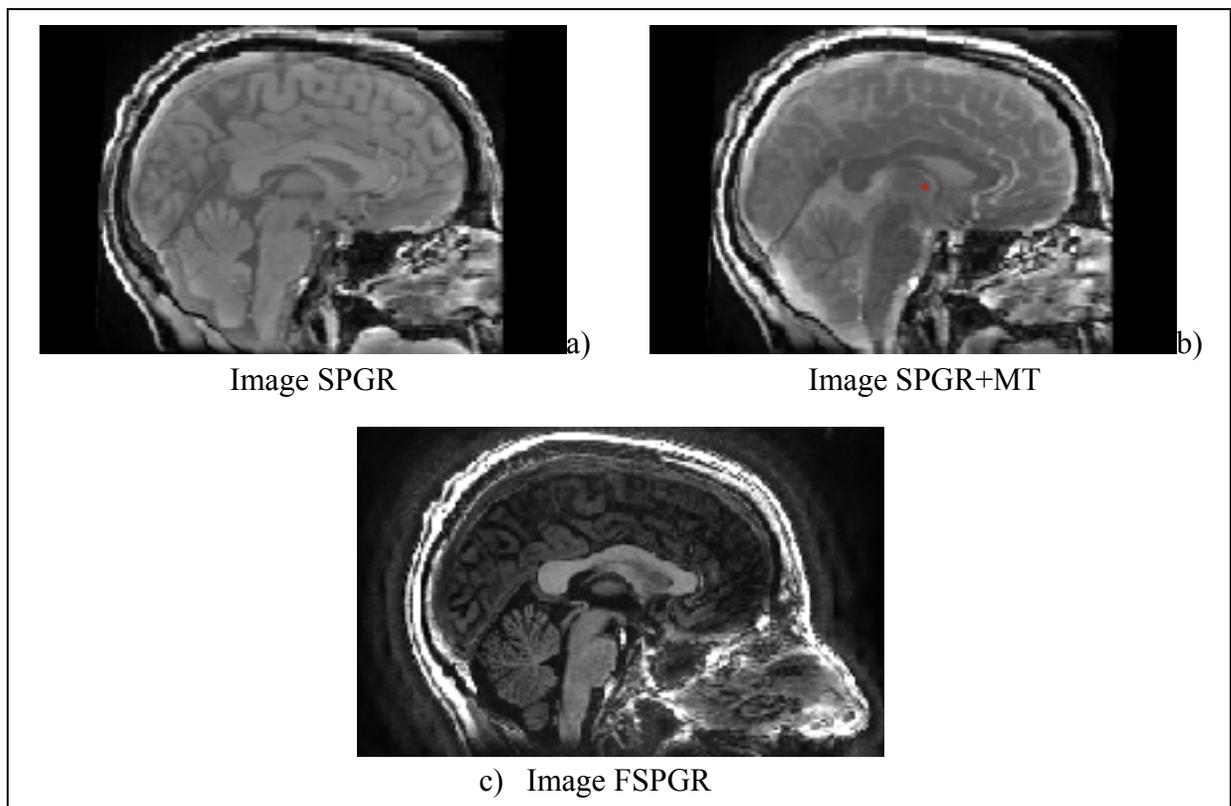


Figure 2.8 Tranches sagittales médianes provenant du participant E030 (survivant)

La première étape consiste à recalibrer les données SPGR+MT avec les données SPGR, ces dernières étant les images de référence dans cette étape de recalage. Les données SPGR ont été sélectionnées comme images de référence, car celles-ci possèdent un contraste mieux défini et qui se rapproche plus de celui des images FSPGR, ce qui améliore la qualité du recalage. La deuxième étape consiste à recalibrer les images SPGR avec les images de référence FSPGR. Lors du processus de recalage, un fichier contenant la matrice de transformation de corps rigide calculée pour aligner l'image SPGR à FSPGR est produit pour être réutilisée dans le recalage de l'image SPGR+MT vers l'image FSPGR. Finalement, l'image SPGR+MT est recalée avec l'image de référence FSPGR en appliquant la transformation de corps rigide calculée à l'étape précédente.

Les trois recalages sont effectués avec le programme *flirt* de la suite *FSL* utilisant les paramètres par défaut, sauf pour la fonction de coût et le nombre de degrés de liberté qui sont optimisés pour les données de l'étude PETALE. Dans les deux premiers recalages, les images sont recalées sur une image de référence ayant une modalité d'acquisition qui est différente. Pour cette raison, le paramètre « ratio de corrélation » est utilisé afin de minimiser la fonction de coût lors du recalage intermodal. En ce qui concerne le paramètre spécifié au programme *flirt* pour spécifier le nombre de degrés de liberté à utiliser dans le calcul de la transformation de recalage, 6 degrés de liberté se sont avérés optimaux. Puisqu'il s'agit d'un recalage intra-participant, l'utilisation d'une transformation à corps rigide permet de restreindre les opérations de transformation et d'éviter des erreurs de recalage. En effet, cette transformation ne permet que des translations et des rotations sur les 3 axes, évitant l'ajout de changements d'échelles pouvant survenir lorsque le mauvais contraste ou du bruit diminuent la qualité des images.

Finalement, le dernier recalage est effectué à l'aide de la transformation de corps rigide créée lors du recalage de l'image SPGR avec l'image FSPGR. Dans ce cas, le programme *flirt* est aussi utilisé, mais seules les images en entrée et en sortie, ainsi que le fichier contenant la matrice de transformation de corps rigide sont spécifiés en paramètres.

2.1.4.3 Création des volumes de données MTR

Les données de type MTR sont créées à partir des séquences de données SPGR et SPGR+MT. La séquence SPGR+MT est effectuée à l'aide de la même modalité d'acquisition que pour la SPGR, mais dans laquelle on a ajouté une impulsion radiofréquence. Les données MTR sont créées en effectuant la différence de ces deux séquences afin de faire ressortir l'effet de cette impulsion radiofréquence. Selon Wu *et al.* (2012), les données MTR « peuvent détecter de subtiles anomalies cérébrales qui ne sont pas apparentes dans les techniques conventionnelles d'imagerie par résonance magnétique ».

Une fois que les volumes de données SPGR et SPGR+MT ont été recalés ensemble, le taux de transfert d'aimantation (MTR) est calculé en effectuant des opérations simples au niveau des voxels des deux volumes.

$$MTR = \frac{SPGR - (SPGR+MT)}{SPGR} \quad (2.1)$$

Le calcul du volume de données MTR est effectué à l'aide du programme *fslmaths* de la suite *FSL* en passant comme arguments les fichiers de volumes de données à lire et à écrire, ainsi que les opérateurs mathématiques à effectuer entre les différents volumes, soit une soustraction et une division.

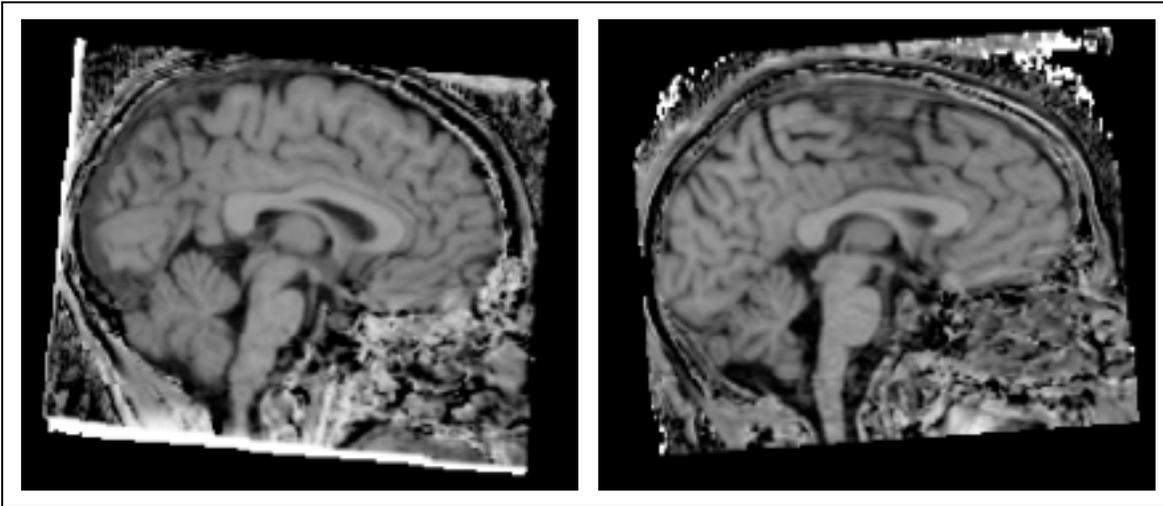


Figure 2.9 Volumes de données MTR générés pour les participants survivants E009 (gauche) et E010 (droite)

2.1.4.4 Extraction du corps calleux à partir d'un volume de données MTR

Pour extraire les données MTR pour chacune des sous-structures du corps calleux, une intersection entre la structure 3D des données MTR et des masques de segmentation a été effectuée pour tous les sujets. Puisque le volume de données MTR et toutes les images IRM d'un même participant ont déjà été recalés et uniformisés dans des étapes précédentes, nous avons pu effectuer une intersection simple entre celles-ci. En effet, nous avons pu effectuer l'intersection entre les voxels des deux images en masquant les voxels des données MTR avec ceux du corps calleux correspondant aux mêmes coordonnées dans les masques de segmentation en appliquant la translation définie dans la matrice de transformation du fichier NIFTI pour chacune des dimensions.

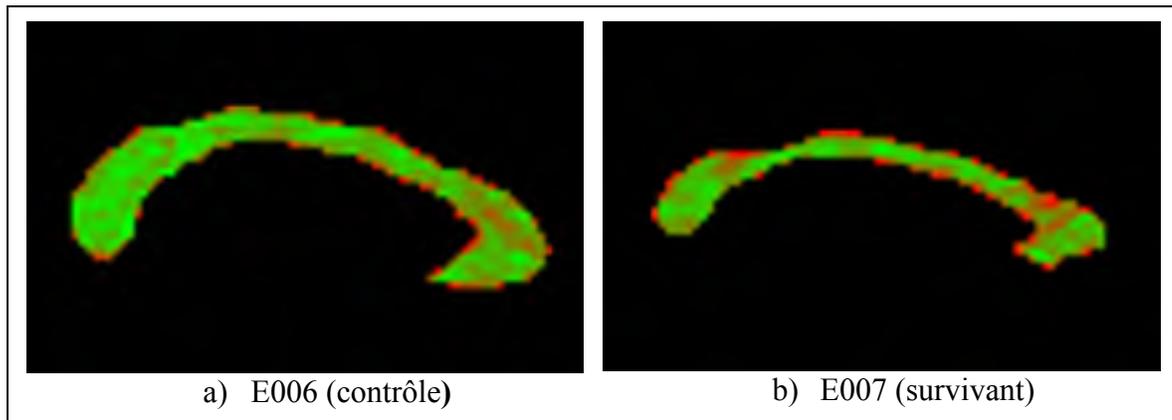


Figure 2.10 Vue sagittale du corps calleux segmenté des participants E006 et E007 avec une interpolation rouge-vert sur les intensités de MTR

2.2 Analyse statistique du corps calleux

Tel que discuté dans la section 1.4.1, plusieurs études ont rapporté des séquelles dans la substance blanche chez les survivants de la leucémie aiguë lymphoblastique, incluant le corps calleux, dont celles d'Edelmann *et al.* (2014), de Schuitema *et al.* (2013) et d'Yamamoto *et al.* (2006). Par conséquent, différentes analyses statistiques ont été effectuées en croisant les données descriptives des sujets et les données quantitatives extraites des corps calleux provenant des images IRM de l'étude PETALE. Ces analyses avaient pour but de déterminer s'il existe des différences significatives dans les intensités de MTR entre les sujets survivants et le groupe de contrôle, et de vérifier s'il existe des corrélations entre le MTR et les différentes variables cliniques de l'étude. L'âge au diagnostic, le sexe, les doses cumulées d'agents de chimiothérapie intrathécale, à savoir le méthotrexate, la cytarabine et l'hydrocortisone, et cinq variables de performance cognitive, soit le QI global, l'indice de vitesse de traitement, l'indice de mémoire de travail, l'indice de compréhension verbale et l'indice de raisonnement perceptif, sont les variables cliniques disponibles pour les participants de l'étude PETALE et qui ont été utilisées dans nos analyses statistiques.

Nous avons développé un cadre d'application en Java pour automatiser et accélérer l'exécution des analyses sur les données des images IRM. En plus de pouvoir exécuter différents types d'analyses préliminaires, ce cadre d'application a été développé afin de créer

une base de données contenant toutes les données des sujets. Les données ont été lues et insérées dans la base de données par l'application Java à partir des données descriptives des sujets en format CSV et des données IRM en format NIFTI. Pour la lecture des données NIFTI, la librairie libre de droits *Niftijio* (Cabeen, 2015) a été adaptée et utilisée par le cadre d'application. Pour chacun des sujets, les données T1, MTR et le masque de segmentation, tous dans le référentiel de Talairach, ont été lus et importés sans modification dans la base de données dans des structures de données 3D simples. Ensuite, une fois la base de données créée, différentes analyses ont été exécutées à partir du cadre d'application, accélérant le temps d'exécution. Pour toutes les analyses exécutées, les résultats quantitatifs ont été écrits sur disque dans des fichiers CSV. De plus, des images de graphiques et de tranches sagittales ont été automatiquement générées pour chacun des résultats significatifs des différentes analyses, permettant un accès rapide et direct aux résultats. Finalement, un fichier CSV contenant les données descriptives des sujets et quelques statistiques descriptives du corps calleux a été créé afin de permettre des analyses statistiques plus poussées dans un logiciel externe. Parmi ces données, la moyenne de T1, la moyenne de MTR, le volume du corps calleux, et la position et la hauteur normalisée du pic des histogrammes de MTR de chacune des structures du corps calleux ont été exportées.

Toutes les analyses statistiques ont finalement été effectuées dans le logiciel R (R, 2016) à partir des données descriptives et les résultats des premières analyses exportés en format CSV par le cadre d'application d'analyse.

2.2.1 Analyse quantitative des données pondérées en T1

Avant de procéder à l'analyse des données MTR, nous avons voulu vérifier s'il existe des différences au niveau de l'intensité des voxels des données pondérées en T1 entre les groupes de contrôles et de survivants.

Puisqu'aucune validation des données T1 n'a été effectuée auparavant, nous avons effectué une validation des moyennes de T1 exportées. En effet, une simple visualisation des données nous a permis de constater que les moyennes de deux sujets ne semblaient pas valides par rapport à l'ensemble. Nous avons donc écarté les moyennes de T1 aberrantes en ignorant celles dont la valeur dépassait plus de 4 écart-types (1,197) par rapport à la moyenne (108,9) de T1.

Nous avons effectué des tests de Student bilatéraux ($p \leq 0,05$) et des analyses de la variance univariées (ANOVA) sur les moyennes de T1 des structures du corps calleux entre les groupes de survivants et de contrôles. Nous avons aussi effectué des ANOVAs sur les moyennes de T1 dans le corps calleux et les différentes variables cliniques des sujets de l'étude PETALE, telles que le type de traitement reçu et le risque. Finalement, nous avons effectué des tests de corrélation de Pearson entre les moyennes de T1 dans le corps calleux et le QI global chez les sujets afin de déterminer s'il existe une corrélation avec une variable de performance cognitive.

2.2.2 Analyse quantitative des données MTR

Dans le logiciel R, nous avons effectué une analyse quantitative des intensités de MTR dans le corps calleux afin de déterminer s'il existe des différences entre les participants selon différentes configurations de groupes. Nous avons effectué des tests de Student bilatéraux afin de comparer les différentes variables tirées du MTR en regroupant les sujets selon le sexe, l'âge au diagnostic, le type de traitement reçu et diverses variables de performance cognitive, telles que le QI global et les quatre indices de performance. Lorsque les différences étaient significatives, nous les avons soumis à des ANOVAs et à des analyses post-hoc avec une correction de Holm, ou de Tukey HSD quand plusieurs variables étaient utilisées dans les regroupements. Lorsque ces variables étaient numériques, nous avons aussi vérifié s'il existe des corrélations entre le MTR et celles-ci.

Afin de donner plus de puissance aux résultats des tests statistiques, nous avons inclus les 5 structures du corps calleux dans tous les tests statistiques. Dans plusieurs cas, nous avons toutefois voulu tester les différences et les corrélations sur chacune des structures pour tenter de localiser des phénomènes. Cette approche nous a permis de vérifier si les différences de MTR dans le corps calleux des différents groupes constitués étaient globales ou locales.

Nous avons comparé le MTR selon l'âge au diagnostic chez les survivants en comparant les groupes ayant été diagnostiqués à 5, 10 et 15 ans avec le reste du groupe. Nous avons ensuite refait les mêmes tests en comparant les groupes 0 à 5, 5 à 10, et 10 à 15 ans avec le reste du groupe afin de cibler les tranches d'âge les plus significatives.

Dans les tests statistiques sur les variables de performance cognitive, nous avons ignoré les sujets dont les valeurs étaient manquantes et avaient été initialisées à 0. Par conséquent, 7 personnes ont été ignorées dans les statistiques en lien avec le QI global et 8 personnes ont été ignorées dans les statistiques en lien avec la mémoire de travail. Finalement, nous avons utilisé une limite de significativité de 0,05 pour tous les tests statistiques effectués.

2.2.2.1 Analyse de la moyenne de MTR

Nous avons calculé la moyenne de MTR dans chacune des 5 structures du corps calleux pour tous les participants de l'étude PETALE. Pour éviter de biaiser les moyennes avec des valeurs aberrantes, nous avons développé une méthode pour éliminer les voxels invalides en bordure résultants d'une mauvaise segmentation dans *FreeSurfer*. En effet, les masques de segmentation calculés ne représentant pas toujours parfaitement la réalité, un bon nombre de voxels en bordure venaient abaisser les moyennes pour toutes les structures du corps calleux, causant un biais et des erreurs d'interprétation. Nous avons donc calculé la moyenne et l'écart-type des valeurs de MTR dans les structures du corps calleux en ne considérant que les valeurs incluses entre 0,4 et 0,8 inclusivement, sachant que les valeurs de MTR dans le corps calleux devaient être dans cet intervalle selon nos observations. Nous avons finalement

recalculé les moyennes en ne considérant que les voxels dont la valeur de MTR avait une cote Z incluse entre -1 et 1.

Nous avons ensuite effectué les tests statistiques discutés précédemment sur les moyennes de MTR calculées dans le corps calleux.

2.2.2.2 Analyse de l'histogramme de MTR

Nous étions conscients que la stratégie utilisée afin d'éliminer les données aberrantes provenant des erreurs de segmentation allait probablement biaiser les moyennes de MTR. En effet, cette stratégie conservatrice pouvait faire en sorte que des intensités de MTR plus élevées, mais tout à fait valides, soient ignorées dans le calcul des moyennes. Pour effectuer des analyses qui incluent les intensités légèrement extrêmes, nous avons calculé des histogrammes de MTR pour les structures du corps calleux de tous les participants de l'étude. Les propriétés liées au pic des histogrammes, telles que la position et la hauteur, sont généralement moins affectées par les valeurs aberrantes quand celles-ci ne constituent pas le pic principal, ce qui n'était pas le cas dans nos données. Nous avons donc analysé la position et la hauteur du pic des histogrammes afin de mieux comprendre les relations entre les intensités de MTR dans le corps calleux et les variables cliniques de l'étude PETALE.

Les histogrammes ont été créés avec 100 classes, en excluant les intensités de MTR plus petites que 0,40 et plus grandes que 0,80. Par conséquent, chaque classe de l'histogramme disposait d'un intervalle de valeurs de 0,004, agrégeant légèrement les données extraites sans perdre trop de précision.

Afin de permettre la comparaison des histogrammes entre les différents sujets, ceux-ci ont été normalisés par le volume de la structure à partir de laquelle ils ont été calculés. Les deux propriétés principales de l'histogramme, à savoir la position et la hauteur du pic, ont été calculées pour toutes les structures du corps calleux.

Nous avons finalement effectué les tests statistiques discutés dans l'introduction de la section 2.2.2 sur la position et la hauteur du pic des histogrammes de MTR dans le logiciel R.

2.3 Classification du corps calleux

Nous voulions vérifier s'il était possible de classifier automatiquement le groupe, les doses cumulées de méthotrexate intrathécales et le QI global des sujets de l'étude PETALE à partir des valeurs de MTR retrouvées dans le corps calleux. Nous avons donc utilisé une méthode d'apprentissage supervisé dans laquelle les données générées à partir des intensités de MTR extraites du corps calleux des participants de l'étude ont été entraînées afin de prédire le statut de variables cliniques.

En plus des moyennes de MTR, nous avons utilisé la position et la hauteur du pic des histogrammes de MTR calculées pour les 5 sections du corps calleux. De plus, nous avons voulu vérifier si la relation spatiale du MTR dans le corps calleux était un facteur intéressant pour la classification. Nous avons donc calculé différentes caractéristiques de texture pour chacune des structures du corps calleux à partir de matrices de cooccurrence des niveaux de gris (GLCM) provenant des travaux d'Haralick *et al.* (1973).

2.3.1 Prétraitement des données

2.3.1.1 Création des groupes pour l'apprentissage et la classification

Nous voulions prédire le groupe des participants, soit le groupe de contrôles et le groupe de survivants, à partir des données MTR. Puisque la moyenne des intensités de MTR diffère selon le sexe et le groupe, nous avons effectué la classification du groupe des participants en regroupant les participants selon le sexe. Nous avons donc constitué des groupes aléatoires selon ces spécifications en tenant compte du nombre minimal de personnes du même sexe dans un groupe unique. Par conséquent, les groupes aléatoires ont été constitués de 11 personnes chez les hommes et de 9 personnes chez les femmes.

Pour prédire le QI des participants à partir des données MTR, nous avons séparé les participants dans des groupes *Low* et *High* créés à partir des données du QI global. Ces groupes ont été créés en se basant sur la médiane du QI global (100), celle-ci calculée en excluant les valeurs absentes qui étaient à 0. Afin de permettre une meilleure classification des QI près de la valeur médiane, tout en maximisant le nombre de participants qui seraient inclus dans la classification, nous avons exclu les QI dont la valeur était incluse dans un demi écart-type autour de la médiane, soit dans l'intervalle 97 à 103 inclusivement. Par conséquent, tous les participants ayant un QI global égal ou inférieur à 96 ont été mis dans le groupe *Low* tandis que ceux ayant un QI global supérieur ou égal à 104 ont été mis dans le groupe *High*. Avec cette configuration de données, le groupe de QI *Low* contenait 20 personnes tandis que le groupe de QI *High* en contenait 22. Pour créer des groupes également répartis, nous avons finalement retiré aléatoirement 2 participants dont le QI global était à la limite inférieure du groupe *High*.

Finalement, pour classer les doses cumulées de méthotrexate reçues par voie intrathécale à l'aide des données MTR chez les survivants, nous avons utilisé la même approche que pour les groupes de QI et deux groupes ont été créés. Cependant, nous avons fait le choix de prendre la moyenne (138,9) plutôt que la médiane (147,3), car celle-ci nous a permis de créer deux groupes égaux de 16 personnes. Le groupe *Low* a été formé avec les survivants ayant reçu des doses inférieures ou égales à 131,9 et ceux du groupe *High* avec des doses égales ou supérieures à 145,9. Les survivants ayant reçu des doses moyennes ont été ignorés dans la composition des groupes.

2.3.1.2 Production des données GLCM à partir des données MTR

Nous avons calculé des caractéristiques de texture des données MTR à partir d'une matrice de cooccurrence des niveaux de gris (GLCM) (Haralick *et al.*, 1973) générée pour chacune des images. La matrice GLCM est calculée selon la fréquence de distribution relative des tons de gris de l'image en fonction de la relation spatiale (horizontale, verticale et diagonale) avec leurs voisins. Une fois la matrice GLCM calculée, des caractéristiques de texture

peuvent être calculées à partir de celle-ci, décrivant la texture de l'image selon différents algorithmes. Les caractéristiques de texture GLCM sont depuis longtemps utilisées pour classifier des images, débutant avec de l'imagerie aérienne et satellitaire (Haralick *et al.*, 1973), et plus récemment dans l'étude de Abdolmanafi *et al.* (2016) avec de l'imagerie cardiaque.

Puisque le calcul des caractéristiques de texture GLCM doit être effectué à partir d'une matrice de pixels en niveaux de gris, nous avons d'abord créé une image pour chacune des structures du corps calleux à partir de la tranche centrale en vue sagittale de celles-ci. Les voxels dont la valeur de MTR était inférieure à un écart-type par rapport à la moyenne de MTR pour la structure en question ont été ignorés afin d'éliminer les valeurs aberrantes. Les niveaux de gris des images ont été interpolés autour de la moyenne, à partir d'un écart-type en dessous de la moyenne jusqu'à un écart-type au-dessus de celle-ci. Les valeurs qui dépassaient un écart-type au-dessus de la moyenne ont été rectifiées afin de produire un niveau de gris maximal (blanc).

Pour effectuer le calcul des caractéristiques de texture GLCM, nous avons adapté une bibliothèque libre de droits (Miura, 2013) ayant déjà implanté les calculs pour 11 différentes caractéristiques de texture, dont le contraste, la corrélation, l'*Inverse Different Moment* (IDM), l'énergie et l'inertie.

La caractéristique de contraste est calculée en fonction des variations locales dans l'image (Haralick *et al.*, 1973). Selon les auteurs, plus il y a des variations locales, plus cette caractéristique sera élevée. Par conséquent, une image homogène produira un contraste de 0. La corrélation est calculée en fonction de la récurrence d'une structure linéaire dans l'image. Une image homogène produira une corrélation moins élevée qu'une image présentant des lignes récurrentes. La caractéristique d'IDM est calculée selon l'inverse du contraste et représente donc l'homogénéité de la texture. L'énergie est calculée à partir du carré des entrées de la matrice GLCM et représente l'uniformité de la texture. La valeur de la

caractéristique d'énergie est inversement corrélée avec l'uniformité de l'image. Finalement, la caractéristique d'inertie est semblable à celle du contraste, mais ignore les variations nulles dans la matrice GLCM.

2.3.2 Apprentissage supervisé d'un classificateur

Nous devons choisir une méthode d'apprentissage supervisée afin de permettre la classification automatique de différentes variables cliniques à partir des données MTR. Nous avons porté notre choix sur les forêts aléatoires (RF), une méthode de classification basée sur les arbres décisionnels proposée par Breiman (2001). Les forêts aléatoires sont composées d'un nombre prédéfini d'arbres décisionnels construits indépendamment à partir de sous-ensembles des données aléatoires. Pour chaque arbre décisionnel, un échantillon de données aléatoire est tiré à partir des données d'apprentissage – environ 63 % des données, selon Cutler *et al.* (2007). À partir de ces données, un arbre décisionnel est construit en sélectionnant aléatoirement un nombre prédéfini de variables (prédicteurs) à chaque nœud. Selon Cutler *et al.*, (2007), le nombre de variables aléatoires est constant pour toute la forêt et sa valeur par défaut est le carré du nombre total de variables à classifier. Finalement, la séparation des sous-arbres à chaque nœud est ensuite effectuée en utilisant la variable aléatoire permettant la meilleure division, et le processus est répété jusqu'à la construction complète de l'arbre. Selon Abdolmanafi *et al.*, (2017), cette stratégie a pour but de diminuer la corrélation entre les arbres, augmentant du même coup la généralisation des données. Les données d'apprentissage restantes (nommées OOB, pour out-of-bag) sont ensuite utilisées par l'arbre afin d'estimer le taux d'erreur lors de la classification. Le résultat final de la classification dans une forêt aléatoire consiste alors à effectuer la moyenne des résultats de classification de tous les arbres dont elle est composée.

Contrairement aux arbres décisionnels standards, les RF ont pour avantage d'être peu propices au surapprentissage, même si le nombre d'arbres augmente beaucoup (Breiman, 2001; Cutler *et al.*, 2007). Elles ont aussi l'avantage de déterminer l'importance des variables, un processus effectué lors de la prédiction des données OOB. De plus, selon Cutler

et al. (2007), les RF restent stables avec une grande quantité de variables et sont aussi résistantes au bruit, faisant de celles-ci une bonne méthode de classification pour notre étude.

Nous avons donc effectué la classification des données MTR à l'aide des forêts aléatoires dans le logiciel R en utilisant le paquet *randomForest*. L'optimisation de nos forêts aléatoires a été effectuée à l'aide du paquet *caret*, qui est aussi très utile afin de déterminer le nombre optimal d'arbres (*ntree*) et la quantité de variables (*mtry*) à utiliser lors du processus de création des arbres.

En plus des caractéristiques de texture GLCM générées à partir des données MTR, nous avons opté pour la position et la hauteur du pic des histogrammes de MTR plutôt que les moyennes pour effectuer la classification. Tel que discuté dans la section 2.2.2.2, nous avons restreint nos moyennes de MTR à un intervalle de plus ou moins un écart-type afin d'éliminer un maximum de données aberrantes causées par des erreurs de segmentation, nous étions conscients que nous perdions aussi de la précision par rapport aux zones de MTR plus élevées dans le corps calleux. L'utilisation du pic des histogrammes, celui-ci n'étant pas soumis aux contraintes utilisées lors du calcul des moyennes et étant moins soumis aux variations causées par les données aberrantes, venait rectifier ce problème.

Avant de commencer la classification, nous avons cherché à savoir si nos données pouvaient se classifier linéairement en exposant chacune de celles-ci dans un graphique 2D dans le logiciel R. De plus, nous avons refait cet exercice en multipliant les variables semblables entre elles dans les 2 dimensions afin de projeter toutes les valeurs dans un système cartésien. Ce processus nous indiqua que certaines variables pouvaient être plus intéressantes que d'autres pour la classification, créant de petits regroupements de données plutôt qu'un nuage aléatoire.

Nous sommes ensuite entrés dans un processus itératif afin de déterminer quelles variables devaient être utilisées pour la classification. Pour chaque itération, nous avons effectué un

test de classification, des analyses du taux de réussite et du pourcentage d'erreur OOB, et finalement une évaluation de la performance (voir la section 2.3.3). Nous avons débuté en classifiant les données à l'aide de la position et de la hauteur du pic des histogrammes de MTR pour toutes les structures du corps calleux. Nous avons ensuite inclus les caractéristiques de texture GLCM et puis avons évalué l'importance des variables après avoir effectué des tests de classification avec des forêts aléatoires. Nous avons ensuite redéfini les variables de notre forêt aléatoire en éliminant celles qui donnaient des rendements neutres ou négatifs. Finalement, nous avons procédé à une recherche structurée afin d'optimiser les paramètres du nombre d'arbres et du nombre de variables aléatoires à utiliser dans la construction des arbres de notre forêt aléatoire.

Puisque le nombre de participants dans notre étude était plutôt limité, nous avons effectué l'apprentissage de nos forêts aléatoires avec 75 % à 80 % des données disponibles selon le cas, utilisant le reste pour les tests de classification. Finalement, nous avons pris soin d'utiliser un nombre égal de participants dans chaque classe, tant pour l'apprentissage que pour les tests, afin de ne pas biaiser les résultats lors des classifications.

2.3.3 Évaluation de la performance du classificateur

2.3.3.1 Classification avec validation croisée à k-plis

Nous avons utilisé deux différentes techniques pour évaluer la performance du classificateur RF. Nous avons d'abord effectué une validation croisée de type k-plis (*k-fold*). Celle-ci consiste d'abord à séparer le jeu de données en k groupes, effectuer l'apprentissage sur k-1 groupes et puis tester la classification sur le groupe restant. Afin de tester tous les cas, cette procédure doit être effectuée k fois afin de chaque groupe soit classifié 1 fois. Après k itérations, la moyenne des classifications réussies est calculée afin de déterminer la performance du classificateur.

Puisque les groupes sont créés de façon aléatoire à partir des données disponibles, il peut arriver que deux exécutions subséquentes de validation croisée k-plis ne donnent pas

exactement le même taux de réussite. Par conséquent, nous avons exécuté cette validation croisée 1000 fois afin de faire converger les moyennes de réussite vers un taux normalisé. Lors des tests de validation croisée effectués, nous avons séparé les jeux de données en 5 groupes (5-plies) et avons effectué 1000 itérations afin d'obtenir un taux de réussite fiable.

2.3.3.2 Indicateurs de performance et courbe ROC

Lors de l'exécution d'une classification sur un ensemble de données, il est possible de calculer une matrice de confusion en lien avec les résultats obtenus. Cette matrice a pour but de séparer les résultats obtenus en $N \times N$ cellules, N étant le nombre de classes à prédire. Si les colonnes de la matrice correspondent aux classes des données classifiées, les rangées correspondent alors aux classes prédites à partir des données classifiées. Les résultats sont ensuite rapportés dans la matrice, dont la diagonale correspond aux classifications réussies et les cellules restantes correspondent aux nombres de faux positifs et de faux négatifs.

Tableau 2.1 Matrice de confusion d'un classificateur binaire

	Classe réelle 1	Classe réelle 2
Classe prédite 1	Vrais positifs	Faux positifs
Classe prédite 2	Faux négatifs	Vrais négatifs

C'est à partir de cette matrice de confusion que sont calculées les probabilités de sensibilité et de spécificité. La sensibilité est calculée en divisant le nombre de vrais positifs sur le nombre total de cas positifs (vrais positifs + faux négatifs), tandis que la spécificité est calculée en divisant le nombre de vrais négatifs par le nombre total de cas négatifs (vrais négatifs + faux positifs). Finalement, l'exactitude est calculée en divisant la somme des vrais positifs et des vrais négatifs par le nombre total de cas testés.

La courbe ROC (Fawcett, 2006) sert à mesurer la performance d'un classificateur binaire en mettant en relation la sensibilité et la spécificité des résultats de classification. En effet, la

courbe ROC met en évidence le taux de vrais positifs en fonction du taux de faux positifs. De plus, l'aire sous la courbe, entre 0 et 1, est un bon indicateur de performance pouvant être utilisé pour comparer les classificateurs (Fawcett, 2006). Par conséquent, celle-ci est un outil efficace afin de comparer les résultats de plusieurs classificateurs, tels que démontrés dans différentes études, dont celles de Tajbakhsh (2016) et Bradley (1997). Nous avons donc utilisé celle-ci afin de comparer les résultats obtenus par les différentes configurations de forêts aléatoires.

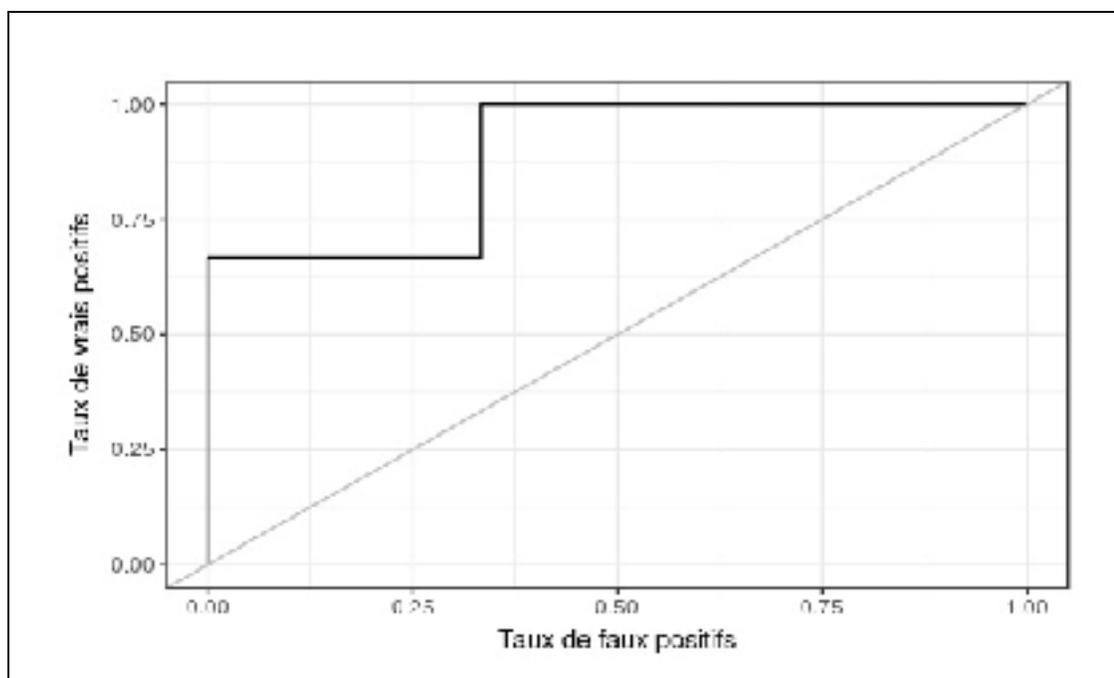


Figure 2.11 Exemple d'une courbe ROC pour un résultat de classification avec les forêts aléatoires

CHAPITRE 3

RÉSULTATS ET DISCUSSION

3.1 Analyse de la moyenne de T1 dans le corps calleux

Pour commencer l'analyse des données de l'étude PETALE, nous avons comparé les moyennes d'intensités extraites dans le corps calleux des volumes de données pondérées en T1 entre les groupes de survivants et de contrôles. Un test de Student bilatéral par rapport à la moyenne de T1 dans ces groupes nous indique qu'il n'existe pas de différence significative ($p = 0,4329$).

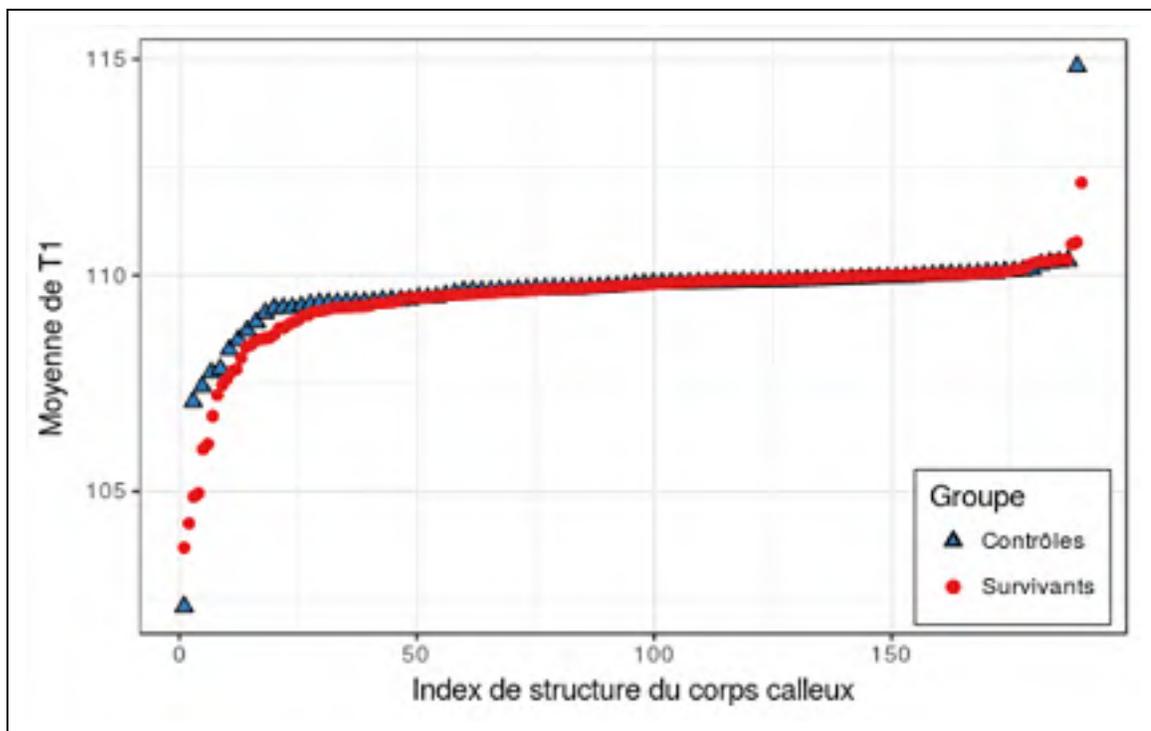


Figure 3.1 Moyenne de T1 dans les structures du corps calleux des participants selon le groupe

Cependant, quoique les courbes des moyennes soient presque identiques, on peut distinguer visuellement quelques différences dans le premier quart de la figure 3.1. Puisque l'analyse

précédente a été faite sur l'ensemble des structures du corps calleux, nous avons refait les mêmes tests sur chacune des structures afin de déterminer si les différences dans le premier quart de la courbe provenaient d'une structure en particulier. Aucune différence significative concernant l'intensité en T1 n'a pu être détectée dans les structures du corps calleux entre le groupe de contrôles et le groupe de survivants.

Tableau 3.1 Résultats de tests de Student bilatéraux sur l'intensité de T1 dans les structures du corps calleux entre les contrôles et les survivants

	<i>Splenium</i> postérieur	<i>Splenium</i> antérieur	Tronc / <i>isthmus</i>	<i>Genu</i>	<i>Rostrum</i>
P-valeur	0,6089	0,576	0,7335	0,1816	0,3477

Malgré l'absence de différence significative dans l'intensité de T1 entre les groupes, nous avons tout de même voulu confirmer ces résultats avec d'autres variables cliniques. Nous avons effectué une ANOVA entre les moyennes d'intensités de T1 et le type de traitement administré au participant (aucun pour le groupe de contrôles), et aucune différence significative n'a été détectée ($p = 0,282$). Une ANOVA confirme aussi qu'il n'existe pas de différence significative ($p = 0,357$) entre les groupes lorsque la variable du risque et les moyennes d'intensités en T1 sont étudiées.

Nous avons effectué une ANOVA entre les moyennes d'intensités de T1 et le groupe correspondant à la performance cognitive du participant, et aucune différence significative ($p = 0,223$) n'a été détectée entre les groupes. Finalement, nous avons effectué des tests de corrélation de Pearson entre les moyennes de T1 et le QI global, et aucune corrélation significative n'a été trouvée.

Ces résultats viennent confirmer les résultats obtenus dans l'étude d'Yamamoto *et al.* (2012) dans laquelle aucun changement significatif dans la substance blanche n'avait été trouvé à partir d'imagerie pondérée en T1 après les traitements de chimiothérapie chez des patients

atteints de LAL pédiatrique. Cette même étude avait toutefois obtenu des différences significatives dans la substance blanche avec des données MTR. Une autre étude chez les survivants de la LAL n'a pas trouvé de différence significative dans la substance blanche à partir de données pondérées en T1, et il s'agit de celle de Genshaft *et al.* (2013). En effet, l'imagerie pondérée en T1 n'est pas aussi sensible que l'imagerie par transfert d'aimantation afin de détecter les changements subtils dans la microstructure de la substance blanche (Van Buchem *et al.*, 2001).

3.2 Analyse de la moyenne de MTR dans le corps calleux

3.2.1 Analyse du MTR dans les structures du corps calleux

Nous avons d'abord comparé les moyennes de MTR dans le corps calleux et celles-ci sont plus élevées dans le groupe de contrôles par rapport au groupe de survivants. En effet, les moyennes de moyennes de MTR sont de 0,6024 pour le groupe de contrôles et de 0,5971 pour le groupe de survivants. Un test de Student bilatéral entre les moyennes de MTR des structures du corps calleux du groupe de survivants par rapport au groupe de contrôles vient confirmer qu'une différence significative ($p = 0,0054$) existe.

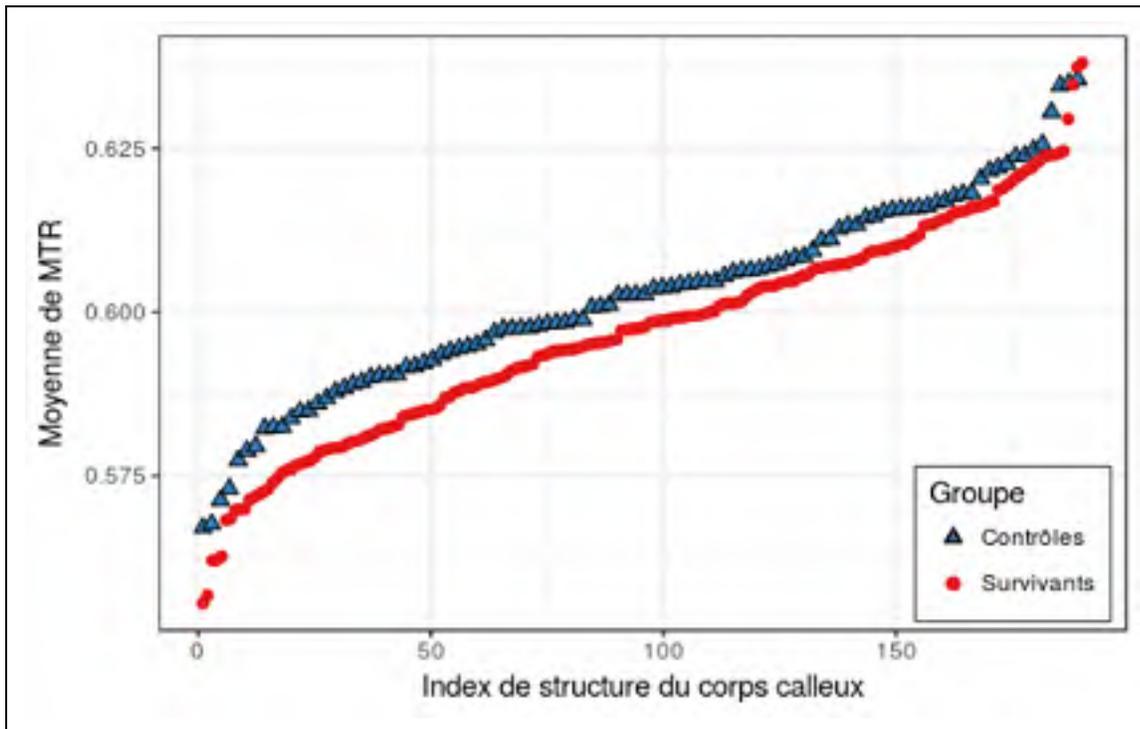


Figure 3.2 Moyenne de MTR dans les structures du corps calleux des participants selon le groupe

Nous avons ensuite effectué une ANOVA afin de vérifier s'il existe une différence entre les valeurs de MTR trouvées dans les groupes de sujets des deux sexes, et le résultat de celle-ci est effectivement significatif ($p < 0,00009$). Selon le tableau suivant, les moyennes de MTR dans le corps calleux sont généralement plus élevées chez les hommes et dans le groupe de contrôles en général.

Tableau 3.2 Statistiques descriptives du MTR par groupe et par sexe

	Hommes		Femmes	
	Contrôles	Survivants	Contrôles	Survivants
μ	0,6054	0,6003	0,5987	0,5920
σ	0,0149	0,0164	0,0141	0,0150

Nous avons donc continué l'analyse sur le sexe en effectuant un test de Student bilatéral entre les moyennes de MTR du groupe d'hommes par rapport au groupe de femmes dans le groupe de contrôles, et une différence significative a été signalée ($p = 0,023$). Une différence plus significative ($p < 0,0005$) a été trouvée en comparant les moyennes de MTR du groupe d'hommes par rapport au groupe de femmes dans le groupe de survivants.

Nous avons voulu vérifier s'il existe des différences entre les moyennes de MTR trouvées dans le corps calleux des groupes de contrôles et de survivants par sexe. Les résultats des tests de Student bilatéraux suggèrent qu'il existe effectivement des différences significatives entre ces deux groupes pour les hommes ($p = 0,0465$) et chez les femmes ($p = 0,016$).

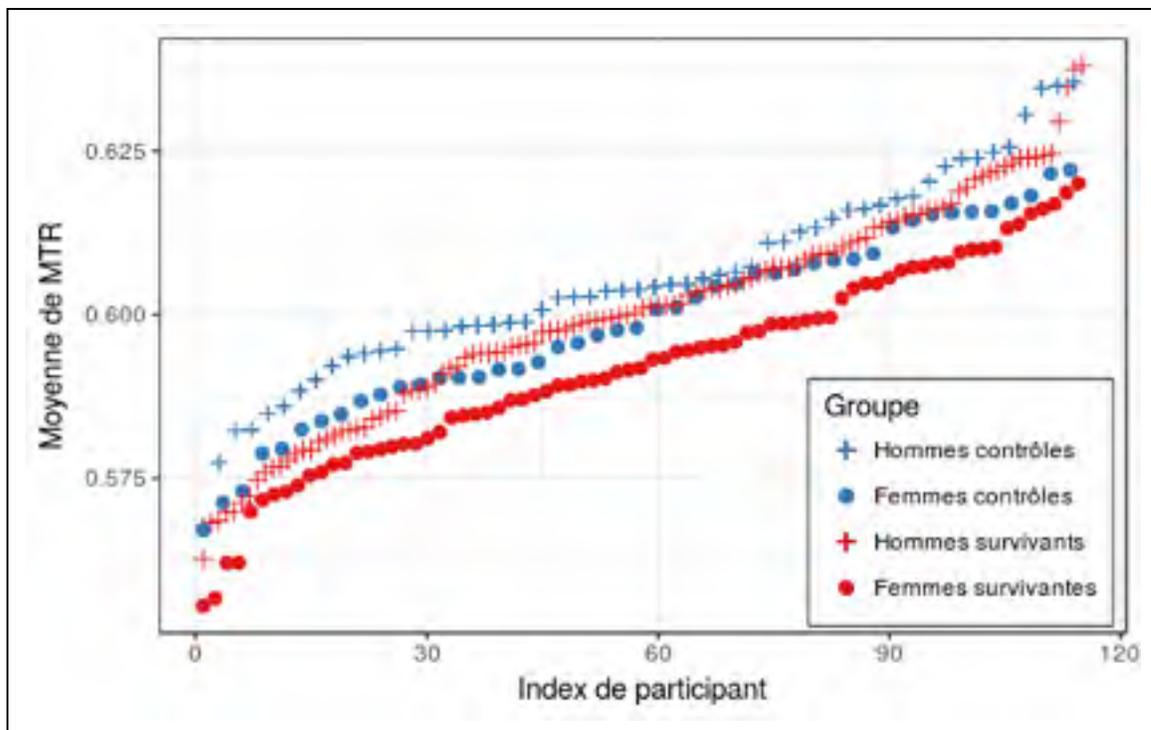


Figure 3.3 Moyenne de MTR dans les structures du corps calleux des participants selon le sexe et le groupe

Nous avons comparé les moyennes de MTR présentes dans chacune des structures du corps calleux et effectué des tests de Student bilatéraux entre les groupes de contrôles et de survivants. Nous n'avons pas trouvé de différence significative ($p = 0,05$) dans celles-ci.

Cependant, nous avons remarqué que les moyennes de MTR sont toujours plus élevées dans le groupe de contrôles de toutes les structures du corps calleux. De plus, on peut aussi remarquer dans la figure 3.4 que les moyennes de MTR sont plus basses dans les trois structures centrales que dans les structures aux extrémités du corps calleux.

Tableau 3.3 Statistiques du MTR dans les structures du corps calleux par groupe

	<i>Splenium</i> postérieur		<i>Splenium</i> antérieur		Tronc / <i>isthmus</i>		<i>Genu</i>		<i>Rostrum</i>	
	Cont.	Surv.	Cont.	Surv.	Cont.	Surv.	Cont.	Surv.	Cont.	Surv.
μ	0,6095	0,6063	0,5913	0,5856	0,5974	0,5914	0,6021	0,5957	0,6116	0,6064
σ	0,0101	0,0108	0,0132	0,0136	0,0133	0,0160	0,0134	0,0159	0,0147	0,0143
p	0,2704		0,1254		0,1334		0,1106		0,1998	

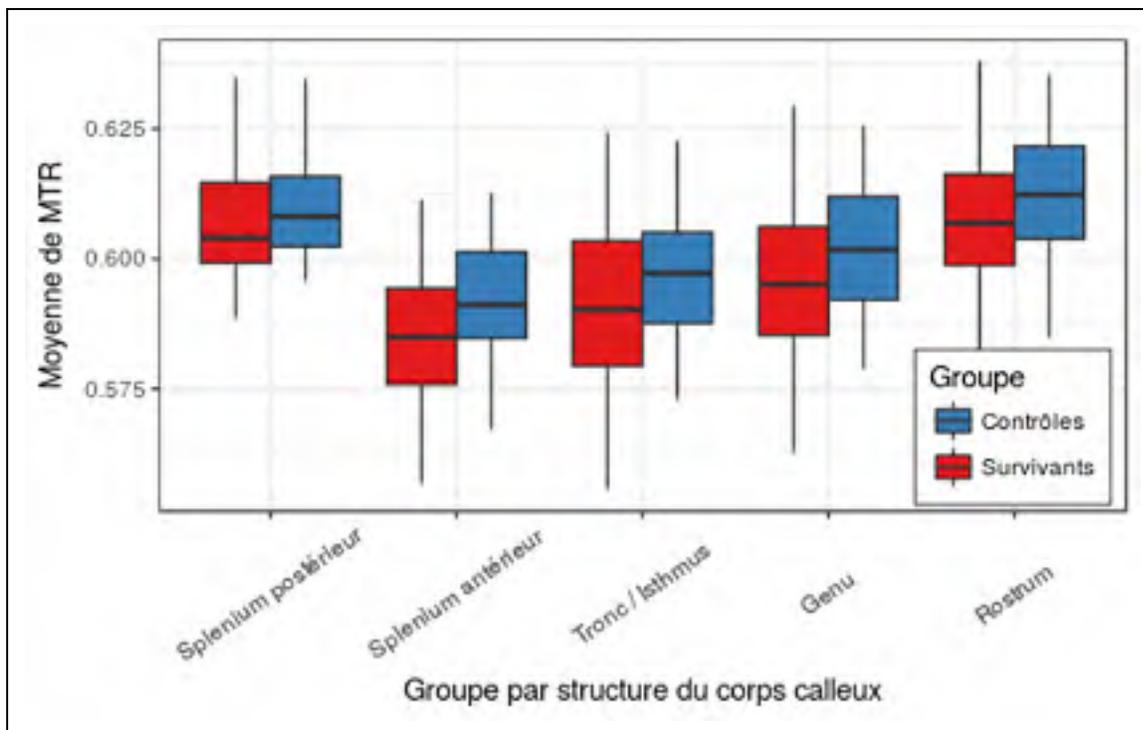


Figure 3.4 Moyenne de MTR dans le corps calleux selon le groupe et la structure

Nous avons ensuite effectué des tests de Student bilatéraux en comparant les moyennes de MTR pour chacune des structures du corps calleux par sexe et par groupe. Des différences significatives ont été trouvées entre les hommes et les femmes dans le *splenium* antérieur ($p = 0,0025$), et le tronc et l'*isthmus* ($p = 0,0192$), et tout près de la limite dans le *genu* ($p = 0,0515$). Lorsque le groupe a été inclus dans les tests, aucun résultat significatif n'a toutefois été trouvé.

Nous avons vérifié si l'âge au diagnostic de la LAL affectait les moyennes de MTR chez les sujets survivants. Nous avons effectué un test de corrélation de Pearson entre les moyennes de MTR et l'âge au diagnostic, et aucune corrélation significative n'a été trouvée ($p < 0,0705$). Nous avons ensuite effectué des tests de Student bilatéraux entre les moyennes de MTR dans le corps calleux de différents groupes de survivants en fonction de l'âge au diagnostic, dont 5, 10 et 15 ans, respectivement composés de 21, 28 et 33 personnes. Nous avons trouvé une différence significative ($p < 0,002$) entre le groupe diagnostiqué à 5 ans ou moins et le reste du groupe, et la moyenne de MTR du premier groupe est aussi plus basse que celle du deuxième groupe ($0,5936 < 0,6011$). Nous avons aussi trouvé une différence significative ($p < 0,0219$) entre le groupe diagnostiqué à 10 ans ou moins et le reste du groupe, et la moyenne de MTR des 10 ans et moins est aussi plus basse que celle des autres ($0,5955 < 0,6015$). Cependant, si les 5 ans et moins sont retirés du groupe diagnostiqué à 10 ans ou moins, aucune différence significative n'a été trouvée ($p = 0,8275$). Finalement, aucune différence significative n'a été trouvée entre le groupe diagnostiqué à 15 ans et moins et le reste du groupe.

Pour terminer l'analyse sur les structures du MTR, nous avons effectué des tests de corrélation de Pearson entre les moyennes de MTR et le volume des structures du corps calleux pour le groupe de contrôles et aucune corrélation significative n'a été trouvée. Nous avons refait les mêmes tests sur le groupe des survivants et nous avons trouvé des corrélations positives statistiquement significatives dans le *splenium* antérieur ($r = 0,3213$, $p = 0,04918$), le tronc et l'*isthmus* ($r = 0,3753$, $p = 0,02025$) et le *genu* ($r = 0,3779$, $p = 0,01934$). En dernier lieu, un test de Student bilatéral entre les volumes du groupe de

contrôles et de survivants suggère qu'aucune différence significative n'existe entre les deux groupes.

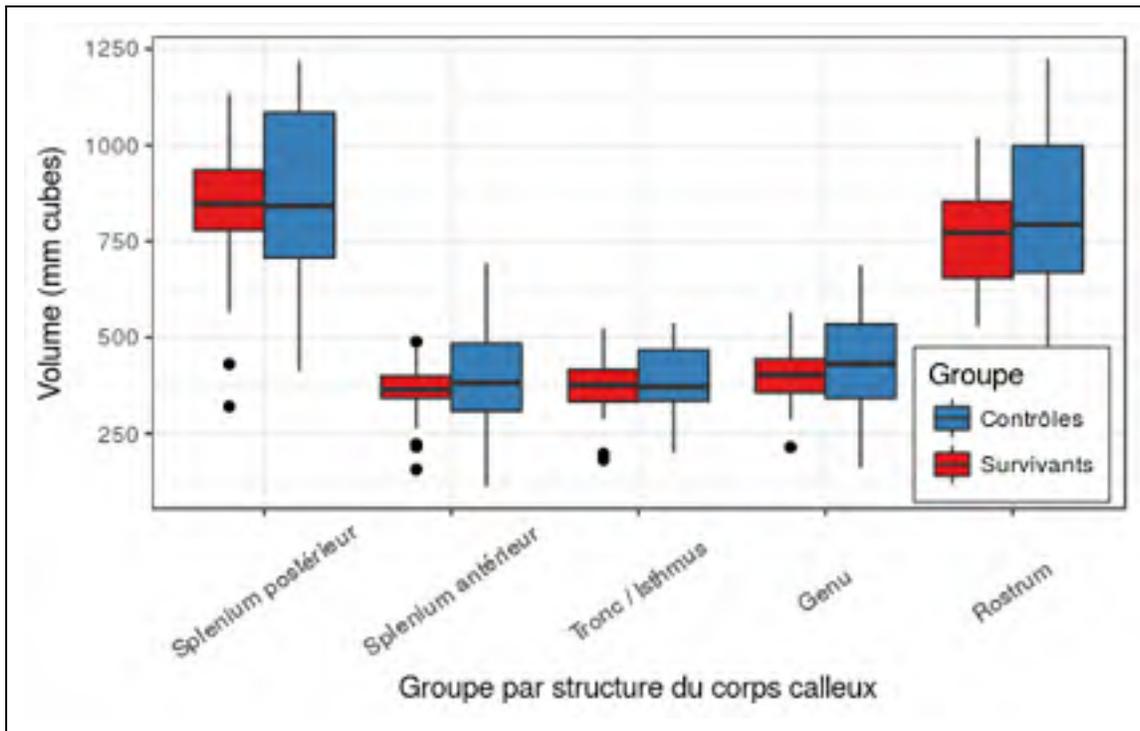


Figure 3.5 Volume des structures du corps calleux selon le groupe

3.2.2 Analyse du MTR en fonction des traitements reçus

Nous avons comparé les moyennes de MTR dans le corps calleux par traitement reçu (aucun traitement pour le groupe de contrôles) dans le tableau 3.4, et le groupe de contrôles possède la moyenne la plus élevée tandis que le groupe ayant reçu une chimiothérapie seulement a la moyenne la plus basse. Nous avons effectué une ANOVA entre les moyennes de MTR du corps calleux et les traitements reçus par les sujets et celle-ci suggère qu'une différence significative ($p < 0,00005$) existe entre les groupes par traitement reçu. Une analyse post-hoc (Holm) par tests de Student appariés a ensuite été effectuée sur ces mêmes variables et une différence significative a été trouvée entre le groupe de contrôles et le groupe ayant reçu une chimiothérapie ($p < 0,00003$). De plus, une différence significative ($p = 0,0007$) a été trouvée

entre le groupe ayant reçu une chimiothérapie et celui ayant reçu une radiothérapie crânienne en plus d'une chimiothérapie. Cependant, aucune différence significative ($p = 0,128$) n'a été trouvée en comparant le groupe de contrôles et celui ayant reçu un traitement de chimiothérapie et une radiothérapie crânienne.

Tableau 3.4 Statistiques descriptives du MTR en fonction du traitement reçu

	Minimum	Moyenne	Écart-type	Maximum
Contrôles	0,5671	0,6024	0,0148	0,6355
Chimiothérapie	0,5621	0,5898	0,0144	0,6240
Chimiothérapie et radiothérapie	0,5556	0,5993	0,0163	0,6381

3.2.2.1 Analyse du MTR en fonction du sexe et des traitements reçus

Nous avons effectué des tests de Student bilatéraux afin de déterminer si une différence significative existe lorsque la variable du sexe est impliquée en plus du traitement reçu. En effet, nous avons obtenu des différences significatives dans les moyennes de MTR du corps calleux en comparant le groupe de contrôles et les survivants ayant reçu des traitements de chimiothérapie pour les hommes ($p < 0,00009$) et les femmes ($p < 0,0193$). Le même test comparant le groupe de contrôles avec les survivants ayant reçu une radiothérapie crânienne en plus d'une chimiothérapie n'a pas obtenu de différence significative. Finalement, une ANOVA suivie d'une analyse post-hoc (Tukey HSD) avec les variables du traitement et le sexe confirme qu'il existe des différences significatives entre le groupe de contrôles et le groupe ayant reçu une chimiothérapie chez les hommes ($p < 0,0006$), mais pas chez les femmes. Cette analyse confirme aussi que des différences significatives existent entre les hommes ayant reçu une chimiothérapie et ceux ayant reçu une radiothérapie crânienne en plus ($p < 0,003$), et finalement entre les hommes et les femmes ayant reçu un traitement de radiothérapie crânienne en plus d'une chimiothérapie ($p < 0,0017$).

3.2.2.2 Analyse du MTR en fonction des agents utilisés en chimiothérapie

Nous avons calculé les statistiques descriptives des doses de trois agents utilisés par voie intrathécale dans les traitements de chimiothérapie, soit le méthotrexate, la cytarabine et l'hydrocortisone pour chaque type de traitement, et nous avons constaté que les doses reçues sont en moyenne plus élevées lorsque le traitement n'inclut pas de radiothérapie crânienne. Nous avons aussi constaté que les écarts-types sont plus élevés chez les survivants ayant aussi reçu une chimiothérapie. En effet, les moyennes sont légèrement biaisées par le fait que 2 sujets ont reçu des doses plus élevées de méthotrexate (29 mg/m² plus élevés par rapport au maximum) et de cytarabine (255 mg/m² plus élevés par rapport au maximum).

Tableau 3.5 Statistiques descriptives des doses cumulées reçues de trois agents utilisés dans les traitements de chimiothérapie chez les survivants

	Chimiothérapie		Chimiothérapie et radiothérapie	
	μ	σ	μ	σ
Méthotrexate (mg/m ²)	152,1825	36,6481	134,4804	52,5378
Cytarabine (mg/m ²)	568,3425	90,6648	510,7412	206,692
Hydrocortisone (mg/m ²)	204,356	43,1712	40,842	49,8326

Nous avons fait des tests de corrélation de Pearson entre les moyennes de MTR dans le corps calleux des survivants et les doses cumulées (mg/m²) des trois agents utilisés par voie intrathécale dans les traitements de chimiothérapie, et nous avons trouvé des corrélations négatives statistiquement significatives pour le méthotrexate ($r = -0,347221$, $p < 0,000007$), la cytarabine ($r = -0,3574$, $p < 0,000004$) et l'hydrocortisone ($r = -0,2891$, $p < 0,0036$). Nous avons refait les mêmes tests en regroupant les survivants ayant reçu le même traitement et nous avons obtenu une corrélation négative statistiquement significative avec le méthotrexate

pour le groupe ayant reçu une radiothérapie crânienne en plus ($r = -0,3236$, $p < 0,00032$), mais pas tout à fait significative pour le groupe ayant reçu une chimiothérapie seulement ($r = -0,3027$, $p < 0,0576$). Nous avons aussi obtenu des résultats semblables pour la cytarabine (respectivement : $r = -0,3506$, $p < 0,000087$ et $r = 0,3055$, $p = 0,05522$) pour ces deux groupes et, au contraire, significatifs ($r = -0,6559$, $p < 0,000371$) pour l'hydrocortisone dans le groupe ayant reçu une chimiothérapie seulement. Le faible nombre de survivants ayant reçu une chimiothérapie seulement comparativement à ceux qui ont aussi reçu une radiothérapie crânienne (8 contre 24 pour le méthotrexate et 5 contre 15 pour la cytarabine) explique peut-être pourquoi des corrélations statistiquement significatives n'ont pu être obtenues.

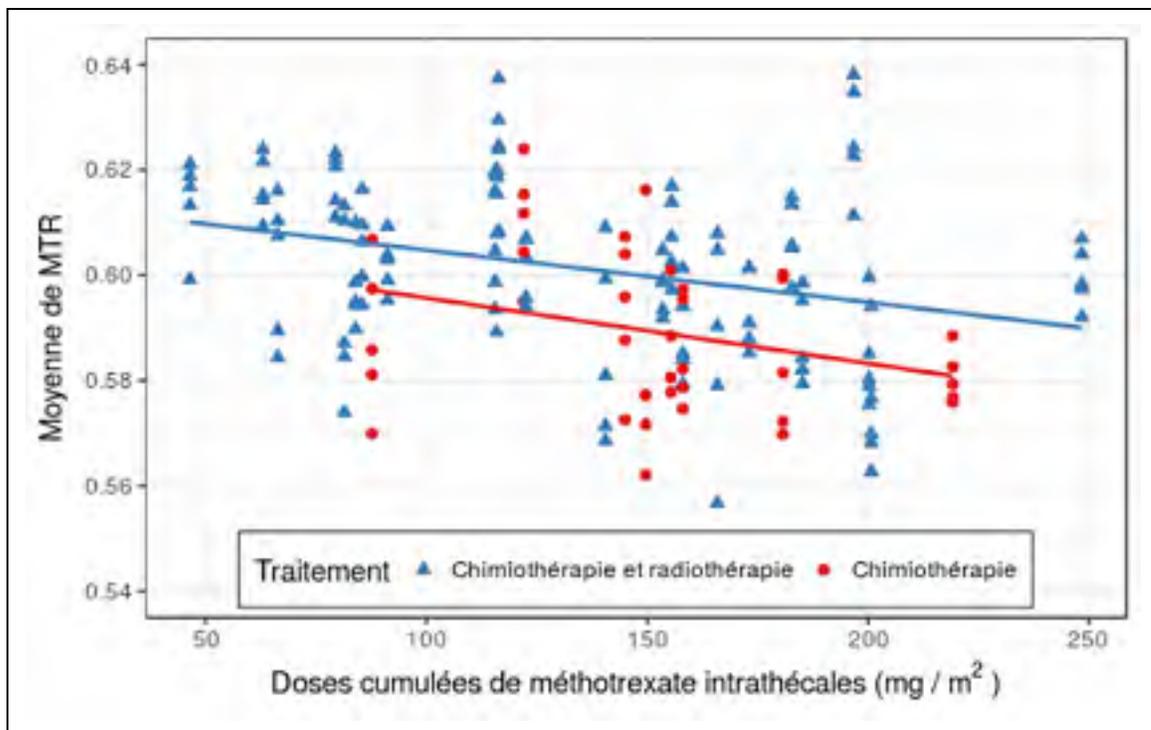


Figure 3.6 Moyenne de MTR dans le corps calleux en fonction des doses cumulées de méthotrexate intrathécales

Nous avons voulu vérifier si le fait d'avoir reçu des doses de méthotrexate par voie intrathécale influençait la corrélation entre le MTR et l'âge au diagnostic. Nous avons effectué des tests de corrélation de Pearson entre ces deux variables, en n'incluant que les

survivants qui ont reçu du méthotrexate par voie intrathécale, et les résultats sont généralement plus significatifs que ceux trouvés précédemment. En effet, aucune corrélation significative n'avait été trouvée entre l'âge au diagnostic et le MTR, mais une corrélation positive significative ($r = 0,2373$, $p = 0,00252$) a pu être trouvée dans ce groupe. De plus, une différence significative plus importante ($p < 0,000019$) a été trouvée chez les 5 ans et moins par rapport au reste du groupe. Finalement, aucune différence significative n'a été trouvée chez les 10 ans et moins lorsque les 5 ans et moins ont été retirés du groupe.

3.2.2.3 Analyse du MTR dans les différentes structures du corps calleux en fonction des traitements reçus

Des tests précédents ont démontré qu'il n'existait pas de différence significative entre les moyennes de MTR du groupe de contrôles et ceux du groupe de survivants dans les différentes structures du corps calleux. Nous avons tout de même voulu vérifier si le traitement reçu avait un effet direct sur les moyennes de MTR dans chacune des structures du corps calleux. Nous avons donc effectué des tests de Student bilatéraux sur le MTR entre le groupe de contrôles et les groupes de survivants par traitement reçu dans chacune des structures, et nous avons trouvé des différences significatives dans le *splenium* antérieur ($p < 0,0059$), le tronc et isthmus ($p < 0,00391$) et le *genu* ($p = 0,00966$) pour le groupe ayant reçu une chimiothérapie seulement. Cependant, aucune différence significative n'a été détectée pour le groupe ayant aussi reçu une radiothérapie crânienne. Des analyses post-hoc par tests de Student appariés viennent confirmer qu'il existe des différences dans le *splenium* antérieur ($p = 0,039$), le tronc et l'isthmus ($p = 0,04$) et le *genu* ($p = 0,044$) dans le groupe ayant reçu une chimiothérapie seulement.

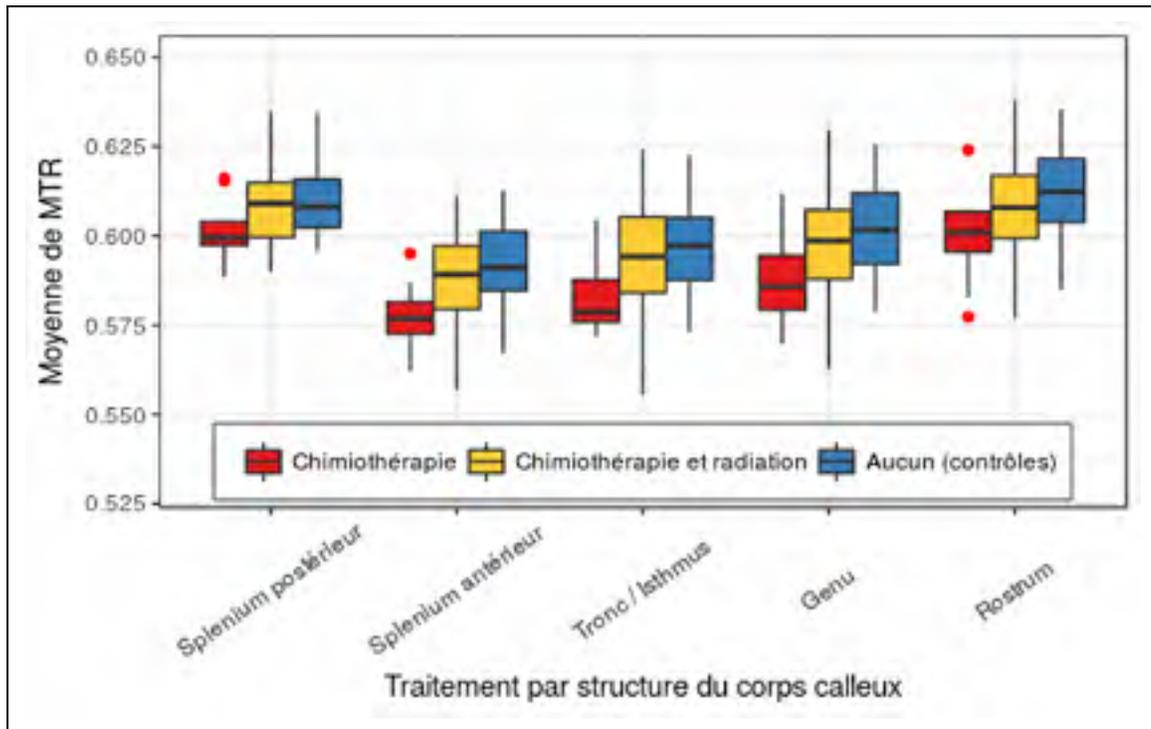


Figure 3.7 Moyenne de MTR par traitement et par structure du corps calleux

Des tests de corrélation de Pearson entre les moyennes de MTR de chacune des structures du corps calleux et les trois agents reçus dans les traitements suggèrent qu'il existe des corrélations significatives dans la plupart des structures pour le méthotrexate (MTX) et la cytarabine (ARA-C). Les résultats de ces tests sont affichés dans le tableau 3.6. Parmi ces résultats, des corrélations plus significatives ont été détectées dans le *genu* pour le méthotrexate ($r = -0,4713$, $p \leq 0,00647$) et la cytarabine ($r = -0,48345$, $p = 0,005061$), mais pas pour l'hydrocortisone. Nous avons refait les mêmes tests de corrélation de Pearson en regroupant les survivants par traitement reçu et nous n'avons trouvé que des corrélations statistiquement significatives dans le *genu* pour le groupe ayant aussi reçu une radiothérapie crânienne. En effet, des corrélations ont été trouvées dans le *genu* pour le méthotrexate ($-0,4429$, $p = 0,03019$) et la cytarabine ($r = -0,4704$, $p = 0,02035$). Puisque les doses reçues de ces trois agents sont plus élevées dans le groupe ayant reçu une chimiothérapie, nous nous attendions à avoir des corrélations plus intéressantes, mais aucune corrélation statistiquement significative n'a été trouvée pour le méthotrexate et la cytarabine. Cependant, des corrélations négatives statistiquement significatives ont été trouvées pour l'hydrocortisone

dans le *splenium* postérieur ($r = -0,9469$, $p \leq 0,014563$) et le *rostrum* ($r = -0,9278$, $p \leq 0,023023$). Tel que discuté précédemment, le faible nombre de survivants ayant reçu une chimiothérapie seulement basée sur ces agents est plutôt faible, affectant sans doute les tests statistiques. Par conséquent, ces résultats devraient être confirmés à l'aide d'un échantillon plus grand dans une étude ultérieure.

Tableau 3.6 Résultats de tests de corrélation de Pearson entre les moyennes de MTR et les trois agents de chimiothérapie intrathécale

	<i>Splenium</i> postérieur		<i>Splenium</i> antérieur		Tronc / <i>isthmus</i>		<i>Genu</i>		<i>Rostrum</i>	
	r	p ≤	r	p ≤	r	p ≤	r	p ≤	r	p ≤
MTX	-0,39	0,027	-0,31	0,085	-0,389	0,037	-0,471	0,007	-0,445	0,011
ARA-C	- 0,39	0,028	-0,349	0,05	-0,398	0,024	-0,483	0,005	-0,436	0,013
Hydro.	-0,34	0,138	-0,13	0,574	-0,36	0,12	-0,37	0,11	-0,451	0,046

3.2.2.4 Analyse du MTR en fonction de l'âge au diagnostic de la LAL et des traitements reçus

Nous avons fait des tests de corrélation de Pearson entre les moyennes de MTR dans le corps calleux et l'âge du participant lors du diagnostic de la LAL et nous avons trouvé une corrélation positive ($r = 0,4024$) statistiquement significative ($p < 0,0062$) chez les sujets ayant reçu une chimiothérapie seulement. Cependant, aucune corrélation significative n'a été trouvée chez les survivants ayant reçu une radiothérapie crânienne en plus. De plus, puisque les survivants ayant reçu une chimiothérapie seulement ont une moyenne d'âge plus basse

que ceux ayant reçu une radiothérapie crânienne ($4,9 < 7,4$), nous avons refait le même test de corrélation de Pearson en n'incluant que les survivants ayant eu entre 2 ans et 12 ans lors du diagnostic, soit le même groupe d'âge, et aucune corrélation significative n'a été trouvée.

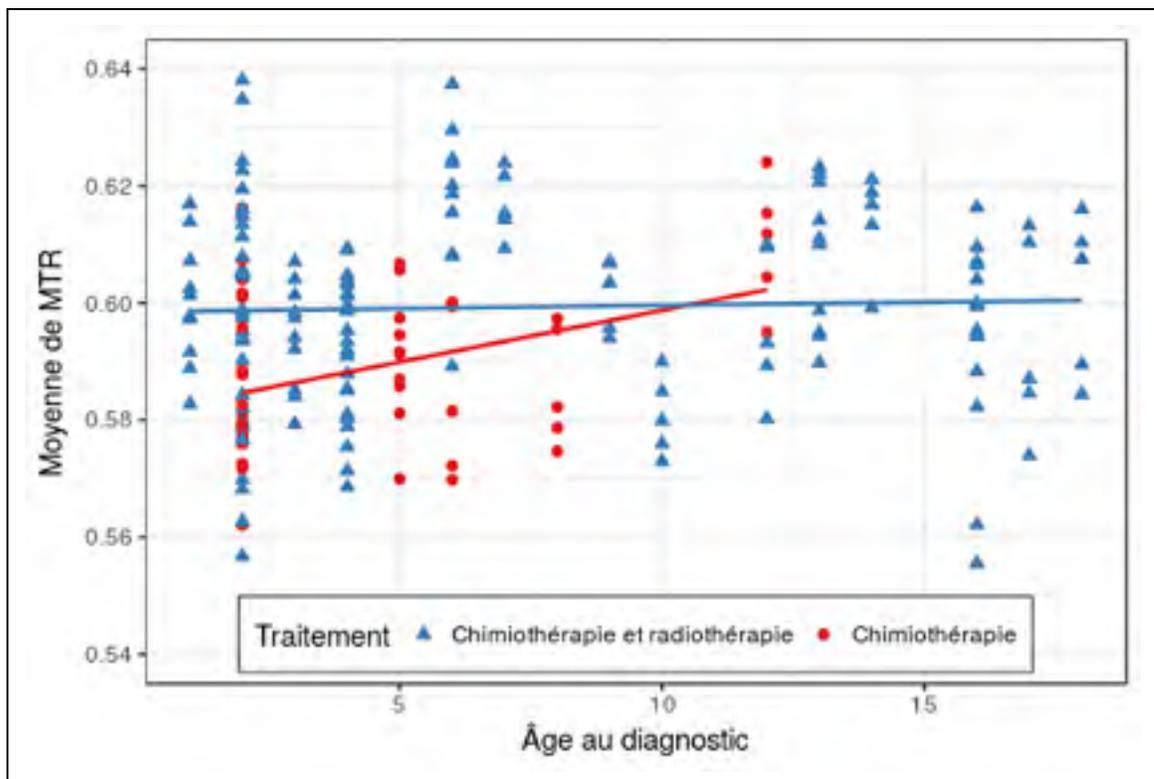


Figure 3.8 Moyenne de MTR dans le corps calleux en fonction de l'âge au diagnostic et des traitements reçus

3.2.2.5 Analyse du MTR en fonction du sexe et des traitements reçus

Nous avons refait des analyses sur les moyennes de MTR par rapport aux traitements reçus dans chacune des structures du corps calleux pour vérifier s'il existe des différences entre les hommes et les femmes. Une ANOVA suivie d'une analyse post-hoc (Tukey HSD) sur le traitement reçu et le sexe, en lien avec la moyenne de MTR dans chacune des structures du corps calleux, n'a rapporté que des différences significatives dans le *splenium* antérieur. En effet, des différences ont été rapportées entre les hommes ayant reçu un traitement de chimiothérapie et une radiothérapie crânienne, et les femmes ayant reçu une chimiothérapie

($p < 0,0387$), et celles ayant aussi reçu une radiothérapie crânienne en plus ($p < 0,035$). Selon le tableau 3.7, les moyennes de MTR dans le *splenium* antérieur chez les sujets survivants sont plus élevées chez les hommes et pour ceux ayant reçu une radiothérapie crânienne en plus d'une chimiothérapie.

Tableau 3.7 Statistiques descriptives de MTR selon le traitement et le sexe dans le *splenium* antérieur

Traitement	Hommes		Femmes	
	Chimiothérapie	Chimiothérapie et radiothérapie	Chimiothérapie	Chimiothérapie et radiothérapie
μ	0,5818	0,5934	0,5729	0,5790
σ	0,0079	0,0119	0,0104	0,0126

3.2.3 Analyse du MTR en fonction de la performance cognitive

Nous avons d'abord calculé la moyenne et l'écart-type du QI global et de quatre indices de performance cognitive, dont l'indice de vitesse de traitement (PSI), l'indice de mémoire de travail (WMI), l'indice de compréhension verbale (VCI) et l'indice de raisonnement perceptif (PRI). Les résultats de ces statistiques descriptives affichés dans le tableau 3.8 démontrent que toutes les moyennes sont plus élevées pour le groupe de contrôles par rapport au groupe de survivants.

Tableau 3.8 Statistiques descriptives des variables de performance cognitive entre les groupes de contrôles et de survivants

	Contrôles		Survivants	
	μ	σ	μ	σ
QI global	106,4	11,8253	93,9677	13,1783
PSI	105,6	11,5356	93,2632	13,1146
WMI	96,9	14,3439	88,9333	18,9682
VCI	108,95	11,6319	97,6053	11,6939
PRI	108,9	11,5902	100,2368	14,1971

3.2.3.1 Analyse du MTR en fonction du QI global

Nous avons effectué des tests de corrélation de Pearson entre la moyenne de MTR dans le corps calleux et le QI global du participant. Quoique quelques données étaient manquantes pour la variable de QI global, le test de corrélation de Pearson a retourné une corrélation positive ($r = 0,181$) statistiquement significative ($p = 0,0037$) pour l'ensemble des sujets. Lorsque des tests de corrélation de Pearson sur ces mêmes variables sont effectués indépendamment sur chacun des sexes, une corrélation positive ($r = 0,18$) statistiquement significative ($p = 0,0335$) est trouvée chez les hommes, mais pas chez les femmes ($p = 0,0546$). Cependant, aucune corrélation significative n'a été trouvée lorsque les groupes de contrôles et de survivants ont été testés indépendamment.

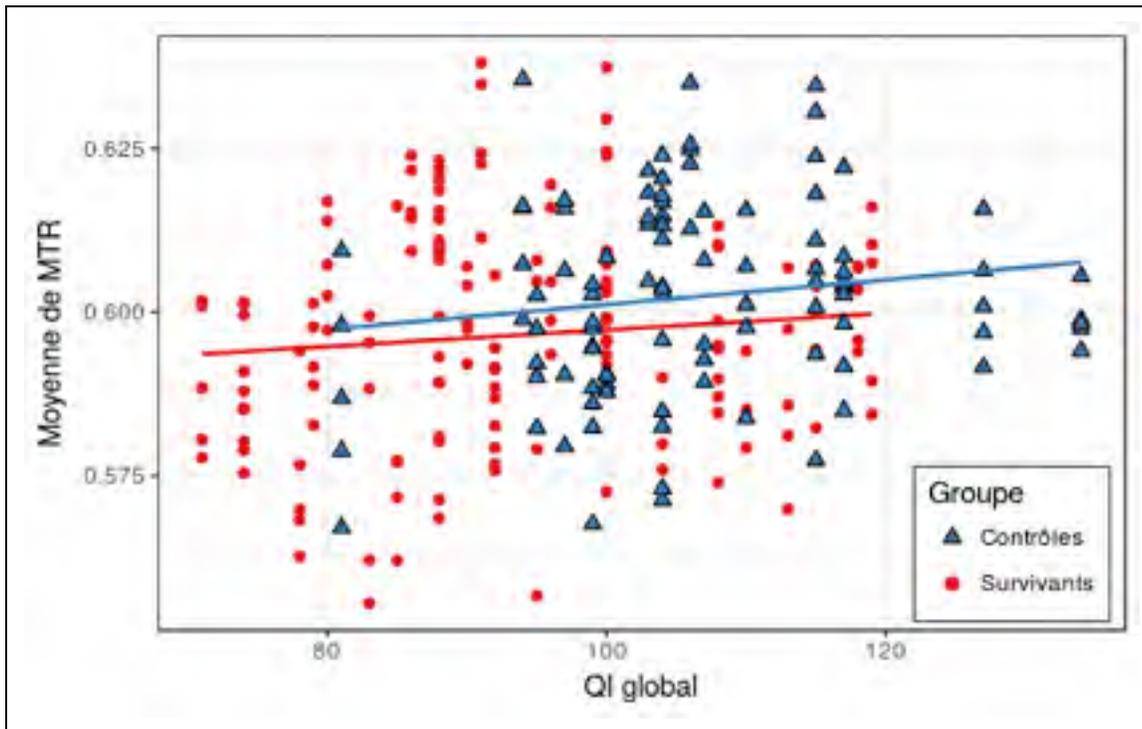


Figure 3.9 Moyenne de MTR dans le corps calleux en fonction du QI global

Nous avons effectué un test de Student bilatéral afin de vérifier s'il existe une différence significative entre les moyennes de QI global des deux groupes de sujets, et une grande différence a été trouvée ($p < 0,000001$). D'autres tests comparant ces deux groupes en isolant le sexe ont aussi trouvé des différences significatives ($p < 0,000001$) chez les deux sexes. Finalement, un test de Student bilatéral confirme aussi qu'il n'existe pas de différence significative entre le QI global des deux sexes.

3.2.3.2 Analyse du MTR en fonction de l'indice de vitesse de traitement

Nous avons effectué un test de corrélation de Pearson entre le MTR dans le corps calleux et l'indice de vitesse de traitement (PSI), et nous avons trouvé une corrélation positive ($r = 0,1247$) statistiquement significative ($p = 0,0338$) entre les deux variables. Cependant, lorsque le même test a été effectué sur un même groupe de sujets, aucune corrélation n'a été trouvée. Nous avons refait des tests de corrélation de Pearson en isolant le sexe et les

groupes, et nous avons trouvé une corrélation positive ($r = 0,4127$) statistiquement significative ($p = 0,0048$) pour les femmes dans le groupe de contrôles, mais aucune corrélation significative dans le groupe de survivants. En ce qui concerne les hommes, une corrélation positive ($r = 0,2353$) statistiquement significative ($p = 0,0114$) a été trouvée dans le groupe de survivants, mais pas dans le groupe de contrôles.

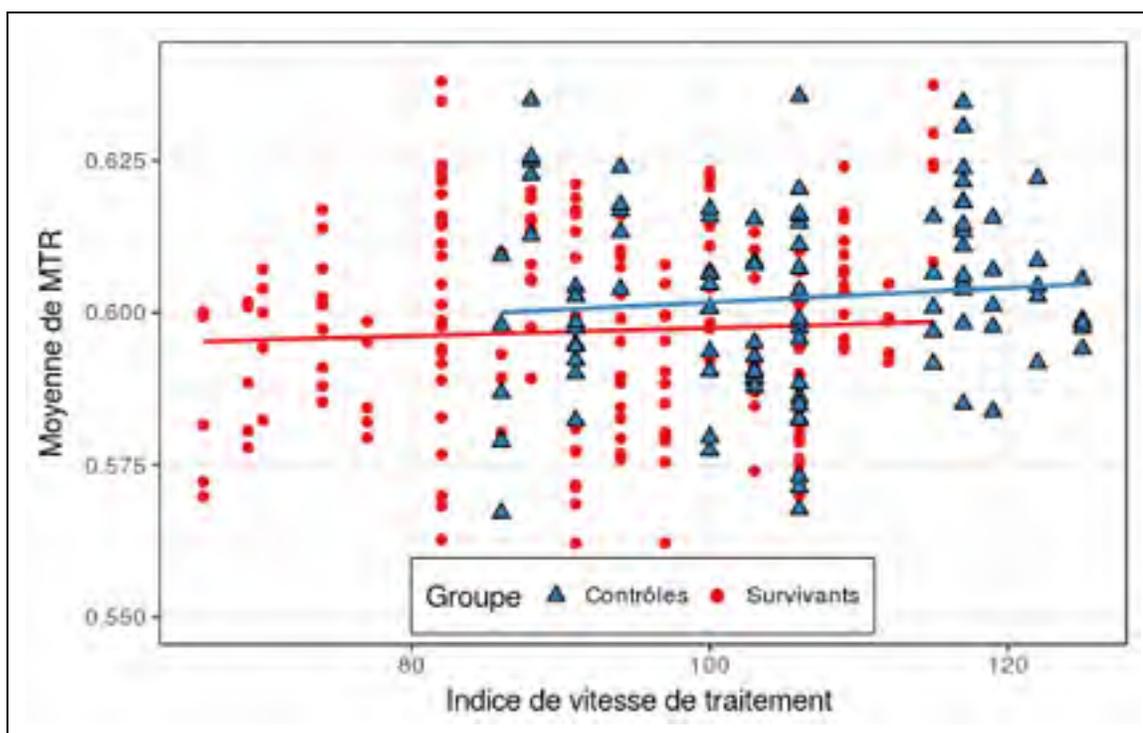


Figure 3.10 Moyenne de MTR dans le corps calleux en fonction de l'indice de vitesse de traitement

Un test de Student bilatéral entre les indices de vitesse de traitement du groupe de contrôles et ceux du groupe de survivants confirme que la différence de plus de 12 points en faveur du groupe de contrôles est statistiquement significative ($p < 0,000001$). Nous avons fait d'autres tests de Student bilatéraux sur le PSI en isolant le sexe pour comparer les deux groupes et nous avons trouvé sensiblement les mêmes résultats ($p < 0,000001$) chez les hommes et les femmes. D'autres tests comparant le PSI entre les hommes et les femmes d'un même groupe suggèrent qu'il existe une différence significative ($p < 0,0028$) dans le groupe de survivants, mais pas dans le groupe de contrôles. De plus, contrairement aux statistiques énoncées dans

le tableau 3.8, les hommes dans le groupe de survivants possèdent un PSI moyen plus bas que pour les femmes ($91,09 < 96,6$).

3.2.3.3 Analyse du MTR en fonction de l'indice de mémoire de travail

Nous avons effectué un test de corrélation de Pearson entre les moyennes de MTR dans le corps calleux et l'indice de mémoire de travail (WMI), et nous avons trouvé une corrélation positive ($r = 0,1493$) statistiquement significative ($p = 0,0182$). Nous avons refait le même test en incluant les sujets d'un seul groupe à la fois et une corrélation positive ($r = 0,1957$) statistiquement significative ($p = 0,0164$) a été trouvée dans le groupe de survivants, mais pas dans le groupe de contrôles. Finalement, des tests de corrélation de Pearson ont été faits en isolant le sexe des sujets et aucune corrélation significative n'a été trouvée.

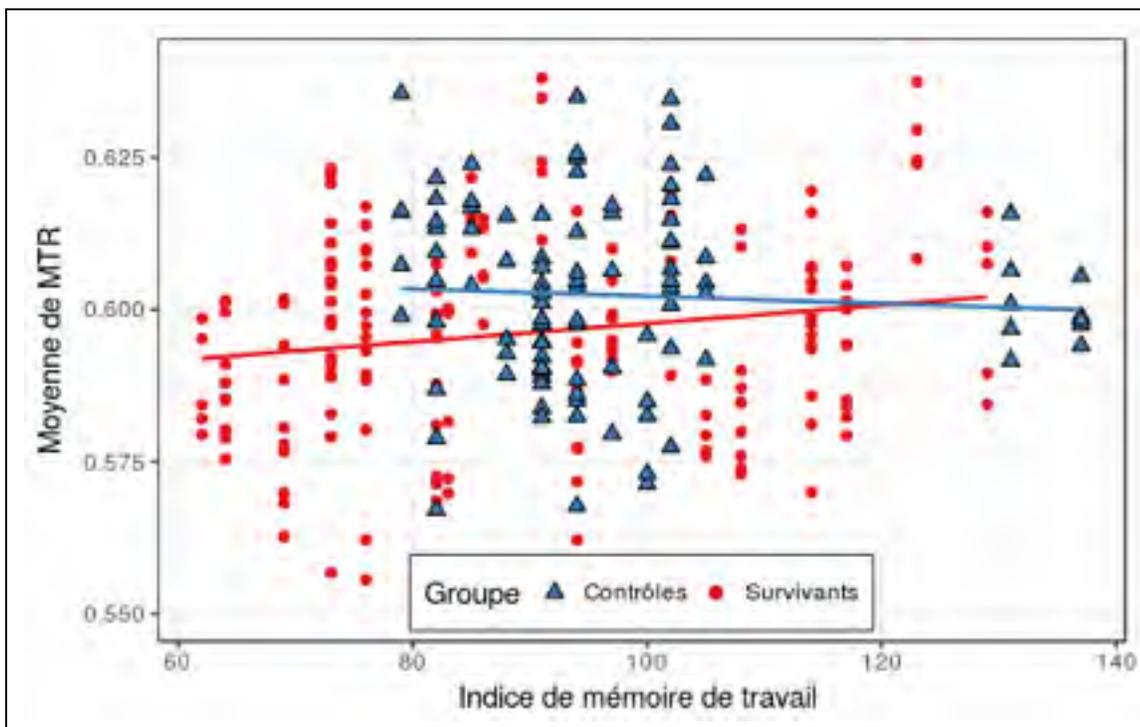


Figure 3.11 Moyenne de MTR dans le corps calleux en fonction de l'indice de mémoire de travail

Nous avons fait un test de Student bilatéral entre les WMI du groupe de contrôles et du groupe de survivants, et nous avons trouvé une différence significative ($p < 0,0002$). Nous avons refait des tests de Student bilatéraux en isolant le sexe et le groupe des sujets, et nous avons trouvé des différences significatives chez les hommes ($p < 0,0263$) et chez les femmes ($p < 0,0009$) entre les deux groupes. Cependant, aucune différence significative n'a été trouvée entre les hommes et les femmes d'un même groupe de participants.

3.2.3.4 Analyse du MTR en fonction l'indice de compréhension verbale

Nous avons effectué un test de corrélation de Pearson entre le MTR dans le corps calleux et l'indice de compréhension verbale (VCI), et nous avons trouvé une corrélation positive ($r = 0,1540$) statistiquement significative ($p = 0,0086$). Nous avons refait des tests de corrélation de Pearson sur les mêmes variables en isolant le groupe et le sexe des sujets, et aucune corrélation significative n'a été trouvée.

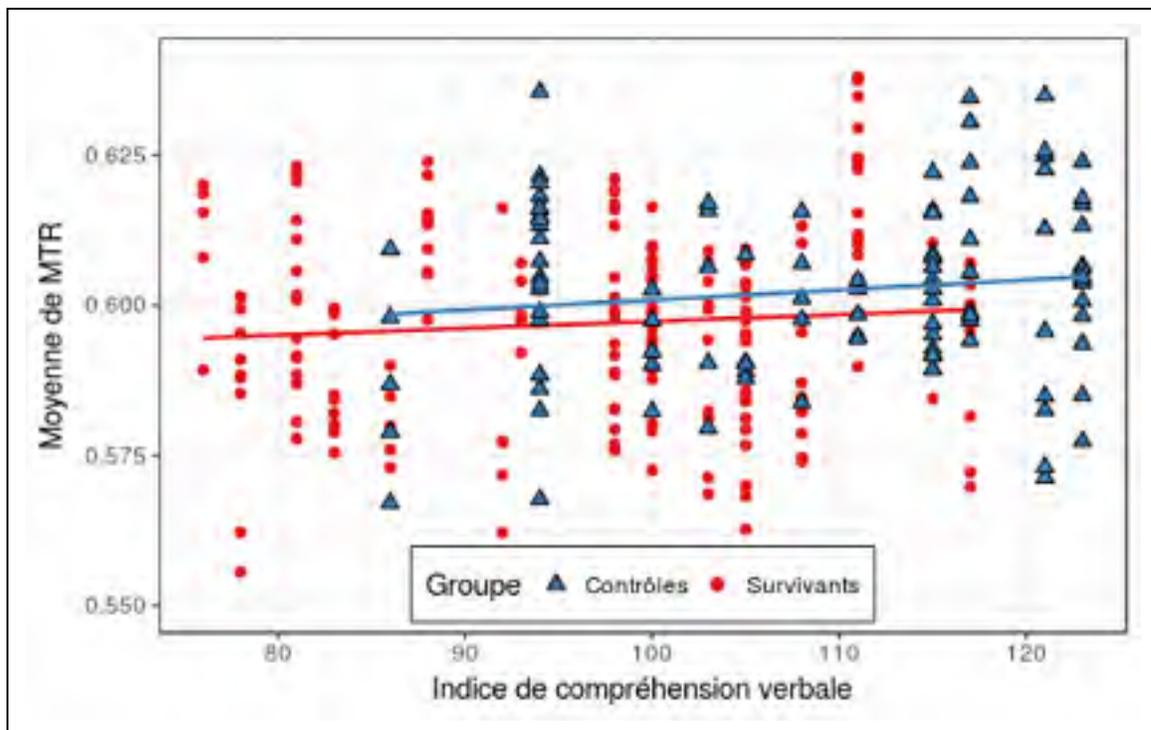


Figure 3.12 Moyenne de MTR dans le corps calleux en fonction de l'indice de compréhension verbale

Nous avons effectué un test de Student bilatéral entre les VCI du groupe de contrôles et du groupe de survivants, et nous avons trouvé une différence très significative ($p < 0,000001$). Toujours à l'aide de tests de Student bilatéraux, nous avons vérifié si le sexe affectait les différences de VCI entre les deux groupes. En effet, nous avons trouvé une différence significative ($p < 0,00002$) entre les hommes et les femmes du groupe de survivants, mais pas dans le groupe de contrôles. Finalement, nous avons trouvé des différences significatives dans les VCI entre le groupe de contrôles et le groupe de survivants chez les hommes ($p = 0,000001$) et les femmes ($p < 0,000001$).

3.2.3.5 Analyse du MTR en fonction de l'indice de raisonnement perceptif

Nous avons effectué un test de corrélation de Pearson entre le MTR dans le corps calleux et l'indice de raisonnement perceptif (PRI), et nous avons trouvé une corrélation positive ($r = 0,1671$) statistiquement significative ($p = 0,0043$). Nous avons refait d'autres tests de corrélation de Pearson sur le MTR et le PRI en isolant le sexe, et nous avons trouvé une corrélation positive ($r = 0,2402$) statistiquement significative ($p < 0,0083$) chez les femmes, mais non significative chez les hommes. Nous avons refait les mêmes tests en isolant le groupe des sujets et nous avons trouvé une corrélation positive ($r = 0,4587$) statistiquement significative ($p < 0,0016$) chez les femmes dans le groupe de contrôles.

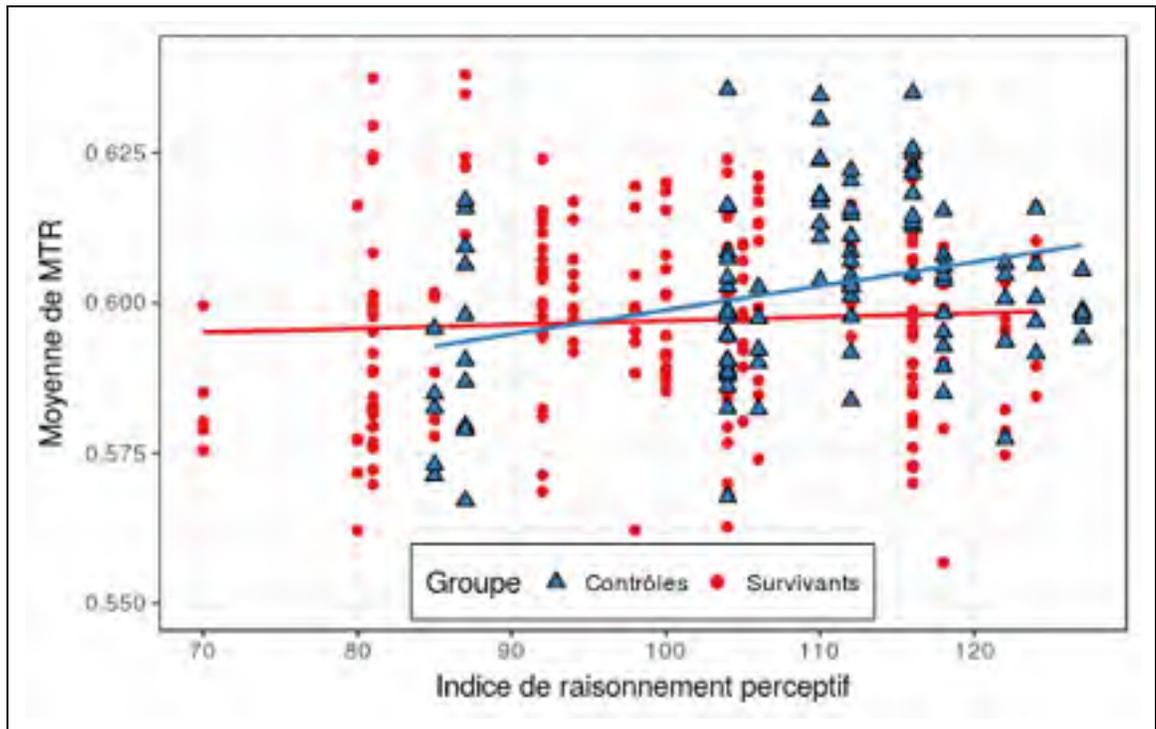


Figure 3.13 Moyenne de MTR dans le corps calleux en fonction de l'indice de raisonnement perceptif

Nous avons effectué un test de Student bilatéral et nous avons trouvé une différence significative ($p < 0,000001$) entre les PRI du groupe de contrôles et du groupe de survivants. Nous avons aussi vérifié à l'aide de tests de Student bilatéraux si le sexe affectait cette différence et une différence significative ($p = 0,0038$) a été trouvée entre les hommes et les femmes dans le groupe de contrôles, mais pas dans celui des survivants. Finalement, nous avons refait des tests de Student bilatéraux entre les groupes d'un même sexe et nous avons trouvé une grande différence significative chez les hommes ($p < 0,000001$), mais pas chez les femmes.

3.3 Analyse des histogrammes de MTR

3.3.1 Analyse des histogrammes de MTR dans les structures du corps calleux

Pour commencer l'analyse, nous avons voulu vérifier s'il existe une corrélation entre les moyennes de MTR et les pics et les hauteurs qui ont été calculés dans les histogrammes de MTR du corps calleux. Nous avons effectué un test de corrélation de Pearson et des corrélations positives hautement significatives ($p < 0,000001$) ont été trouvées pour la position ($r = 0,9093$) et la hauteur normalisée ($r = 0,4817$) du pic dans les histogrammes. En effet, le pic de l'histogramme correspond à la densité de voxels la plus élevée d'un même groupe de valeurs dans la structure et a probablement un effet de masse sur la moyenne.

Nous avons calculé la moyenne et l'écart-type des positions et des hauteurs normalisées des pics dans les histogrammes de MTR afin de comparer les valeurs retrouvées dans le groupe de contrôles et le groupe de survivants. D'après les résultats affichés dans le tableau suivant, les moyennes pour ces deux propriétés sont plus élevées dans le groupe de contrôles que chez les survivants.

Tableau 3.9 Statistiques descriptives de la position et de la hauteur normalisée des pics dans les histogrammes de MTR dans le corps calleux

	Position du pic		Hauteur du pic	
	Contrôles	Survivants	Contrôles	Survivants
μ	0,6096	0,6055	0,1224	0,1124
σ	0,0134	0,0151	0,0273	0,0296

Nous avons effectué des tests de Student bilatéraux sur la position et la hauteur normalisée des pics dans les histogrammes de MTR entre le groupe de contrôles et de survivants, et nous avons effectivement trouvé des différences significatives avec la position ($p = 0,02001$) et la hauteur ($p < 0,00445$).

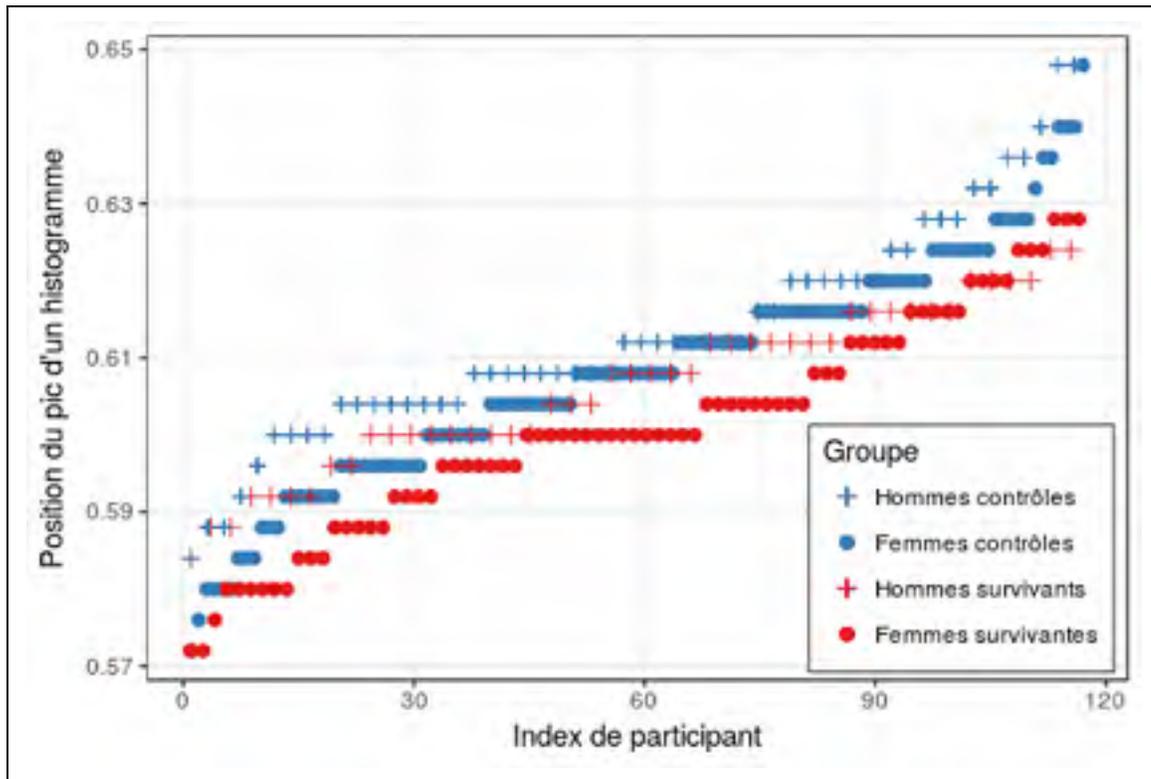


Figure 3.14 Position du pic des histogrammes de MTR dans le corps calleux selon le sexe et le groupe

Nous avons effectué des ANOVAs avec le sexe et les deux variables des histogrammes de MTR dans le corps calleux pour vérifier s'il existe des différences dans les histogrammes entre les deux sexes, et nous avons trouvé une différence significative pour la position du pic des histogrammes ($p < 0,000057$). Comme pour les moyennes de MTR affichées dans le tableau 3.2, toutes les valeurs dans le tableau 3.10 sont aussi plus élevées chez les hommes et dans les groupes de contrôles. Des tests de Student bilatéraux effectués sur ces variables entre les hommes et les femmes d'un même groupe démontrent qu'il existe des différences significatives entre les deux sexes pour la position ($p = 0,006911$) et la hauteur normalisée ($p = 0,03476$) du pic des histogrammes dans le groupe de contrôles. Les mêmes tests dans le groupe de survivants suggèrent qu'il existe une grande différence significative ($p < 0,00075$) entre les deux sexes pour la position du pic des histogrammes dans le groupe de survivants.

Tableau 3.10 Statistiques descriptives des positions et des hauteurs normalisées des pics d'histogrammes selon le sexe et le groupe

		Hommes		Femmes	
		Contrôles	Survivants	Contrôles	Survivants
Position	μ	0,613037	0,608246	0,606222	0,600907
	σ	0,014119	0,015026	0,010394	0,013928
Hauteur	μ	0,127868	0,113208	0,116175	0,111353
	σ	0,02661	0,028137	0,027387	0,03204

Des tests de Student bilatéraux sur la position et la hauteur normalisée du pic dans les histogrammes de MTR entre le groupe de contrôles et de survivants ont été effectués en regroupant les sujets par structure du corps calleux. Nous avons obtenu des différences significatives pour la position ($p = 0,00234$) et la hauteur normalisée ($p = 0,01804$) du pic des histogrammes de MTR. Cette différence entre les groupes dans le *splenium* antérieur peut facilement être remarquée dans la figure 3.15.

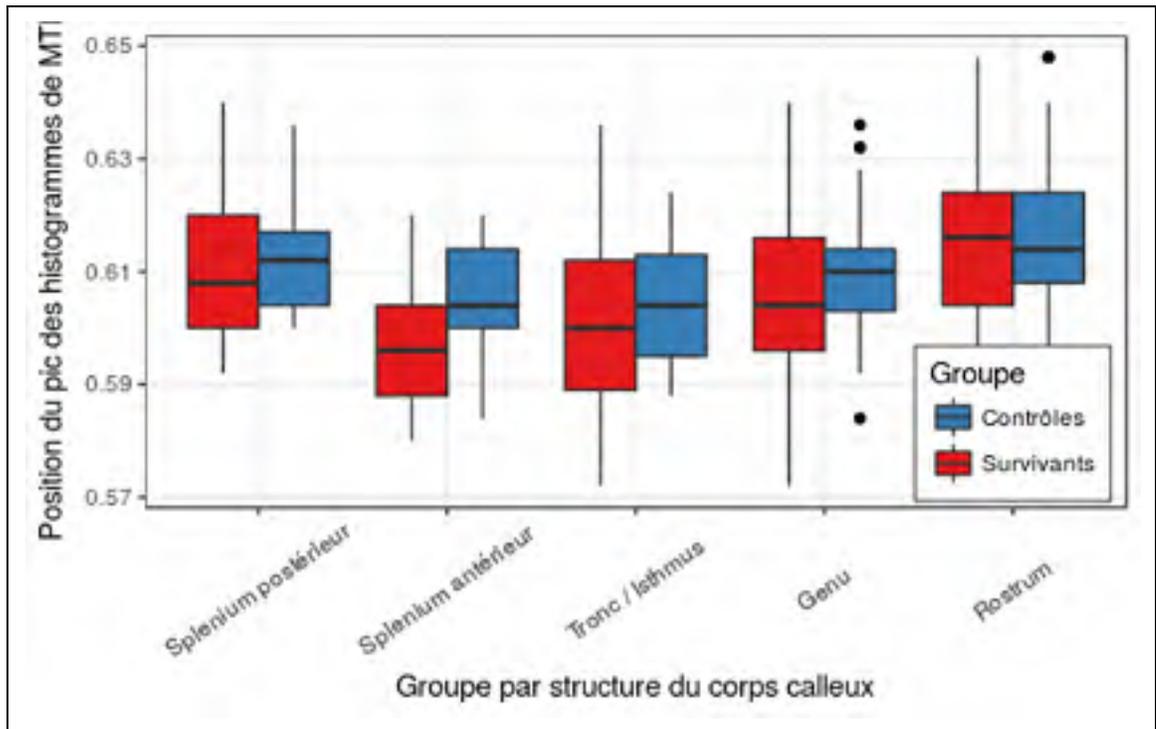


Figure 3.15 Position du pic des histogrammes de MTR dans les structures du corps calleux selon le groupe

D'après le tableau 3.11, la position et la hauteur normalisée du pic des histogrammes sont toujours plus élevées dans le groupe de contrôles que chez les survivants, à l'exception du *rostrum* dont les valeurs sont toutes plus élevées chez les survivants. On peut aussi remarquer que les structures centrales ont généralement des hauteurs de pic moins importantes que dans les structures aux extrémités, et que c'est dans le *splenium* postérieur que les densités sont les plus importantes.

Tableau 3.11 Position et hauteur normalisée du pic des histogrammes dans les structures du corps calleux

	<i>Splenium</i> postérieur		<i>Splenium</i> antérieur		Tronc / <i>isthmus</i>		<i>Genu</i>		<i>Rostrum</i>	
	Cont.	Surv.	Cont.	Surv.	Cont.	Surv.	Cont.	Surv.	Cont.	Surv.
Position	0,6116	0,61	0,6055	0,5959	0,6046	0,6	0,6104	0,6065	0,6174	0,614
Hauteur	0,1527	0,1451	0,1083	0,0931	0,1172	0,1078	0,1192	0,108	0,1146	0,1078

Nous avons effectué des tests de Student bilatéraux avec la position et la hauteur du pic des histogrammes dans chacune des structures du corps calleux entre le groupe de contrôles et le groupe de survivants, et nous avons trouvé des différences significatives dans le *splenium* antérieur seulement pour la position ($p = 0,00234$) et la hauteur ($p = 0,01804$). Nous avons refait ces tests de Student en regroupant les sujets du même sexe dans les groupes, et des différences significatives ont encore été trouvées dans le *splenium* antérieur avec la position du pic pour les hommes ($p = 0,00665$) et les femmes ($p = 0,03294$). Finalement, nous avons refait des tests de Student bilatéraux en comparant la position du pic entre les deux sexes, et nous avons obtenu des différences significatives dans le *splenium* antérieur ($p = 0,01221$) et principalement dans le tronc et l'*isthmus* ($p = 0,005231$).

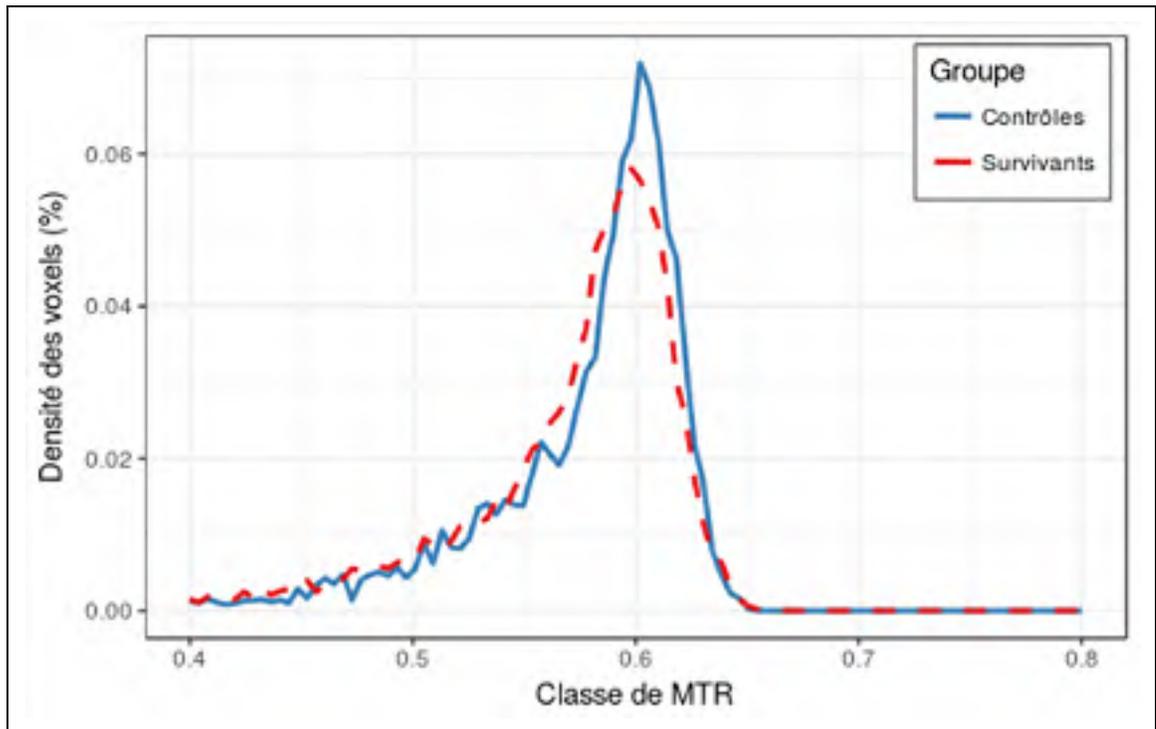


Figure 3.16 Moyenne des histogrammes de MTR dans le *splenium* antérieur selon le groupe

Comme nous avons fait pour la moyenne de MTR dans la section 3.2.1, nous avons vérifié s'il existe une corrélation entre la position et la hauteur du pic des histogrammes et l'âge au diagnostic de la LAL. Nous avons donc effectué un test de corrélation de Pearson et une corrélation positive statistiquement significative ($r = 0,1569$, $p = 0,03104$) a été trouvée avec la position du pic chez les survivants. Cependant, aucune corrélation significative n'a pu être établie en n'incluant que ceux ayant été diagnostiqués à 5 ans ou moins. Nous avons refait le test avec la position de pic des histogrammes en n'incluant que les sujets du même sexe et nous avons trouvé une corrélation positive plus intéressante chez les hommes survivants ($r = 0,2309$, $p = 0,01346$), mais aucune chez les femmes. Nous avons continué l'analyse en regroupant les hommes survivants par structure, mais aucune corrélation significative avec l'âge au diagnostic n'a été trouvée.

3.3.2 Analyse des histogrammes de MTR en fonction des traitements reçus

Nous avons effectué des ANOVAs avec la position et la hauteur normalisée du pic des histogrammes et le traitement reçu (aucune pour le groupe de contrôles) et nous avons obtenu des différences significatives pour la position ($p < 0,00001$) et pour la hauteur ($p = 0,00226$). Ces tests ont été suivis d'une analyse post-hoc (Tukey HSD) afin de déterminer avec assurance si au moins un traitement affectait significativement les variables des histogrammes. En effet, nous avons obtenu une différence significative pour la position du pic entre le groupe de contrôles et le groupe ayant reçu une chimiothérapie ($p = 0,0000072$), mais pas avec le groupe ayant reçu les deux traitements. Nous avons aussi trouvé une différence significative chez les survivants entre deux groupes ayant reçu des traitements différents ($p < 0,000151$). De plus, nous avons obtenu une différence significative ($p < 0,00168$) entre le groupe de contrôles et le groupe ayant reçu une chimiothérapie seulement pour la hauteur normalisée du pic des histogrammes.

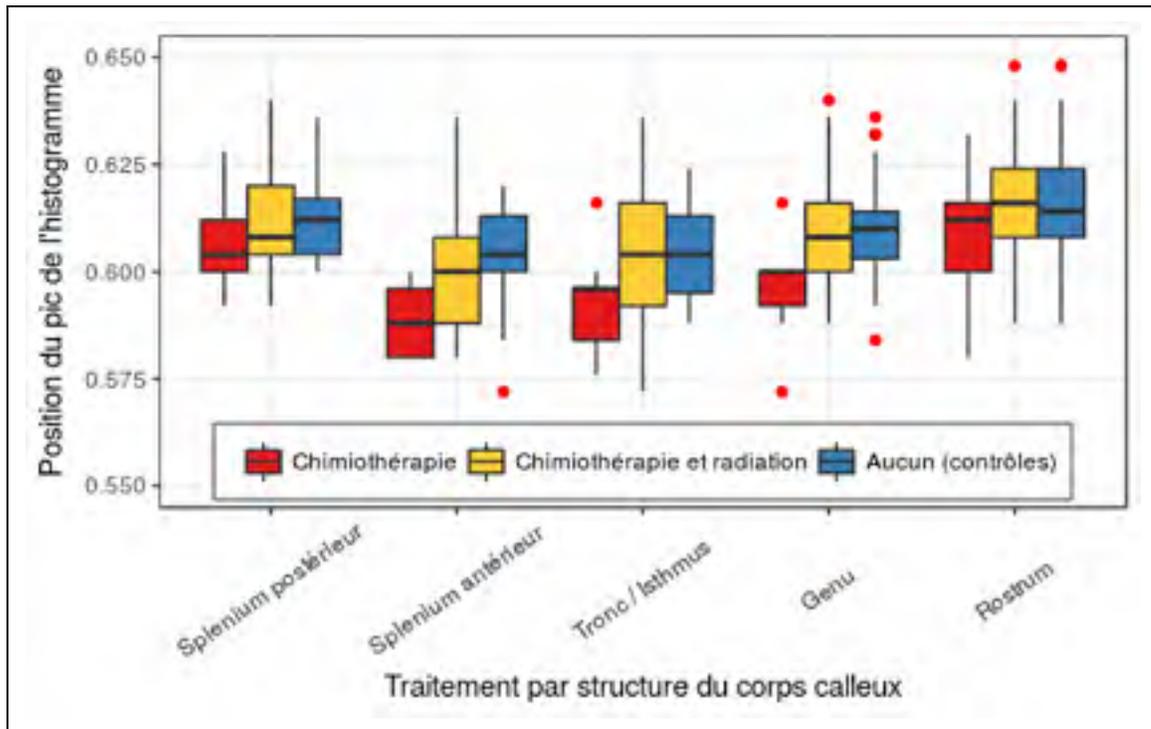


Figure 3.17 Position du pic des histogrammes de MTR par traitement dans les structures du corps calleux

3.3.2.1 Analyse des histogrammes de MTR en fonction du sexe et des traitements reçus

Les tests précédents ont démontré que le type du traitement pouvait affecter les valeurs concernant la position et la hauteur normalisée du pic des histogrammes dans le corps calleux. Nous avons voulu aussi vérifier si le sexe du sujet affectait aussi ces variables lorsqu'il est mis en relation avec le traitement reçu, alors nous avons effectué une ANOVA avec toutes ces variables, suivie d'une analyse post-hoc avec Tukey HSD. Dans ces deux analyses, les différences significatives obtenues avec les deux variables des histogrammes pour les hommes étaient sensiblement les mêmes que celles obtenues pour le traitement reçu seulement. Cependant, aucune différence significative intragroupe n'a été détectée pour les femmes.

3.3.2.2 Analyse des histogrammes de MTR en fonction des agents utilisés en chimiothérapie

Nous avons effectué des tests de corrélation de Pearson avec la position et la hauteur du pic des histogrammes de MTR et les différents agents injectés par voie intrathécale chez les survivants, et nous avons trouvé des corrélations négatives statistiquement significatives avec le méthotrexate ($r = -0,3567$, $p < 0,000004$), la cytarabine ($r = -0,3706$, $p < 0,000002$) et l'hydrocortisone ($r = -0,3383$, $p < 0,000615$) pour la position du pic. Cependant, aucune corrélation statistiquement significative n'a été trouvée pour la hauteur du pic des histogrammes.

Nous avons refait des tests de corrélation de Pearson avec la position et la hauteur du pic des histogrammes de MTR et les doses de méthotrexate reçues par voie intrathécale pour chacune des structures du corps calleux. Des corrélations négatives statistiquement significatives ont finalement été obtenues avec la position du pic dans le *splenium* antérieur ($r = -0,4915$, $p = 0,004985$), le tronc et l'*isthmus* ($r = -0,4063$, $p = 0,02103$), le *genu* ($r = -0,4121$, $p = 0,01908$) et le *rostrum* ($r = -0,3948$, $p = 0,02534$). Pour ce qui est de la hauteur du pic, c'est seulement dans le *genu* qu'une corrélation significative a été trouvée ($r = -0,3631$, $p = 0,04112$).

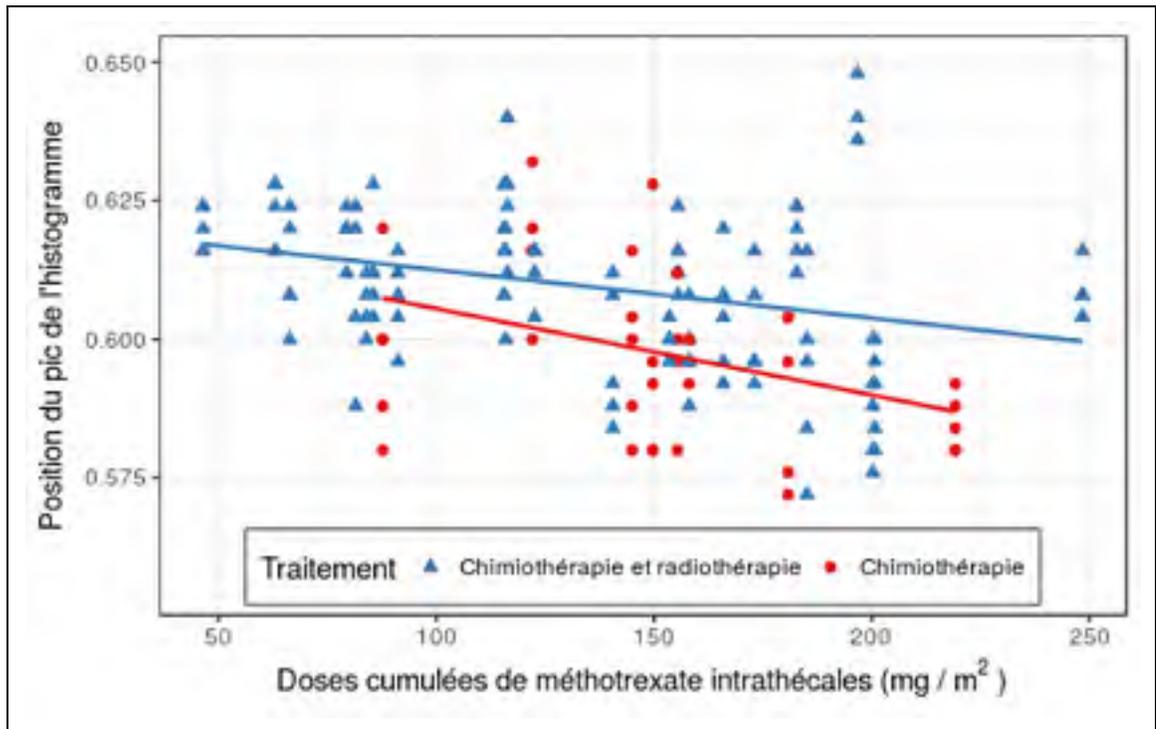


Figure 3.18 Position du pic des histogrammes de MTR dans le corps calleux en fonction des doses cumulées de méthotrexate intrathécales

Finalement, nous avons refait des tests de corrélation de Pearson avec les doses de méthotrexate intrathécales en regroupant les survivants par traitement reçu, et des corrélations négatives significatives ont été trouvées pour la position du pic des histogrammes avec les traitements de chimiothérapie ($r = -0,3856$, $p = 0,01401$) et de radiothérapie crânienne en plus ($r = -0,3158$, $p = 0,000468$).

3.3.3 Analyse des histogrammes de MTR en fonction de la performance cognitive

3.3.3.1 Analyse des histogrammes de MTR en fonction du QI global

Nous avons effectué des tests de corrélation de Pearson avec la position et la hauteur du pic des histogrammes de MTR et le QI global en excluant les données manquantes qui étaient à 0. Nous avons trouvé des corrélations positives statistiquement significatives pour l'ensemble

des sujets pour la position ($r = 0,1855$, $p = 0,003062$) et la hauteur ($r = 0,1506$, $p = 0,01651$) du pic des histogrammes.

Nous avons refait les mêmes tests de corrélation de Pearson en n'incluant que les sujets d'un même groupe et aucune différence significative n'a été trouvée. Finalement, un test de corrélation de Pearson avec la position du pic des histogrammes et le QI global en regroupant les sujets par sexe suggère qu'il existe une corrélation positive statistiquement significative pour les hommes seulement ($r = 0,1938$, $p = 0,02279$). Chez les femmes, une corrélation positive pas tout à fait significative ($r = 0,1676$, $p = 0,07342$) a aussi été trouvée avec la position du pic.

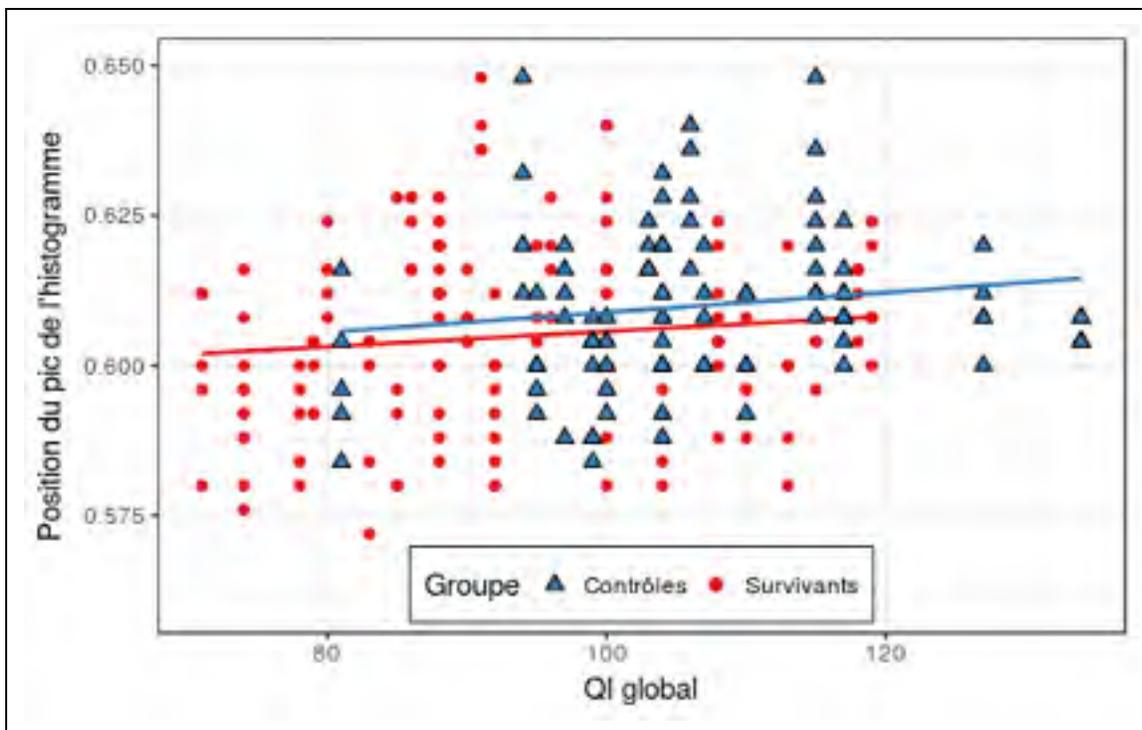


Figure 3.19 Position du pic des histogrammes de MTR dans le corps calleux en fonction du QI global

3.3.3.2 Analyse des histogrammes de MTR en fonction de l'indice de vitesse de traitement

Nous avons effectué des tests de corrélation de Pearson avec la position et la hauteur du pic des histogrammes de MTR et l'indice de vitesse de traitement. Contrairement aux résultats sur le QI global, nous avons trouvé une corrélation positive statistiquement significative ($r = 0,1689$, $p = 0,004047$) sur la hauteur normalisée seulement, quoique le résultat par rapport à la position du pic était plutôt près de la limite établie ($p = 0,07901 > 0,05$).

Nous avons refait des tests de corrélation de Pearson entre les deux propriétés des histogrammes et l'indice de vitesse de traitement en regroupant les sujets par groupe et par sexe. Aucune corrélation significative n'a été trouvée lorsque les sujets ont été regroupés par groupe. Cependant, les tests regroupant les sujets du même sexe ont donné une corrélation positive statistiquement significative chez les hommes seulement pour la position du pic ($r = 0,2102$, $p = 0,006238$), celle-ci n'étant pas significative pour l'ensemble des sujets dans les tests précédents. D'autres corrélations positives ont été trouvées pour la hauteur normalisée du pic des histogrammes chez les hommes ($r = 0,1926$, $p = 0,01237$) et les femmes ($r = 0,1879$, $p = 0,03989$).

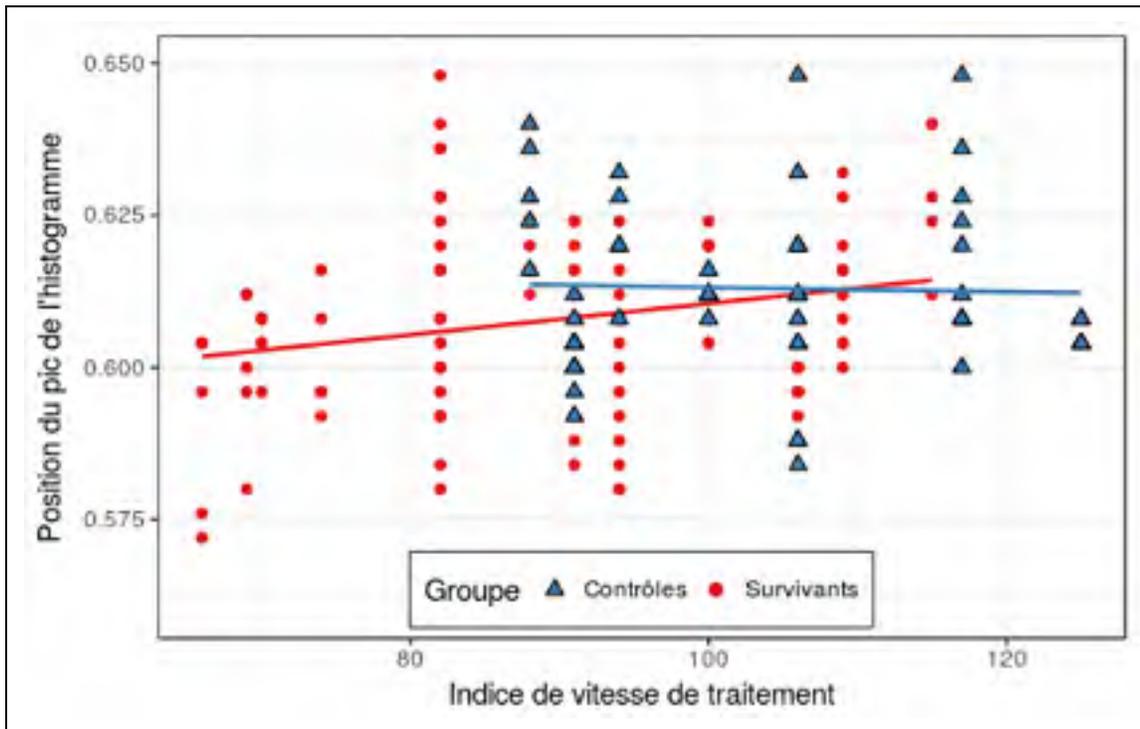


Figure 3.20 Position du pic des histogrammes de MTR dans le corps calleux en fonction de l'indice de vitesse de traitement chez les hommes

3.3.3.3 Analyse des histogrammes de MTR en fonction de l'indice de mémoire de travail

Nous avons effectué des tests de corrélation de Pearson avec la position et la hauteur du pic des histogrammes de MTR et l'indice de mémoire de travail. Nous avons trouvé une corrélation positive statistiquement significative ($r = 0,1505$, $p = 0,01771$) sur la position du pic seulement, quoique le résultat par rapport à la hauteur normalisée du pic était très près de la limite établie ($p = 0,05283 > 0,05$).

Nous avons refait des tests de corrélation de Pearson en regroupant les sujets par sexe et par groupe, et nous avons trouvé une corrélation positive statistiquement significative chez les femmes seulement ($r = 0,197$, $p = 0,04402$) pour la position du pic. Finalement, nous avons

obtenu une corrélation positive significative avec l'indice de mémoire de travail pour les sujets survivants seulement ($r = 0,1989$, $p = 0,01504$).

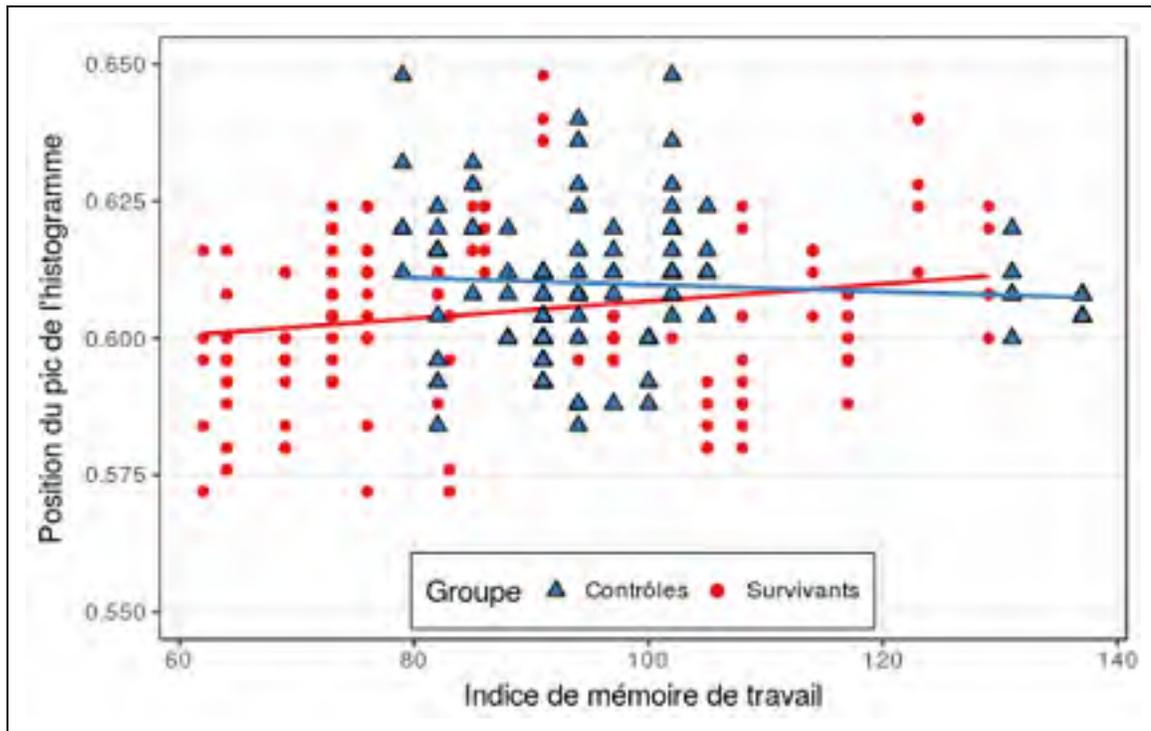


Figure 3.21 Position du pic des histogrammes de MTR dans le corps calleux en fonction de l'indice de mémoire de travail

3.3.3.4 Analyse des histogrammes de MTR en fonction de l'indice de compréhension verbale

Nous avons effectué des tests de corrélation de Pearson avec la position et la hauteur du pic des histogrammes de MTR et l'indice de compréhension verbale, et nous avons obtenu une corrélation positive statistiquement significative ($r = 0,1932$, $p = 0,000984$) pour la position du pic seulement.

Nous avons refait les mêmes tests de corrélation de Pearson en regroupant les sujets par sexe et par groupe afin de vérifier si ces variables affectaient les résultats obtenus. En effet, nous avons obtenu une corrélation positive légèrement significative pour les femmes ($r = 0,1803$, $p = 0,04882$) et pas tout à fait significative pour les hommes ($r = 0,1332$, $p = 0,08528$) avec la

position du pic. Finalement, nous avons aussi obtenu une corrélation positive significative pour la position du pic des histogrammes dans le groupe de contrôles ($r = 0,1995$, $p = 0,04778$), mais aucune corrélation pour les survivants ni pour la hauteur normalisée du pic des histogrammes.

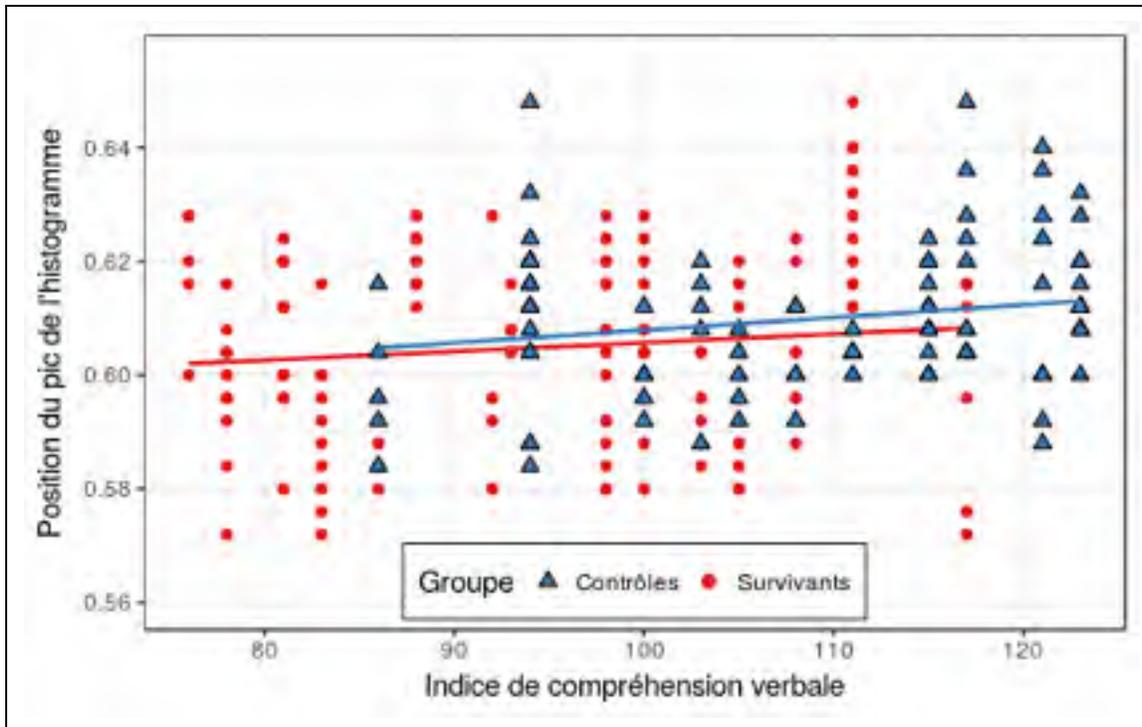


Figure 3.22 Position du pic des histogrammes de MTR dans le corps calleux en fonction de l'indice de compréhension verbale

3.3.3.5 Analyse des histogrammes de MTR en fonction de l'indice de raisonnement perceptif

Des tests de corrélation de Pearson avec la position et la hauteur du pic des histogrammes de MTR et l'indice de raisonnement perceptif ont été effectués, et nous avons obtenu des corrélations positives statistiquement significatives pour la position ($r = 0,1992$, $p < 0,000673$) et la hauteur ($r = 0,1939$, $p = 0,00094$).

Nous avons regroupé les sujets par sexe et ensuite par groupe afin de déterminer si ces variables affectaient les tests de corrélation de Pearson sur l'indice de raisonnement perceptif et les variables des histogrammes. Nous avons obtenu une corrélation positive statistiquement significative pour la position du pic chez les femmes ($r = 0,2669$, $p = 0,003214$), mais pas tout à fait chez les hommes ($r = 0,1419$, $p = 0,06645$). Les tests de corrélation effectués sur la hauteur normalisée du pic des histogrammes ont donné une corrélation positive significative chez les hommes ($r = 0,2029$, $p = 0,008341$), mais pas tout à fait chez les femmes ($r = 0,1744$, $p = 0,05684$). Finalement, nous avons obtenu des corrélations positives significatives ($r = 0,2829$, $p = 0,00455$) pour la position du pic dans le groupe de contrôles, mais pas chez les survivants.

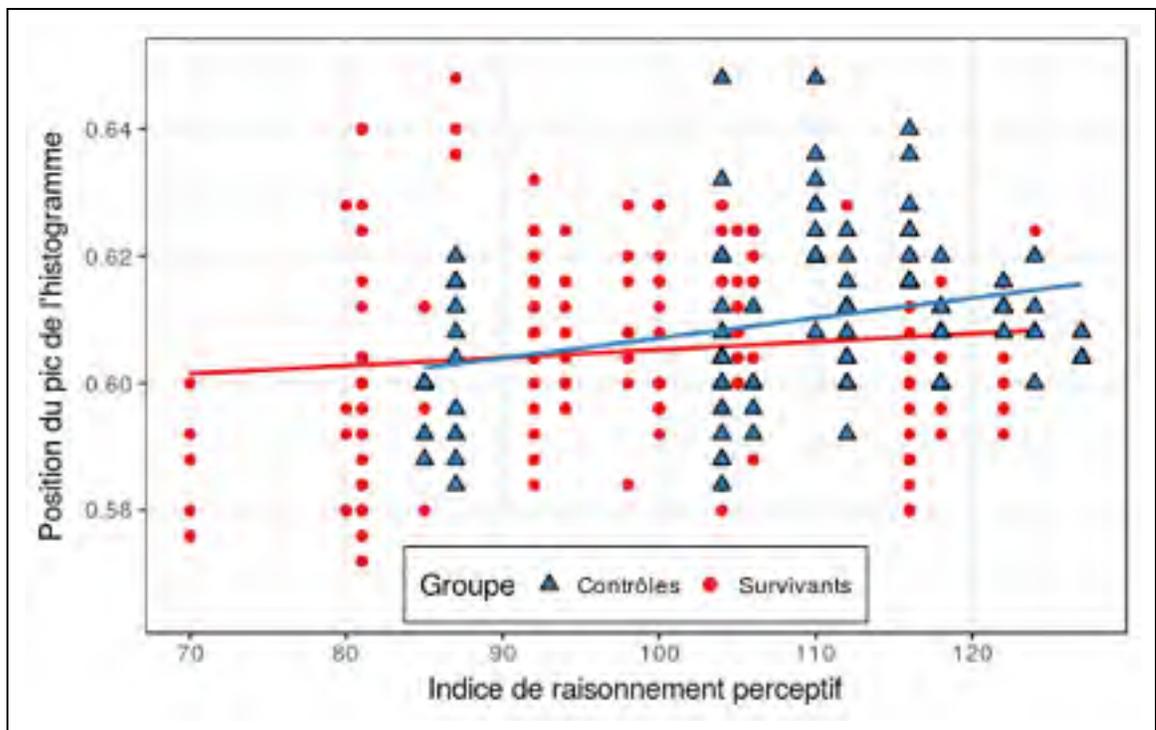


Figure 3.23 Position du pic des histogrammes de MTR dans le corps calleux en fonction de l'indice de raisonnement perceptif

3.4 Classification à partir des données MTR

Il existe actuellement peu d'études qui analysent le MTR chez les survivants de la leucémie aiguë lymphoblastique et, à notre connaissance, aucune d'entre elles n'a encore tenté d'effectuer de classification sur ces données. Nos analyses statistiques précédemment effectuées ont révélé qu'il existe des différences significatives entre les intensités de MTR des différents groupes et une certaine corrélation entre le MTR et plusieurs variables cliniques. Nous avons donc investigué s'il est possible de classifier automatiquement certaines variables cliniques liées à l'étude PETALE à partir des intensités de MTR dans le corps calleux.

3.4.1 Classification du groupe des participants

Nous avons vérifié s'il est possible de prédire le groupe d'appartenance des participants, soit le groupe de contrôles et le groupe de survivants, à partir des données quantitatives extraites des données MTR. Tel que discuté dans la méthodologie de classification, nous avons d'abord regroupé les participants selon leur sexe afin de favoriser une meilleure performance lors de la classification. Pour éviter de biaiser les statistiques de classification, des groupes égaux en nombre pour l'apprentissage et la classification ont été créés. Le groupe d'hommes a donc été constitué de 11 personnes tandis que le groupe de femmes en contenait 9.

Nous avons effectué l'apprentissage de forêts aléatoires à l'aide de la position et de la hauteur normalisée du pic des histogrammes de MTR ainsi que plusieurs caractéristiques de texture GLCM, dont la corrélation, le contraste, l'IDM, l'énergie et l'inertie, à partir du *genu* pour les hommes et à partir du *splenium* antérieur ainsi du tronc et de l'*isthmus* chez les femmes. Les résultats de classification optimaux de la forêt aléatoire ont été obtenus avec un nombre d'arbres de 500 et 3 variables aléatoires chez les hommes tandis que pour les femmes, le nombre d'arbres requis était de 2500 avec seulement 1 variable aléatoire.

Nous avons obtenu de bons résultats chez les hommes avec une exactitude de 74,92 %, une sensibilité de 73,89 % et une spécificité de 75,95 % dans la classification du groupe des participants. Chez les femmes, nous avons seulement obtenu une exactitude de 62,55 % avec une sensibilité de 65,42 % et une spécificité de 59,8 %. Les résultats obtenus sont les moyennes des résultats de classification avec des forêts aléatoires après 1000 itérations en utilisant un échantillonnage aléatoire basé sur une validation croisée avec 5 plis. Tous les résultats obtenus lors de la classification du groupe pour les deux sexes sont affichés dans l'annexe II.

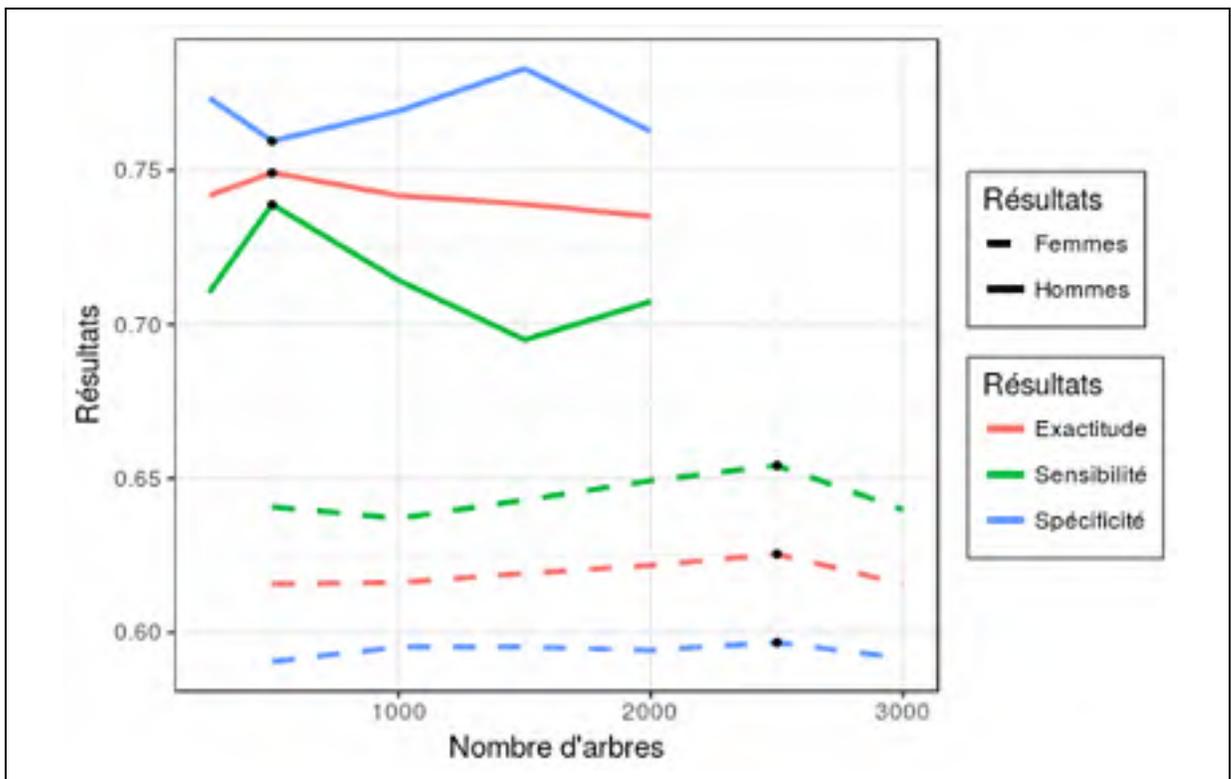


Figure 3.24 Moyenne des résultats des forêts aléatoires avec 3 variables aléatoires chez les hommes et 1 variable aléatoire chez les femmes après 1000 itérations dans la classification du groupe de participants

Puisque nous avons obtenu de bons résultats de classification chez les hommes et que nous avons trouvé des différences significatives dans le MTR entre le groupe de contrôles et les survivants chez les femmes, nous nous attendions à obtenir de meilleurs résultats de

classification chez celles-ci. De plus, contrairement aux hommes où seules les intensités de MTR provenant du *genu* avaient été utilisées, l'utilisation de cette structure du corps calleux chez les femmes a eu pour effet de dégrader les résultats d'environ 8 %. Les résultats optimaux chez les femmes ont finalement été obtenus à l'aide des intensités provenant du *splenium* antérieur, du tronc et de l'*isthmus*, tout en excluant celles du *genu*.

Nous avons cherché à comprendre pourquoi les données du *genu* ne performaieent pas aussi bien chez les femmes que chez les hommes dans la classification. Puisque la position du pic des histogrammes de MTR constitue la variable la plus importante selon ce qui a été calculé par la forêt aléatoire lors de l'apprentissage, nous avons comparé graphiquement les valeurs de position dans le *genu* chez les deux sexes afin de vérifier s'il existe une séparation linéaire dans les données. Chez les hommes, on a pu constater que les données pouvaient facilement être séparées pour atteindre une exactitude d'environ 75 % (voir la figure 3.25).

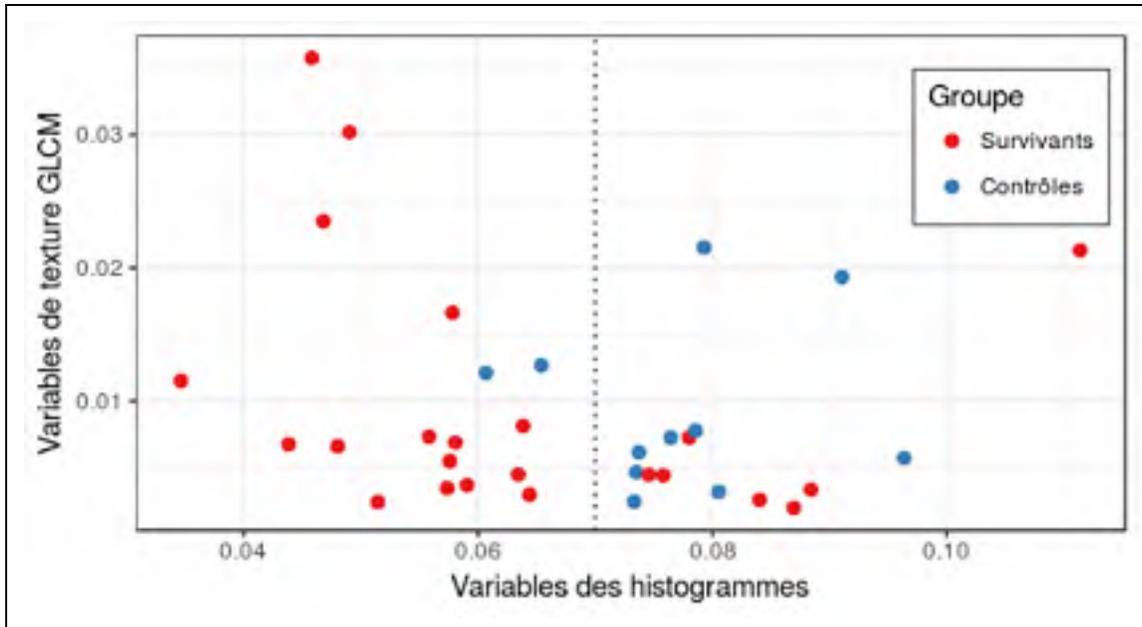


Figure 3.25 Projection des variables de classification provenant du *genu* chez les hommes

Chez les femmes, les données du *genu* étaient beaucoup plus dispersées et aucune séparation évidente n'était visible. Cependant, nous avons effectué la même projection utilisant les données du *splenium* antérieur, du tronc et de l'*isthmus* chez les femmes, et nous avons pu constater que les données pouvaient maintenant mieux se séparer (voir la figure 3.26).

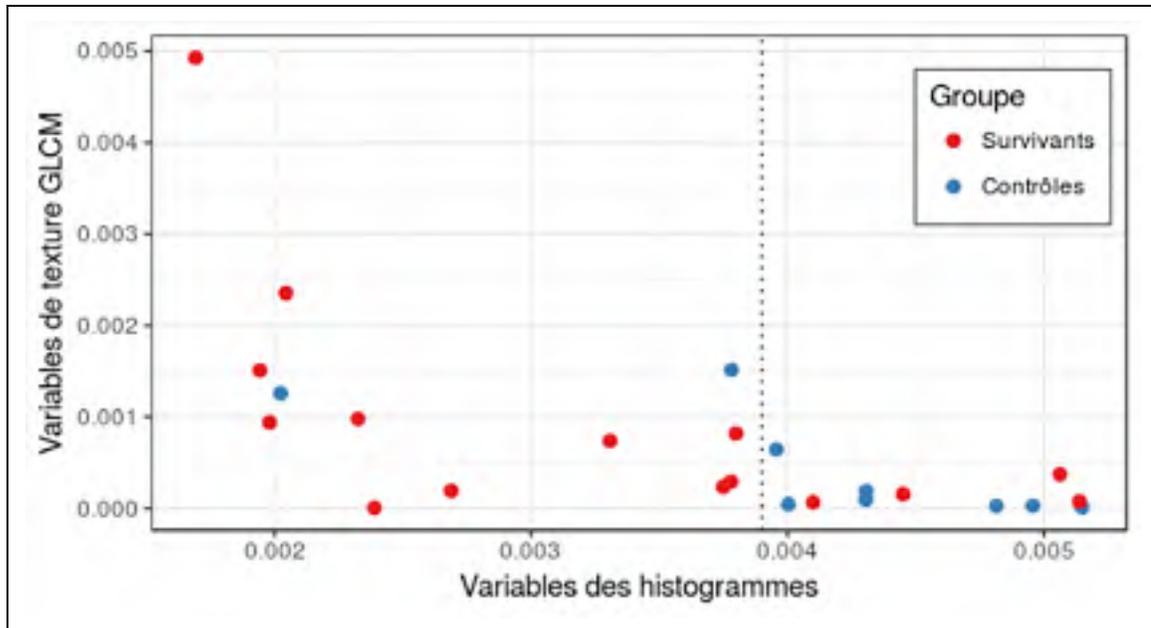


Figure 3.26 Projection des variables de classification provenant du *splenium* antérieur, du tronc et de l'*isthmus* chez les femmes

3.4.2 Classification des doses cumulées de méthotrexate intrathécales

Nous avons tenté de prédire la quantité de doses cumulées de méthotrexate injectées par voie intrathécale chez les survivants à partir de données quantitatives extraites des données MTR. Nous avons séparé les sujets dans deux groupes selon la quantité de méthotrexate reçue par voie intrathécale lors des traitements de chimiothérapie. Selon la méthodologie établie dans la section 2.3.1.1, les sujets ayant reçu des doses cumulées de 131.9 mg/m² ou moins ont été mis dans le premier groupe tandis que les sujets ayant reçu des doses cumulées de 145.9 mg/m² ou plus ont été mis dans le deuxième groupe.

Nous avons entraîné un classificateur par forêt aléatoire à l'aide d'une sélection de variables extraites à partir des données MTR des 3 sections centrales du corps calleux, à savoir le *splenium* antérieur, le tronc/l'*isthmus* et le *genu*. En plus d'utiliser la position et la hauteur normalisée du pic des histogrammes pour effectuer l'apprentissage et la classification, nous avons utilisé plusieurs caractéristiques de texture GLCM afin d'améliorer la performance du classificateur. En effet, l'utilisation des caractéristiques de corrélation, de contraste, d'IDM, d'énergie et d'inertie a eu pour effet d'améliorer les résultats de classification de plus de 10 %.

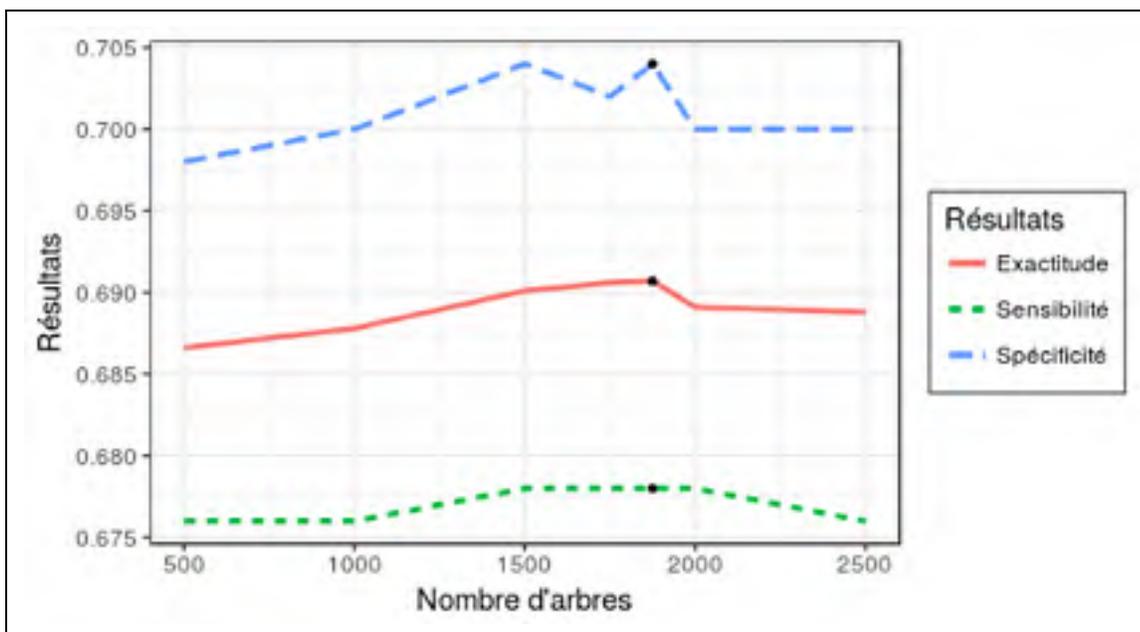


Figure 3.27 Moyennes des résultats des forêts aléatoires avec 2 variables aléatoires après 1000 itérations dans la classification des groupes basés sur les doses de MTX

Nous avons finalement obtenu une exactitude de 69,07 %, une sensibilité de 67,8 % et une spécificité de 70,4 % dans la classification des groupes basés sur les doses cumulées de méthotrexate reçues par voie intrathécale. Ces résultats sont les moyennes des résultats de classification avec des forêts aléatoires après 1000 itérations en utilisant un échantillonnage aléatoire basé sur la validation croisée à 5-plis. Pour obtenir ces résultats optimaux, les forêts

aléatoires ont été initialisées avec 1875 arbres et un nombre de variables aléatoires de 2. Les résultats obtenus lors de la recherche des paramètres optimaux sont affichés dans l'annexe II.

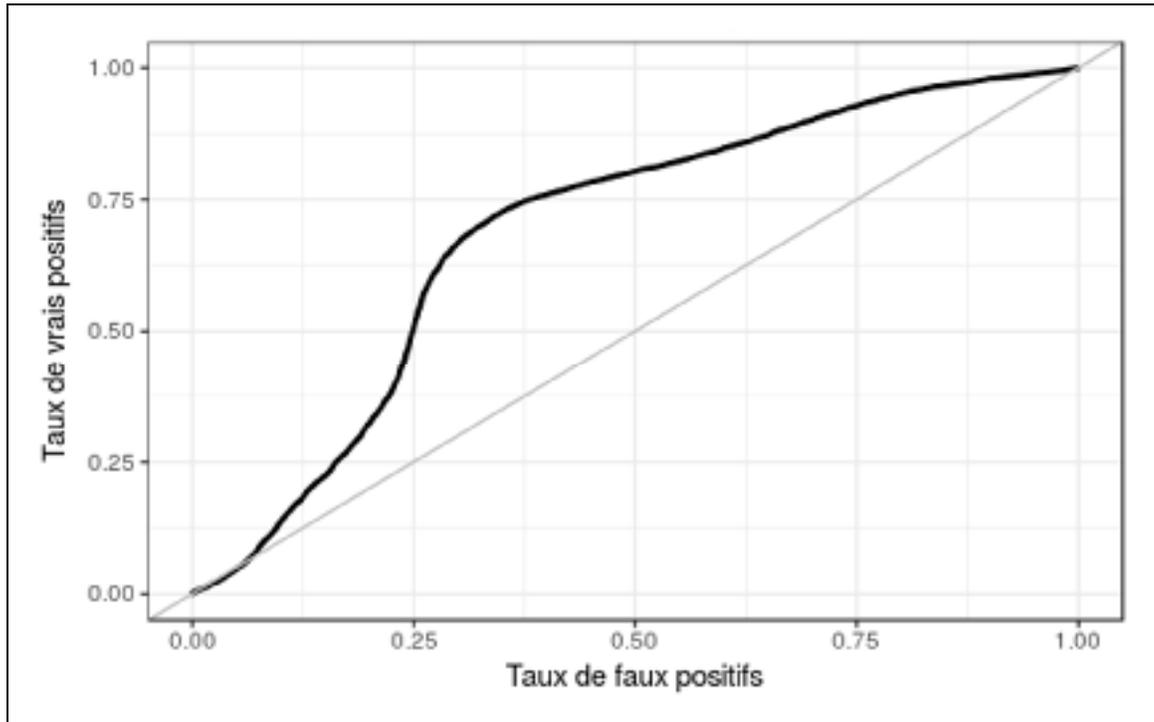


Figure 3.28 Courbe ROC résultante de la classification des groupes basés sur les doses cumulées de MTX intrathécales

3.4.3 Classification de la performance cognitive

Nous avons finalement tenté de classifier le groupe de performance cognitive des participants de l'étude PETALE à partir de l'intensité des données MTR. Tel que discuté dans la section 2.3.1.1, nous avons créé deux groupes à partir du QI global des participants, soit les groupes *Low* et *High*, que nous avons tenté de prédire à partir de quelques données générées à partir du MTR.

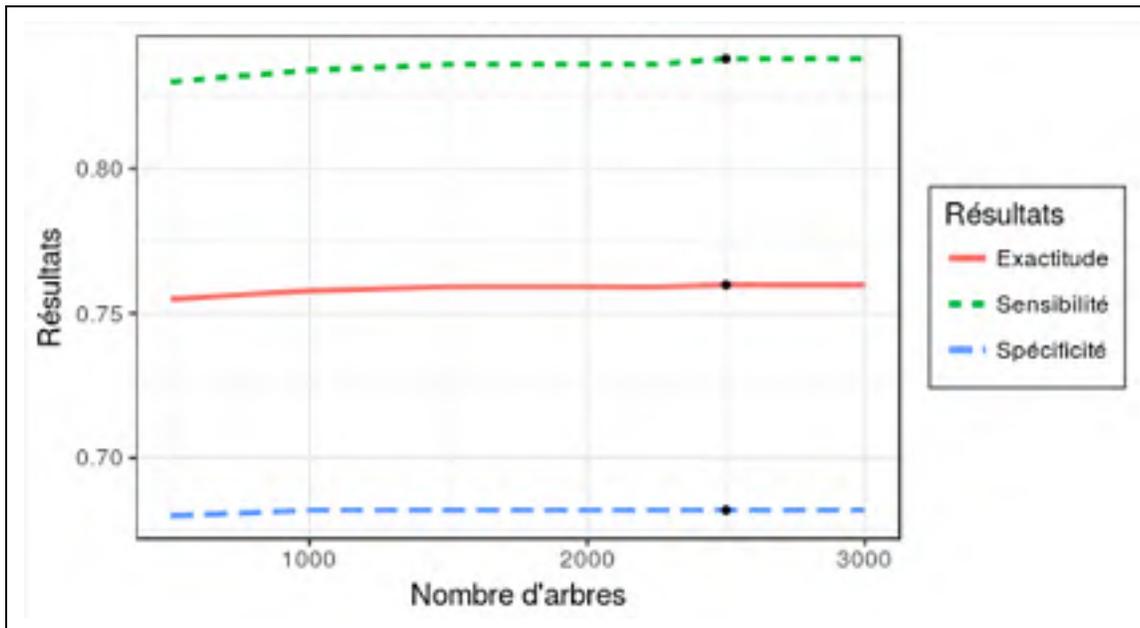


Figure 3.29 Moyennes des résultats des forêts aléatoires avec 1 variable aléatoire après 1000 itérations dans la classification des groupes basés sur le QI global

Nous avons réussi à obtenir en moyenne une exactitude de 75,98 %, une sensibilité de 83,8 % et une spécificité de 68,2 % dans la classification des groupes de QI. Pour y arriver, nous avons effectué l'apprentissage d'une forêt aléatoire avec 2500 arbres et 1 variable aléatoire à l'aide de valeurs générées à partir des intensités de MTR du *genu*. Ces résultats ont été calculés en effectuant la moyenne des résultats de 1000 validations croisées à 5 plis sur les groupes préparés à cet effet. Pour effectuer l'apprentissage et la classification, nous avons utilisé la position et de la hauteur normalisée du pic des histogrammes de MTR, et 5 caractéristiques de texture GLCM dont l'énergie, le contraste, l'IDM, la corrélation et l'inertie, celles-ci étant toutes extraites à partir du *genu* des participants.

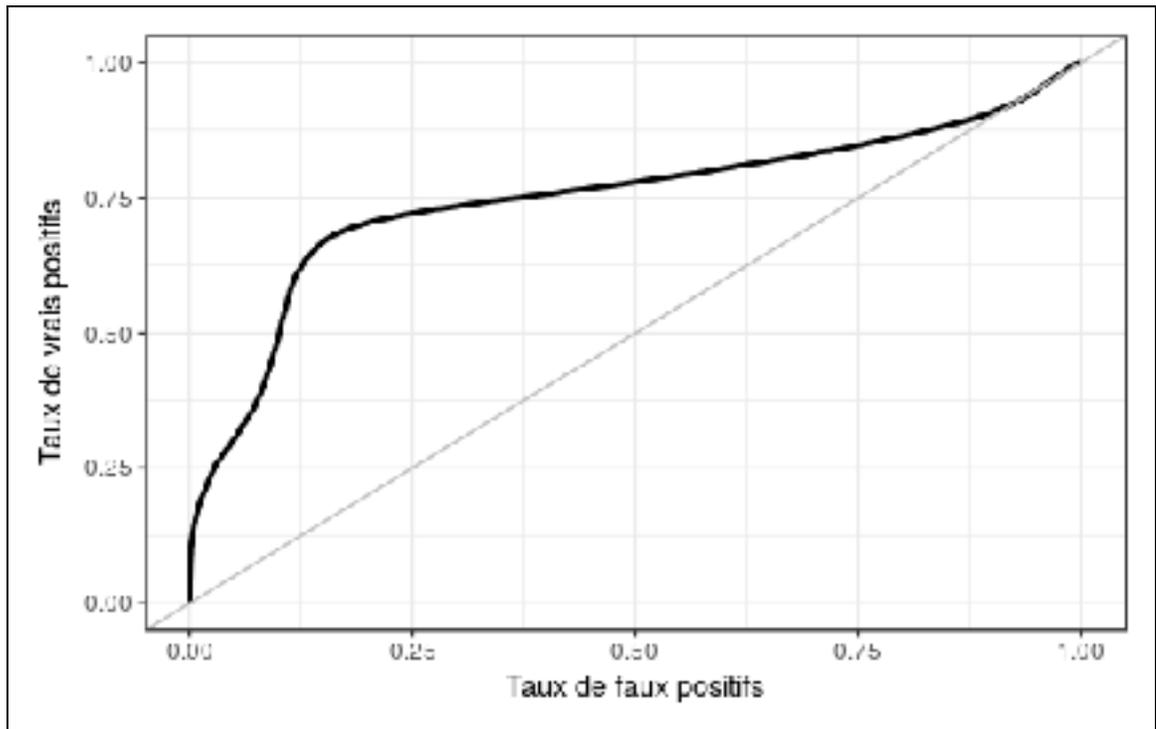


Figure 3.30 Courbe ROC résultante de la classification des groupes basés sur le QI global

3.5 Discussion

L'ensemble des résultats que nous avons obtenus confirme notre hypothèse de départ qui postulait que des différences dans la microstructure du corps calleux seraient trouvées chez les survivants de la LAL. En effet, nous avons obtenu des moyennes de MTR moins élevées chez les survivants par rapport au groupe de contrôles, celles-ci suggérant une atteinte à la myéline dans le corps calleux chez les survivants de la LAL. Selon Van Buchem *et al.* (2001), Henkelman (2000) et Grossman *et al.* (1994), le MTR est effectivement sensible aux changements dans la microstructure de la substance blanche et est un bon indicateur de son développement. De plus, ces différences ont aussi été confirmées par une deuxième technique d'analyse utilisant les propriétés du pic des histogrammes plutôt que la moyenne, celles-ci étant moins soumises à l'effet des données aberrantes dans les calculs de moyenne. Ces intensités de MTR moins élevées dans le corps calleux des survivants confirment les résultats obtenus dans un bon nombre d'études sur les séquelles à long terme chez les

survivants de la LAL. Des séquelles dans la substance blanche sont effectivement rapportées chez les survivants de la LAL dans les études d'Edelmann *et al.* (2014), de Krull *et al.* (2013b), de Schuitema *et al.* (2013), de Dellani *et al.* (2008), d'Yamamoto *et al.* (2006) et de Reddick *et al.* (2005). Dans toutes ces études, les séquelles observées dans la substance blanche sont toujours corrélées avec les traitements de chimiothérapie et de radiothérapie crânienne. Ces corrélations sont effectivement très plausibles, compte tenu de la toxicité des agents utilisés dans la chimiothérapie et des effets toxiques des radiations sur les cellules de la substance blanche pendant le développement chez l'enfant.

C'est dans les structures centrales du corps calleux, soit le *splenium* antérieur, le tronc et l'*isthmus* et le *genu*, que les intensités de MTR sont les moins élevées, chez les survivants comme chez les contrôles. Même si les moyennes de MTR sont significativement moins élevées chez les survivants dans les structures centrales, aucune différence significative n'a été trouvée lors des tests statistiques avec les moyennes de MTR sur chacune des structures. Des différences ont toutefois été trouvées dans l'analyse des histogrammes avec la position et la hauteur normalisée du pic dans le *splenium* antérieur seulement. Cette différence de résultats entre les deux méthodes d'analyse est probablement due à la présence de voxels ayant des intensités moins élevées en bordure qui affectent le calcul de la moyenne, puisque des résultats significatifs sont obtenus avec les voxels dans le composant principal dont est composé le pic de l'histogramme. Cette atteinte à la myéline principalement dans les structures centrales sera discutée dans la section 3.5.3 qui discute de l'effet des traitements sur le corps calleux.

Finalement, nous avons aussi obtenu de bons résultats de classification sur le groupe, principalement chez les hommes. Les résultats de classification optimaux ont été obtenus lorsque les caractéristiques de texture ont été ajoutées aux variables d'histogrammes utilisées dans la classification. Ces résultats suggèrent que les différences quantitatives dans le MTR, quoique significatives, ne sont pas suffisantes pour la définition d'un modèle robuste de séquelles moyennes chez les survivants. Cependant, les résultats obtenus avec les textures

suggèrent qu’il existe une variabilité plus locale du MTR dans le corps calleux et que celle-ci est probablement visible selon un patron particulier. Cette variabilité peut être composée de petites régions ayant des intensités beaucoup plus basses ou élevées en fonction de l’état de la myéline dans celles-ci. Par exemple, les petites zones rouges affichées dans le *genu* et le *rostrum* de la figure 3.31 révèlent effectivement des séquelles locales plutôt que globales chez le survivant E007, et celles-ci sont très probablement extraites par les algorithmes de texture GLCM.

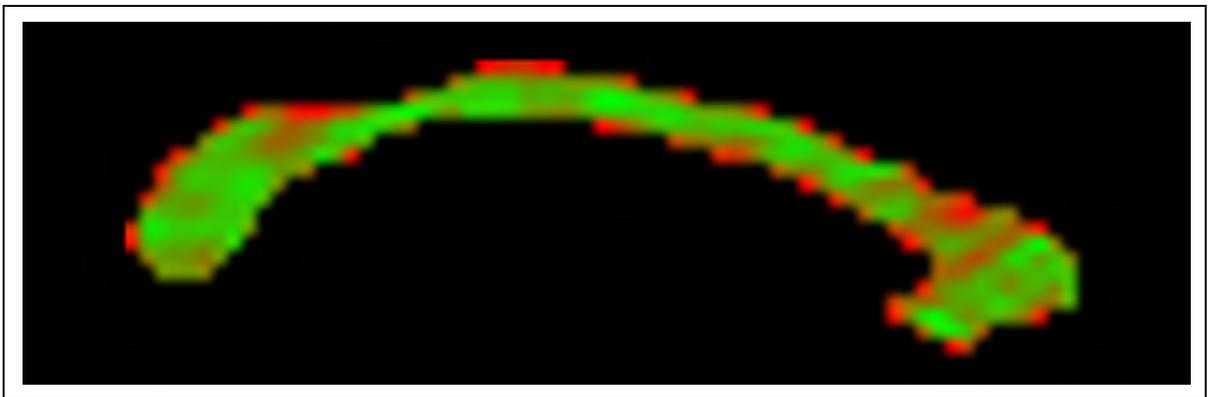


Figure 3.31 Vue sagittale du corps calleux du participant E007 (survivant) avec une interpolation rouge-vert sur les intensités de MTR

Après avoir confirmé que des séquelles permanentes existaient bien dans le corps calleux des survivants de la LAL, nous avons cherché à comprendre si des facteurs particuliers pouvaient influencer la présence de séquelle dans cette population, et si ces séquelles pouvaient être liées aux séquelles neurocognitives rapportées dans de nombreuses études.

3.5.1 Le MTR et le sexe comme facteur de risque

Les différences de MTR dans le corps calleux que nous avons obtenues entre les hommes et les femmes dans les deux groupes sont très intéressantes, car elles soutiennent plusieurs études effectuées sur des groupes en santé et sur les survivants de la LAL. En effet, des intensités de MTR plus élevées chez les hommes adultes en santé sont trouvées dans l’étude de Björnholm *et al.* (2017). Des différences dans le corps calleux entre les deux sexes ont

aussi été rapportées dans l'étude de Menzler *et al.* (2011) qui a obtenu une FA plus élevée et une RD moins élevée chez les hommes comparativement aux femmes. De plus, les différences de MTR qui avaient été trouvées entre les groupes de contrôles et de survivants restent toujours visibles dans ces résultats, suggérant que la neurotoxicité des traitements affecte les survivants des deux sexes, mais de façon différente. En effet, les courbes affichées dans la figure 3.3 n'évoluent pas de la même façon chez les hommes que chez les femmes. Chez les survivantes, la courbe est sensiblement constante et éloignée par rapport à la courbe des femmes dans le groupe de contrôles, tandis que chez les hommes, les courbes sont beaucoup plus rapprochées dans la majorité des cas. Ces différences peuvent être expliquées par le fait que les femmes sont plus à risque de développer des séquelles reliées aux traitements de la LAL (Krull *et al.*, 2013b; Buizer *et al.*, 2009; Armstrong *et al.*, 2007).

Quoiqu'aucune différence significative n'ait été trouvée entre les survivants et le groupe de contrôles quand les structures du corps calleux ont été vérifiées indépendamment, des différences significatives ont été trouvées entre les hommes et les femmes dans toutes les structures centrales, à savoir le *splenium* antérieur, le tronc et l'*isthmus*, et le *genu*. Tel que discuté précédemment, ces différences sont cohérentes avec plusieurs études qui rapportent des intensités de MTR et une anisotropie fractionnelle moins élevées dans la substance blanche chez les femmes que chez les hommes. Cependant, nous étions surpris de ne pas obtenir de différence significative avec les moyennes de MTR quand le groupe a été ajouté comme contrainte en plus du sexe puisqu'une différence très significative existe entre les deux groupes pour tout le corps calleux. Des différences significatives ont toutefois été trouvées entre les deux sexes dans le *splenium* antérieur dans l'analyse du pic des histogrammes. Ces résultats limités pourraient être liés au faible nombre de personnes de chaque sexe dans le groupe de contrôles (11 hommes et 9 femmes), rendant le seuil de significativité difficile à atteindre lorsque les écarts entre les groupes ne sont pas prononcés. De plus, les faibles écarts dans les moyennes ont probablement été amplifiés par la technique que nous avons utilisée afin de restreindre les voxels aberrants, ce qui pourrait expliquer pourquoi des résultats ont toutefois été trouvés dans l'analyse du pic des histogrammes.

Un facteur intéressant du résultat de classification des groupes concerne le fait que c'est avec le *genu* seulement que celle-ci a pu être optimale chez les hommes, tandis que c'est avec le *splenium* antérieur, le tronc et l'*isthmus* du corps calleux que les meilleurs résultats ont été obtenus chez les femmes. C'est justement à l'aide de ces deux dernières structures que des différences significatives ont été trouvées dans la position du pic des histogrammes entre les deux sexes, et aucun résultat n'a été obtenu pour le *genu*. Cependant, aucun résultat statistique ne nous permet de conclure sur une raison précise par rapport à cette dichotomie. La réponse à notre questionnement pourrait se trouver dans les caractéristiques de texture calculées, mais aucun test statistique n'a été effectué sur celles-ci. Nos résultats et les résultats d'autres études rapportent des séquelles dans toutes ces structures, mais, à notre connaissance, aucune étude sur les survivants de la LAL n'a encore établi de différences notables dans celles-ci en fonction du sexe.

3.5.2 Le MTR et l'âge au diagnostic comme facteur de risque

La majorité des études sur les survivants de la LAL relatent des séquelles plus importantes chez les survivants de la LAL diagnostiqués à 5 ans ou moins, et notre étude est en accord avec celles-ci. Selon Schuitema *et al.* (2013) et Brown *et al.* (2009), les traitements de chimiothérapie et de radiothérapie chez l'enfant en bas âge nuisent au développement de la myéline dans le corps calleux. Nous avons effectivement trouvé que le MTR est corrélé positivement avec l'âge au diagnostic, reflétant une myélinisation moins importante chez les plus jeunes. Des séquelles chez les 10 ans et moins sont rapportées dans l'étude d'Hardy *et al.* (2017), mais aucun résultat significatif n'a été trouvé dans notre étude avec ce groupe lorsque les 5 ans et moins ont été retirés. D'après nos tests, la moyenne de MTR est légèrement moins élevée chez les survivants diagnostiqués entre 6 ans et 10 ans comparativement aux survivants diagnostiqués plus vieux. Cependant, même si le nombre de survivants dans ce groupe est plutôt restreint ($n = 7$) et que celui n'est peut-être pas représentatif de l'ensemble, il est peu probable que les différences entre ces deux populations s'approchent de la limite de significativité établie ($p = 0,8275$).

3.5.3 Le MTR et les traitements reçus comme facteurs de risque

Tel que discuté précédemment, les moyennes de MTR sont significativement moins élevées chez les survivants que dans le groupe de contrôles. Cependant, seuls les survivants qui ont reçu une chimiothérapie seulement ont des moyennes de MTR qui sont significativement différentes du groupe de contrôles. En effet, aucune différence n'a pu être établie avec les moyennes de MTR ni la position du pic des histogrammes de MTR chez les survivants qui ont aussi reçu une radiothérapie crânienne.

De nombreuses études, dont celles de Cheung et Krull (2015), Schuitema *et al.* (2013), Krull *et al.* (2013b), Reddick et Conklin (2010), Yamamoto *et al.* (2006), Reddick *et al.* (2005) et Buizer *et al.* (2005b), ont discuté de la neurotoxicité du méthotrexate par rapport à la substance blanche chez les survivants qui ont reçu une chimiothérapie. Les corrélations négatives hautement significatives que nous avons obtenues entre le MTR et les doses de méthotrexate intrathécales chez tous les survivants confirment effectivement l'effet neurotoxique de cet agent dans le corps calleux. Quoique cette corrélation soit très significative chez les survivants qui ont aussi reçu une radiothérapie pour les deux méthodes d'analyse, celle-ci est tout juste sur la limite établie dans l'analyse des moyennes de MTR pour le groupe qui a reçu seulement une chimiothérapie, mais significative dans l'analyse de la position du pic des histogrammes. Puisque les courbes de régression linéaire sont sensiblement les mêmes pour les deux types de traitement, il est probable que le nombre restreint de survivants ($n = 8$) qui ont reçu une chimiothérapie seulement avec des doses de méthotrexate intrathécales ne soit pas suffisant afin définir une corrélation de Pearson très significative.

Les résultats que nous avons obtenus chez les survivants qui ont aussi reçu une radiothérapie crânienne diffèrent des résultats obtenus dans les études d'Edelmann *et al.* (2014) et de Schuitema *et al.* (2013) qui rapportent des changements dans la substance blanche chez les survivants qui ont reçu le même traitement. Cependant, les survivants qui ont participé dans

ces études ont reçu des doses moyennes de radiothérapie crânienne plus élevées que les survivants dans l'étude PETALE. En effet, les doses reçues dans l'étude PETALE sont dans l'intervalle de 12 Gy à 18 Gy, avec une moyenne près de 18 Gy, tandis que les doses moyennes dans ces études dépassent 20 Gy. Dans les études d'Armstrong *et al.* (2013) et de Krull *et al.* (2013b), les séquelles neurocognitives signalées sont fortement corrélées avec les doses de radiothérapie crânienne et affectent principalement les survivants qui ont reçu des doses de 24 Gy. De plus, aucune corrélation entre le volume du corps calleux et les traitements de radiothérapie crânienne n'a pas pu être établie dans l'étude PETALE. Finalement, selon nos observations, les traitements de radiothérapie crânienne dont les doses sont égales ou inférieures à 18 Gy pourraient ne pas affecter significativement la myéline du corps calleux.

Les survivants qui ont reçu une radiothérapie crânienne dans l'étude PETALE ont aussi reçu des doses réduites de chimiothérapie par voie intrathécale comparativement aux survivants qui ont reçu des traitements de chimiothérapie seulement. En effet, les survivants qui ont reçu une radiothérapie crânienne ont reçu des doses de méthotrexate intrathécales environ 12 % inférieures et d'hydrocortisone intrathécales 80 % inférieures par rapport à ceux qui ont reçu une chimiothérapie seulement. Tel que discuté ci-dessus, les corrélations très significatives entre les doses de méthotrexate intrathécales et le MTR peuvent probablement suffire à expliquer les séquelles dans le corps calleux dans ce groupe de survivants.

Nos résultats suggèrent que c'est dans les trois structures centrales du corps calleux que les traitements de chimiothérapie sont les plus toxiques. En effet, des différences significatives ont été trouvées dans le MTR entre les survivants qui ont reçu une chimiothérapie seulement et le groupe de contrôles pour toutes celles-ci. De plus, des corrélations négatives entre le MTR et le méthotrexate reçu par voie intrathécale chez tous les survivants ont aussi été obtenues pour toutes celles-ci. Puisque c'est aussi avec ces trois structures du corps calleux que la classification des groupes de méthotrexate a été la plus optimale, la probabilité que des séquelles plus importantes soient présentes dans la myéline de la partie centrale du corps calleux est très forte. Selon Lebel *et al.* (2012), les différentes sections du corps calleux n'ont

pas toutes la même vitesse de croissance et la partie centrale du corps calleux prend plus de temps à se développer que les parties antérieure et postérieure. Puisqu'il est admis que la neurotoxicité du méthotrexate affecte plus particulièrement la substance blanche en développement en provoquant une apoptose des oligodendrocytes (Schuitema *et al.*, 2013), des cellules nécessaires au développement de la myéline, le développement de celle-ci pourrait effectivement être affecté chez les survivants.

3.5.4 Le MTR et les séquelles neurocognitives

Nous avons déjà constaté que le QI global et tous les indices de performance cognitive sont significativement plus faibles chez les survivants de la LAL que dans le groupe de contrôles. Nos résultats suggèrent aussi qu'il existe une corrélation positive entre le MTR dans le corps calleux et la performance cognitive pour tous les participants de l'étude. Cependant, ces corrélations ne restent pas toujours significatives lorsque les tests statistiques sont effectués sur un groupe en particulier. En effet, certaines corrélations significatives obtenues sur tous les participants sont probablement dues au fait que les survivants ont des intensités de MTR et des indices de performance moins élevés que ceux du groupe de contrôles. Même si certains tests statistiques ne sont pas significatifs, il est tout de même possible de visualiser que les courbes de régression linéaire affichées indépendamment pour les groupes dans les figures de la section 3.2.3 semblent pourtant indiquer une certaine corrélation. Des tests statistiques sur des groupes plus importants pourraient peut-être permettre de conclure sur un lien absolu entre les séquelles cognitives et le MTR dans le corps calleux, mais il n'est pas possible de conclure ainsi dans notre étude.

Même si le lien entre le MTR et les séquelles cognitives n'est pas absolu, il existe tout de même des corrélations significatives entre le MTR dans le corps calleux et tous les indices de performance cognitive, incluant le QI global, mais pour certains sous-ensembles des participants de l'étude. Premièrement, c'est en analysant la position du pic des histogrammes que nous avons obtenu le plus de résultats significatifs ($p \leq 0,05$). En effet, des corrélations

positives statistiquement significatives ont été obtenues chez les hommes pour le QI global et le PSI, et tout près pour le PRI. Chez les femmes, des corrélations positives statistiquement significatives ont été obtenues pour le WMI, le VCI, le PRI et tout près pour le QI global. Pour le groupe de contrôles, nous avons obtenu des résultats significatifs pour le VCI et le PRI, tandis que nous avons obtenu des résultats significatifs pour le WMI seulement chez les survivants. Cependant, tel que discuté précédemment, le faible nombre de participants dans certains groupes a probablement influencé la significativité de certains tests statistiques sur de petits groupes, et des tests supplémentaires devront être faits sur des groupes plus importants afin de vérifier la validité de ces résultats.

Le seul indice de performance qui est significatif chez tous les survivants dans notre étude est celui de la mémoire de travail. En accord avec nos résultats, les études de Krull *et al.* (2013b), Reddick et Conklin (2010) et Carey *et al.* (2008) rapportent aussi des séquelles dans la mémoire de travail en lien avec les traitements de chimiothérapie chez les survivants de la LAL. Puisque nous avons obtenu des corrélations assez importantes entre les doses de méthotrexate intrathécales et le MTR dans notre étude, il n'est pas déraisonnable de penser que les effets toxiques de cet agent laissent effectivement des séquelles dans la mémoire de travail. En accord avec cette suggestion, un test de corrélation de Pearson supplémentaire indique qu'il existe bien une corrélation significative ($r = -0,4349$, $p = 0,03369$) entre les doses cumulées de méthotrexate intrathécales et la mémoire de travail.

Chez les survivants de la LAL, c'est chez les femmes que les séquelles neurocognitives sont les plus importantes et c'est aussi chez celles-ci que les corrélations entre le MTR et les séquelles neurocognitives sont les plus significatives. Dans ce cas, un lien entre la neurotoxicité des traitements de chimiothérapie et ces séquelles peut aisément être établi selon les résultats rapportés par un bon nombre d'études. Cependant, les corrélations significatives entre les indices de performance cognitive, dont le WMI, le VCI et le PRI, et le MTR obtenues chez les femmes dans notre étude concernent toutes les participantes, et non seulement les survivantes. Puisque ces indices de performance cognitive impliquent différentes fonctions cognitives dans lesquelles plusieurs faisceaux de substance blanche sont

impliqués, dont le corps calleux, une myélinisation moins importante des axones dans celui-ci pourrait probablement avoir un impact sur la performance cognitive. Il existe certainement d'autres facteurs qui peuvent expliquer ce phénomène chez les femmes en santé, mais ceux-ci n'ont pas été étudiés dans ce mémoire.

Finalement, les meilleurs résultats de classification que nous avons obtenus sont ceux qui ont prédit les groupes de QI global à partir des données du *genu* seulement. Dans nos analyses statistiques, une corrélation positive significative a en effet été obtenue entre le QI global et le MTR chez les hommes seulement. Ce résultat est intéressant, car il est accord avec les résultats de l'étude de Dunst *et al.* (2014) utilisant l'imagerie du tenseur de diffusion, et qui a aussi obtenu une corrélation positive entre le QI global et l'anisotropie fractionnelle dans le corps calleux chez les hommes seulement. Les résultats de nos tests de corrélation avec le QI global chez les femmes étaient près de la limite établie, mais n'étaient pas tout à fait significatifs. Selon Li *et al.* (2009), le corps calleux fait partie du réseau de l'intelligence, une affirmation aussi supportée par les études de Tamnes *et al.* (2010) et de Yu *et al.* (2008) qui ont réussi à obtenir des corrélations entre l'anisotropie fractionnelle et le QI global. Bien que les résultats chez les femmes ne soient pas tout à fait significatifs, ces résultats suggèrent tout de même qu'une corrélation entre l'intelligence et le MTR du corps calleux pourrait bien exister dans la population en général, sans pouvoir l'expliquer exclusivement.

3.5.5 Utilisation de la moyenne et de l'histogramme de MTR

Même si la moyenne et la position du pic des histogrammes de MTR sont très corrélées, celles-ci ne sont pas interchangeables dans les analyses, tel que démontré dans nos tests de classification. En effet, les premiers tests de classification utilisant les moyennes de MTR ne donnaient pas de résultats aussi intéressants que lorsque la position du pic des histogrammes a été utilisée.

Tandis que la moyenne de MTR, telle que calculée pour chacune des structures du corps calleux dans ce mémoire, correspond à la moyenne des voxels dans une portion du corps calleux dont les intensités inférieures ou supérieures à un écart-type ont été ignorées, la position du pic des histogrammes correspond à la classe de voxels la plus représentée dans cette section. Par conséquent, nous avons d'abord effectué les analyses statistiques sur les moyennes de MTR afin d'obtenir un portrait d'ensemble du corps calleux. L'analyse statistique du pic des histogrammes est aussi intéressante, car celle-ci nous informe sur la classe de MTR la plus représentée dans la section du corps calleux, pourvu que la subdivision des classes ne soit pas trop petite. En effet, une subdivision avec un intervalle de classe trop petit pourrait avoir comme conséquence de sélectionner des pics plus locaux dans une distribution, tandis qu'un intervalle trop large pourrait avoir comme conséquence de déplacer la pointe du pic en fonction de données aberrantes ou non pertinentes. Après quelques essais, nous avons trouvé qu'une subdivision en 100 classes disposant d'un intervalle de valeurs de 0,004 fonctionnait bien et que les résultats des analyses statistiques étaient cohérents dans l'ensemble. Dans l'étude d'Yamamoto *et al.* (2006), 10 classes sont utilisées, créant un intervalle d'environ 0,3, et 256 classes sont créées dans l'étude de Gozzi *et al.* (2012), créant un intervalle d'environ 0,004. Dans notre étude, comme dans celle de Gozzi *et al.* (2012), les histogrammes ont été légèrement lissés afin de diminuer la quantité de pics locaux, ce qui n'est pas le cas dans l'étude d'Yamamoto *et al.* (2006). L'interprétation de ces différents paramètres est nécessaire avant de prendre en considération certains résultats, quelle qu'en soit l'issue.

CONCLUSION

Cette étude avait pour premier but de déterminer si des séquelles neurologiques à long terme étaient présentes dans la substance blanche chez les survivants de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), et plus particulièrement dans le corps calleux. Nos analyses statistiques ont d'abord révélé des intensités de MTR moins élevées chez les survivants de la LAL. En accord avec d'autres études, nous avons aussi obtenu des moyennes de MTR moins élevées chez les femmes et chez les survivants de la LAL qui ont été diagnostiqués à 5 ans ou moins. Chez les survivants, nous avons trouvé des corrélations négatives entre le MTR et les doses de méthotrexate intrathécales. Des déficits dans tous les indices de performance cognitive ont été trouvés chez les survivants, et des corrélations positives entre le MTR et tous les indices de performance cognitive, dont le QI global, ont été obtenus dans certains groupes de participants, et surtout chez les femmes. De plus, nous avons obtenu des résultats intéressants lors de la classification automatique des données MTR du corps calleux. En effet, nous avons obtenu une exactitude de 75 % chez les hommes et de 63 % chez les femmes dans la prédiction du groupe du participant, de 69 % dans la prédiction des doses cumulées de méthotrexate intrathécales et de 76 % dans la prédiction du QI global.

En conclusion, nos résultats suggèrent une atteinte à la myéline dans le corps calleux chez les survivants de la LAL, en particulier chez les femmes et tous ceux qui ont été diagnostiqués entre 0 et 5 ans. Ils suggèrent aussi que les traitements de chimiothérapie par voie intrathécale, et principalement le méthotrexate, sont neurotoxiques et contribuent grandement à laisser des séquelles dans le corps calleux. Finalement, nos résultats suggèrent que la qualité de la substance blanche du cerveau, dont bien évidemment le corps calleux, a un impact sur la performance de certaines fonctions cognitives, dont l'intelligence, en fonction du sexe de la population.

À notre connaissance, aucune autre étude n'avait encore effectué une analyse aussi large du corps calleux par rapport aux séquelles à long terme chez les survivants de LAL. En effet, en plus d'avoir analysé les trois principaux facteurs de risque chez les survivants, nous avons

aussi étudié les séquelles neurocognitives chez ces derniers, et ce, de trois différentes façons, soit à l'aide des moyennes et des histogrammes de MTR, et en complément avec la classification. Nous avons proposé une méthode simple permettant de recentrer les moyennes calculées à partir de structures cérébrales contenant des erreurs mineures de segmentation. Cette méthode nous a permis de calculer des moyennes de MTR plus près de la réalité afin de mieux interpréter le corps calleux dans son ensemble. Nous avons aussi développé une méthode afin de classifier des variables cliniques, telles que les doses de méthotrexate intrathécales et le QI global, à partir de valeurs quantitatives extraites du corps calleux, incluant des caractéristiques de texture. Encore une fois, à notre connaissance, aucune autre étude n'avait encore réussi une telle classification.

Quoique les résultats obtenus dans notre étude soient intéressants et cohérents par rapport aux résultats obtenus dans différentes études sur les séquelles à long terme de la LAL, certains aspects de notre méthodologie pourraient être améliorés afin d'améliorer la qualité des résultats. Premièrement, nos données MTR n'ont pas été corrigées par rapport aux effets de champ B1⁺ pouvant être causés par des anomalies physiques dans la bobine (*coil*) de l'imagerie par résonance magnétique. Deux techniques existent pour corriger ces effets de champ, dont la technique de Yarnykh (2007) utilisée dans le projet « Human Connectome » (Glasser *et al.*, 2013), qui consiste à calculer une carte des effets de champ à partir de deux séquences identiques prises avec des angles de bascule particuliers. Puisque ces techniques nécessitent des séquences d'images avec des paramètres précis qui n'ont pas été acquises dans le cadre du projet PETALE, les séquences utilisées n'ont pas pu être corrigées. Cependant, puisque notre étude s'est concentrée sur le corps calleux et que les effets de champ diffèrent selon la localisation des structures cérébrales étudiées, ces corrections pourraient finalement ne pas avoir de conséquence sur les résultats que nous avons obtenus.

Une autre limitation concerne le faible nombre de participants dans certains groupes, dont le groupe de survivants qui ont reçu une chimiothérapie et qui est composé de 9 personnes. En effet, il est fort probable que certaines corrélations n'ont pu être trouvées à cause du faible

nombre de participants dans certains groupes. De plus, ces petits groupes ne nous ont pas toujours permis de déterminer avec certitude si certaines différences ou certaines corrélations étaient vraiment significatives. Les mêmes analyses avec des groupes plus grands devront être faites afin de confirmer certains résultats obtenus dans notre étude.

Selon Krull *et al.* (2013a), certains facteurs génétiques pourraient influencer le risque de développer des séquelles neurocognitives chez les survivants, et ceux-ci n'ont pas été étudiés dans cette étude. De plus, plusieurs études, dont la nôtre, ont démontré que le fait d'être une femme constitue un facteur de risque par rapport au développement de séquelles à long terme chez les survivantes de la LAL. En effet, ces facteurs génétiques pourraient expliquer les disparités des séquelles qui existent entre les survivants, et surtout chez les femmes. Des recherches supplémentaires devront être effectuées sur ces sujets.

Dans notre étude, il a été intéressant de constater que l'utilisation de la texture de MTR dans le processus de classification a beaucoup amélioré l'exactitude des résultats. En effet, cela signifie probablement que les séquelles dans la microstructure du corps calleux sont perceptibles selon un patron bien particulier. Nous n'avons pas étudié les détails de ces textures et une recherche plus approfondie devra être effectuée à ce sujet.

Pour terminer, il serait intéressant de continuer les travaux de classification sur les données MTR en utilisant d'autres techniques pour l'extraction des textures et la classification. Par exemple, les réseaux de neurones convolutifs (CNN) sont aujourd'hui largement utilisés dans les études de classification et leurs propriétés permettent l'extraction de caractéristiques visuelles très précises permettant d'obtenir d'excellents résultats. Des tests de classification à l'aide de CNN ont été entrepris par cette étude, mais les résultats préliminaires obtenus n'étaient pas aussi satisfaisants que certains résultats publiés dans de récentes études, dont celle d'Abdolmanafi *et al.* (2017). Par conséquent, ces travaux devront être continués dans le cadre de prochaines études.

ANNEXE I

ANALYSE DU MTR EN FONCTION DU RISQUE DE RÉCIDIVE

Nous avons effectué une ANOVA afin de déterminer s'il existe une différence significative par rapport aux moyennes de MTR dans le corps calleux en lien avec le risque de récurrence de la LAL. Cette ANOVA suggère qu'il existe une différence significative ($p = 0,0033$) et une analyse post-hoc avec une correction de Holm par tests de Student appariés confirme qu'il existe une différence significative ($p < 0,0022$) entre le groupe ayant un risque standard et le groupe de contrôles, mais pas pour le groupe ayant un risque élevé. Nous avons refait ces analyses post-hoc pour chacun des sexes et celles-ci suggèrent qu'il existe des différences significatives entre le groupe de contrôle et le groupe ayant un risque standard de récurrence chez les hommes ($p = 0,0054$) et chez les femmes ($p = 0,035$). De plus, une différence significative ($p = 0,0122$) a été trouvée par rapport aux moyennes de MTR dans le corps calleux entre les hommes survivants ayant un risque de récurrence standard et ceux ayant un risque élevé.

Nous avons effectué une ANOVA et une analyse post-hoc (Tukey HSD) afin de trouver les différences de MTR en lien avec le risque de récurrence entre les deux sexes. Des différences significatives ($p < 0,0015$) ont été trouvées entre les hommes et les femmes dans le groupe de récurrence élevée, et entre les hommes du groupe de contrôles et les femmes ayant un risque standard ($p = 0,001$), ainsi que celles ayant un risque élevé ($p < 0,0004$).

Tableau-A I-1 Statistiques descriptives du MTR en fonction du risque et du sexe

	Contrôles		Risque standard		Risque élevé	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
μ	0,6054	0,5987	0,5957	0,5876	0,6039	0,5932
σ	0,0149	0,0141	0,0151	0,0163	0,0166	0,0146

Les statistiques descriptives du tableau A I-1 indiquent que les moyennes de MTR dans le corps calleux sont d'abord plus élevées pour le groupe de contrôles et sont plus basses pour

le groupe ayant un risque standard. De plus, peu importe le groupe de risque, les hommes ont toujours une moyenne plus élevée que les femmes.

Nous avons fait des ANOVAs sur la moyenne de MTR dans chacune des structures du corps calleux afin de déterminer s'il existe des différences entre les différents groupes de risque, mais aucune différence significative n'a été trouvée. De plus, aucune différence significative n'a été trouvée en ajoutant le sexe du participant comme contrainte dans ces analyses de variance. Dans la figure A I-1, on peut toutefois remarquer que les valeurs de MTR pour toutes les structures du corps calleux sont plus élevées pour le groupe de contrôles et plus basses dans le groupe ayant un risque de récurrence standard, ce qui est conforme avec les données du tableau A I-1.

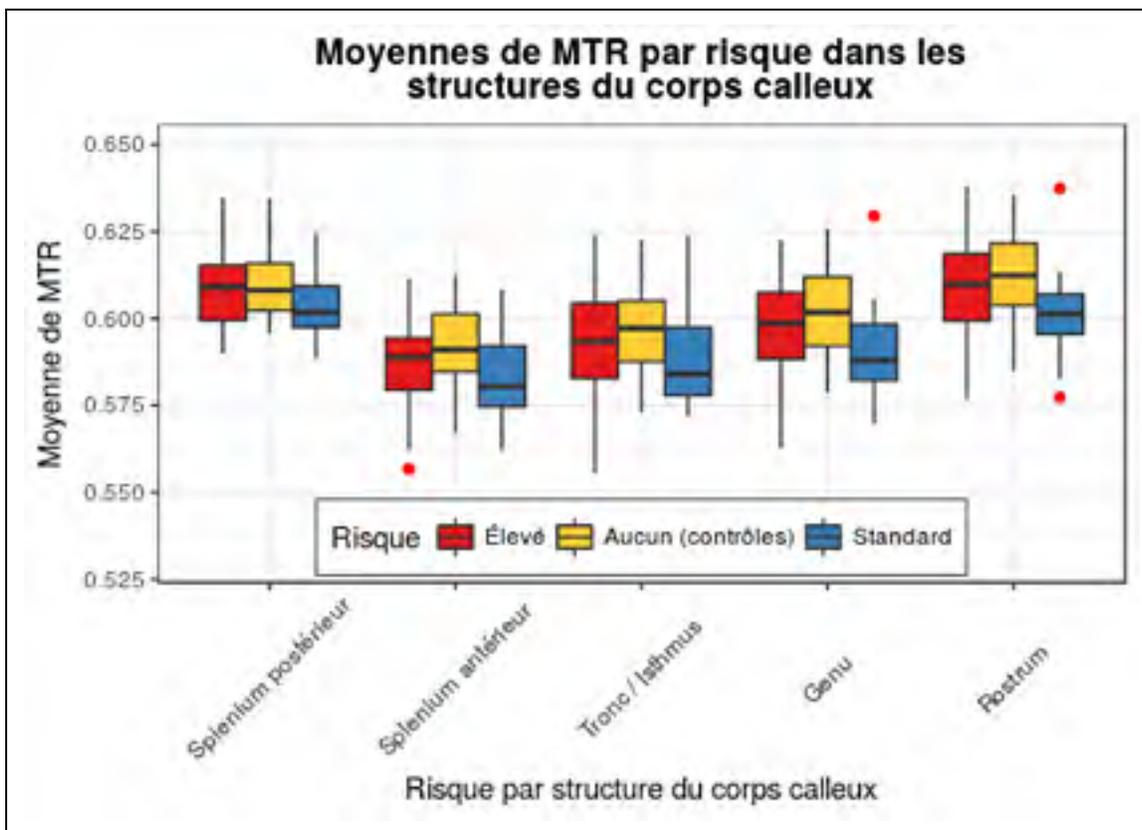


Figure-A I-1 Moyenne de MTR par risque dans les structures du corps calleux

Nous avons fait un test de Khi-deux entre le risque de récurrence et le traitement effectué, et nous avons trouvé que ces deux variables sont dépendantes ($p < 0,000001$). En effet, 92 % des sujets survivants ayant un risque élevé de récurrence ont reçu un traitement de radiothérapie crânienne en plus d'une chimiothérapie, tandis que seulement 46 % des sujets ayant un risque standard ont reçu le même traitement.

ANNEXE II

PERFORMANCE DES FORÊTS ALÉATOIRES DANS LA CLASSIFICATION DES GROUPES

Tableau-A II-1 Moyennes des résultats obtenus après 1000 itérations avec les forêts aléatoires dans la classification des groupes chez les hommes

Arbres	Variabes aléatoires	Exactitude	Sensibilité	Spécificité
250	1	0,7155	0,771	0,6601
250	2	0,7353	0,7105	0,76
250	3	0,7418	0,7103	0,7735
500	1	0,7101	0,7039	0,7163
500	2	0,749	0,76936	0,7285
500	3	0,7492	0,7389	0,7595
1000	1	0,7025	0,6927	0,7124
1000	2	0,7353	0,7212	0,7495
1000	3	0,7418	0,7143	0,7692
1500	1	0,71	0,7043	0,7157
1500	2	0,7200	0,6954	0,7447
1500	3	0,739	0,695	0,783
2000	1	0,7228	0,7065	0,739
2000	2	0,7237	0,7041	0,7434
2000	3	0,735	0,7074	0,7626

Tableau-A II-2 Moyennes des résultats obtenus après 1000 itérations avec les forêts aléatoires dans la classification des groupes chez les femmes

Arbres	Variables aléatoires	Exactitude	Sensibilité	Spécificité
500	1	0,6157	0,6408	0,5906
500	2	0,6051	0,6202	0,59
500	3	0,6063	0,619	0,5937
1000	1	0,6162	0,6371	0,5953
1000	2	0,6122	0,6321	0,5922
1000	3	0,6056	0,6198	0,5914
1500	1	0,6192	0,643	0,5953
1500	2	0,6048	0,6206	0,589
1500	3	0,6004	0,6121	0,5888
2000	1	0,6218	0,6493	0,5943
2000	2	0,6093	0,627	0,5916
2000	3	0,6035	0,6138	0,5932
2500	1	0,6255	0,6542	0,5968
2500	2	0,6026	0,6181	0,5871
2500	3	0,6012	0,614	0,5883
3000	1	0,6157	0,6399	0,5916
3000	2	0,609	0,6238	0,5942
3000	3	0,6012	0,6142	0,5882

ANNEXE III

PERFORMANCE DES FORÊTS ALÉATOIRES DANS LA CLASSIFICATION DES GROUPES BASÉS SUR LES DOSES CUMULÉES DE MÉTHOTREXATE

Tableau-A III-1 Moyennes des résultats obtenus après 1000 itérations avec les forêts aléatoires dans la classification des groupes basés sur les doses cumulées de méthotrexate par voie intrathécale

Arbres	Variabiles aléatoires	Exactitude	Sensibilité	Spécificité
500	2	0,6866	0,676	0,698
500	3	0,6845	0,668	0,702
500	4	0,6764	0,654	0,698
1000	2	0,6878	0,676	0,7
1000	3	0,6882	0,674	0,704
1000	4	0,6844	0,664	0,704
1500	2	0,6901	0,678	0,704
1500	3	0,6875	0,672	0,704
1500	4	0,6823	0,662	0,704
1750	2	0,6906	0,678	0,702
1750	3	0,6874	0,67	0,704
1750	4	0,6822	0,66	0,704
1875	2	0,6907	0,678	0,704
1875	3	0,6876	0,67	0,706
1875	4	0,6819	0,66	0,704
2000	2	0,6891	0,678	0,7
2000	3	0,6857	0,67	0,702
2000	4	0,6799	0,66	0,7

Arbres	Variables aléatoires	Exactitude	Sensibilité	Spécificité
2500	2	0,6888	0,676	0,7
2500	3	0,686	0,668	0,704
2500	4	0,6819	0,66	0,704

ANNEXE IV

PERFORMANCE DES FORÊTS ALÉATOIRES DANS LA CLASSIFICATION DES GROUPES BASÉS SUR LE QI GLOBAL

Tableau-A IV-1 Moyennes des résultats obtenus après 1000 itérations avec les forêts aléatoires dans la classification des groupes basés sur le QI global

Arbres	Variabes aléatoires	Exactitude	Sensibilité	Spécificité
500	1	0,7549	0,83	0,68
500	2	0,7409	0,814	0,668
500	3	0,7278	0,8	0,656
1000	1	0,7578	0,834	0,682
1000	2	0,7427	0,816	0,668
1000	3	0,7291	0,8	0,658
1500	1	0,7592	0,836	0,682
1500	2	0,7427	0,816	0,668
1500	3	0,7293	0,802	0,656
2000	1	0,7592	0,836	0,682
2000	2	0,743	0,818	0,668
2000	3	0,7299	0,802	0,658
2250	1	0,7591	0,836	0,682
2250	2	0,7432	0,818	0,668
2250	3	0,7298	0,802	0,658
2500	1	0,7598	0,838	0,682
2500	2	0,7433	0,818	0,67
2500	3	0,7297	0,802	0,658
2750	1	0,7597	0,838	0,682
2750	2	0,7433	0,818	0,668
2750	3	0,7298	0,802	0,656

Arbres	Variables aléatoires	Exactitude	Sensibilité	Spécificité
3000	1	0,7597	0,838	0,682
3000	2	0,7429	0,818	0,668
3000	3	0,7299	0,804	0,656

BIBLIOGRAPHIE

- Abdolmanafi, Atefeh, Arpan Suravi Prasad, Luc Duong et N. Dahdah. 2016. « Classification of coronary artery tissues using optical coherence tomography imaging in kawasaki disease ». In : SPIE Medical Imaging. International Society for Optics and Photonics, p. 97862U-97862U-7.
- Abdolmanafi, Atefeh, Luc Duong, Nagib Dahdah et Farida Cheriet. 2017. « Deep feature learning for automatic tissue classification of coronary artery using optical coherence tomography ». Biomedical optics express, vol. 8, n° 2, p. 1203-1220.
- Armstrong, Gregory T., Yan Chen, Yutaka Yasui, Wendy Leisenring, Todd M. Gibson, Ann C. Mertens, Marilyn Stovall et al. 2016. « Reduction in late mortality among 5-year survivors of childhood cancer ». New England Journal of Medicine, vol. 374, n° 9, p. 833-842.
- Armstrong, Gregory T., Wilburn E. Reddick, Ronald C. Petersen, A. Santucci, N. Zhang, D. Srivastava et L. Kun. 2013. « Evaluation of memory impairment in aging adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiotherapy ». Journal of the National Cancer Institute, vol. 105, n° 12, p. 899-907.
- Armstrong, Gregory T., Charles A. Sklar, Melissa M. Hudson et L. L. Robison. 2007. « Long-term health status among survivors of childhood cancer: does sex matter? ». Journal of Clinical Oncology, vol. 25, n° 28, p. 4477-4489.
- Brown, Ronald T., Avi Madan-Swain, Gary A. Walco, I. Cherrick, C. E. Ievers, P. M. Conte et S. J. Lauer. 1998. « Cognitive and academic late effects among children previously treated for acute lymphocytic leukemia receiving chemotherapy as CNS prophylaxis ». Journal of Pediatric Psychology, vol. 23, n° 5, p. 333-340.

- Collinson, Simon L., Swu Chyi Gan, Puay San Woon et al. 2014. « Corpus callosum morphology in first-episode and chronic schizophrenia: combined magnetic resonance and diffusion tensor imaging study of Chinese Singaporean patients ». *The British Journal of Psychiatry*, vol. 204, n° 1, p. 55-60.
- Dunst, Beate, Mathias Benedek, Karl Koschutnig, Emanuel Jauk et Aljoscha C. Neubauer. 2014. « Sex differences in the IQ-white matter microstructure relationship: A DTI study ». *Brain and Cognition*, vol. 91, p. 71-78.
- Barnea-Goraly, Naama, Vinod Menon, Mark Eckert, Leanne Tamm, Roland Bammer, Asya Karchemskiy, Christopher C. Dant et Allan L. Reiss. 2005. « White Matter Development During Childhood and Adolescence: A Cross-sectional Diffusion Tensor Imaging Study ». *Cerebral Cortex*, vol. 15, n° 12, p. 1848-1854.
- Björnholm, L., J. Nikkinen, V. Kiviniemi, T. Nordström, S. Niemelä, M. Drakesmith et T. Paus. 2017. « Structural properties of the human corpus callosum: Multimodal assessment and sex differences ». *NeuroImage*, vol. 152, p. 108-118.
- Boulet-Craig, A., P. Robaey, M. Krajinovic, C. Laverdière, D. Sinnett, S. Sultan et S. Lippé. 2016. « Développement neurocognitif et cérébral des survivants à long terme de la leucémie lymphoblastique aiguë ». *Revue québécoise de psychologie*, vol. 37, n° 2, p. 43-63.
- Bradley, Andrew P. 1997. « The use of the area under the ROC curve in the evaluation of machine learning algorithms ». *Pattern recognition*, vol. 30, n° 7, p. 1145-1159.
- Breiman, Leo. 2001. « Random forests ». *Machine learning*, vol. 45, n° 1, p. 5-32.

- Brett, Matthew, Ingrid S. Johnsrude et Adrian M. Owen. 2002. « The problem of functional localization in the human brain ». *Nature Reviews Neuroscience*. En ligne. Volume 3, p. 243-249. <<http://www.nature.com/nrn/journal/v3/n3/full/nrn756.html>>. Consulté le 27 octobre 2013.
- Buizer, A. I., L. M. de Sonnevile et A. J. Veerman. 2009. « Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: a critical review of the literature ». *Pediatric blood & cancer*, vol. 52, n° 4, p. 447-454.
- Buizer, A. I., L. M. de Sonnevile, M. M. Van den Heuvel–Eibrink et A. J. Veerman. 2005a. « Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: effect of treatment intensity ». *Pediatric blood & cancer*, vol. 45, n° 3, p. 281-290.
- Buizer, A. I., L. M. De Sonnevile, M. M. Van Den Heuvel-eibrink, C. Njikiktjien et A. J. Veerman. 2005b. « Visuomotor control in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only ». *Journal of the International Neuropsychological Society*, vol. 11, n° 5, p. 554-565.
- BWH et les contributeurs au logiciel 3D Slicer. 2013. « 3D Slicer ». In le site du logiciel 3D Slicer. En ligne. <<http://www.slicer.org>>. Consulté le 8 décembre 2013.
- Cabeen, Ryan. 2015. « GitHub - cabeen/niftijio: A Java library for reading and writing NIFTI volumes ». En ligne. <<https://github.com/cabeen/niftijio>>. Consulté le 22 janvier 2017.
- Carey, M. E., M. W. Haut, S. L. Reminger, J. J. Hutter, R. Theilmann et K. L. Kaemingk. 2008. « Reduced frontal white matter volume in long-term childhood leukemia survivors: a voxel-based morphometry study ». *American Journal of Neuroradiology*, vol. 29, n° 4, p. 792-797.

- Cheung, Yin Ting et Kevin R Krull. 2015. « Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 53, p. 108-120.
- Cutler, D. Richard, Thomas C. Edwards, Karen H. Beard, Adele Cutler, Kyle T. Hess, Jacob Gibson et Joshua J. Lawler. 2007. « Random forests for classification in ecology ». *Ecology*, vol. 88, n° 11, p. 2783-2792.
- Cootes, T.F., C.J. Taylor, D.H. Cooper et J. Graham. 1995. « Active Shape Models-Their Training and Application ». *Computer Vision and Image Understanding*, vol. 61, n° 1, p. 38-59.
- Cootes, T.F., G.J. Edwards et C.J. Taylor. 2001. « Active appearance models ». *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 23, n° 6, p. 681-685.
- Dale, Anders M., Bruce Fischl et Martin I. Sereno. 1999. « Cortical Surface-Based Analysis I: Segmentation and Surface Reconstruction ». *NeuroImage*, vol. 9, p. 179-194.
- Dellani, P. R., S. Eder, J. Gawehn, G. Vucurevic, A. Fellgiebel, M. J. Müller et P. Gutjahr. 2008. « Late structural alterations of cerebral white matter in long-term survivors of childhood leukemia ». *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 27, n° 6, p. 1250-1255.
- Edelmann, Michelle N., Kevin R. Krull, Wei Liu, J. O. Glass, Q. Ji, R. J. Ogg et W. E. Reddick. 2014. « Diffusion tensor imaging and neurocognition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia ». *Brain*, vol. 137, n° 11, p. 2973-2983.

- Elnakib, Ahmed, Manuel F. Casanova, Georgy Gimel'farb, Andrew E. Switala et Ayman El-Baz. 2012. « Dyslexia Diagnostics by 3-D Shape Analysis of the Corpus Callosum ». *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, vol. 16, n° 4.
- Fawcett, Tom. 2006. « An introduction to ROC analysis ». *Pattern recognition letters*, vol. 27, n° 8, p. 861-874.
- Fischl, Bruce. « FreeSurfer ». *Neuroimage*, 2012, vol. 62, n° 2, p. 774-781.
- Fischl, Bruce, Martin I. Sereno et Anders M. Dale. 1999. « Cortical Surface-Based Analysis II: Inflation, Flattening, and Surface-Based Coordinate System ». *NeuroImage*, vol. 9, p. 195-207.
- FreeSurfer. 2017. « FreeSurfer Software Suite ». In le site du « Laboratory for Computational Neuroimaging ». En ligne. <<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>>. Consulté le 2 mars 2017.
- Genschaft, M., T. Huebner, F. Plessow, V. N. Ikonomidou, N. Abolmaali, F. Krone et B. Gruhn. 2013. « Impact of chemotherapy for childhood leukemia on brain morphology and function ». *PloS one*, vol. 8, n° 11, p. e78599.
- Glasser, Matthew F., Stamatios N. Sotiropoulos, J. Anthony Wilson, T. S. Coalson, B. Fischl, J. L. Andersson et Essen Van. 2013. « The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project ». *Neuroimage*, vol. 80, p. 105-124.
- Grieve, S. M., C. R. Clark, L. M. Williams, A. J. Peduto et E. Gordon. 2005. « Preservation of limbic and paralimbic structures in aging ». *Human Brain Mapping*, vol. 25, n° 4, p. 361-441.

- Gozzi, Marta, Dylan M. Nielson, Rhoshel K. Lenroot, John L. Ostuni, David A. Luckenbaugh, Audrey E. Thurm, Jay N. Giedd et Susan E. Swedo. 2012. « A magnetization transfer imaging study of corpus callosum myelination in young children with autism ». *Biological Psychiatry*, vol. 72, n° 3, p. 215 - 220.
- Grossman, Robert I., John M. Gomori, Karen N. Ramer, Frank J. Lexa et Mitchell D. Schnall. 1994. « Magnetization transfer: theory and clinical applications in neuroradiology ». *Radiographics*, vol. 14, n° 2, p. 279-290.
- Haralick, Robert M., K. Shanmugam et Its'Hak Dinstein. 1973. « Textural Features for Image Classification ». *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, vol. SMC-3, n° 6, p. 610-621.
- Haralick, Robert M. 1979. « Statistical and structural approaches to texture ». *Proceedings of the IEEE*. En ligne. Volume 67, n° 5, p. 786-804. <<http://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/1455597>>. Consulté le 2 juin 2017.
- Harila, M. J., S. Winqvist, M. Lanning, R. Bloigu et A. H. Harila-Saari. 2009. « Progressive neurocognitive impairment in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia ». *Pediatric blood & cancer*, vol. 53, n° 2, p. 156-161.
- Henkelman, R. M., G. J. Stanisz et S. J. Graham. 2001. « Magnetization transfer in MRI: a review ». *NMR in Biomedicine*, vol. 14, n° 2, p. 57-64.
- Hofer, Sabine et Jens Frahm. 2006. « Topography of the human corpus callosum revisited—Comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging ». *NeuroImage*, vol. 32, n° 3, p. 989-994.

- Hinkley, L. B., E. J. Marco, A. M. Findlay, S. Honma, R. J. Jeremy, Z. Strominger et A. J. Barkovich. 2012. « The role of corpus callosum development in functional connectivity and cognitive processing ». PLoS One, vol. 7, n° 8, p. e39804.
- Hofman, P. A. M., G. J. Kemerink, J. Jolles et J. T. Wilmink. 1999. « Quantitative analysis of magnetization transfer images of the brain: effect of closed head injury, age and sex on white matter ». Magnetic resonance in medicine, vol. 42, n° 4, p. 803-806.
- Hornak, Joseph P. 2013. « The basics of MRI ». En ligne. Rochester, N.Y. : Rochester Institute of Technology. <<http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri>>. Consulté le 15 décembre 2013.
- ICBM. International Consortium for Brain Mapping, UCLA. 2013. « ICBM ». In le site du « International Consortium for Brain Mapping ». En ligne. <<http://www.loni.ucla.edu/ICBM>>. Consulté le 8 décembre 2013.
- Inaba, Hiroto, Mel Greaves et Charles G. Mullighan. 2013. « Acute lymphoblastic leukaemia ». The Lancet, vol. 381, n° 9881, p. 1943-1955.
- Jain, Neelam, Pim Brouwers, M. Fatih Okcu, Paul T. Cirino et Kevin R. Krull. 2009. « Sex-specific attention problems in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia ». Cancer, vol. 115, n° 18, p. 4238-4245.
- Janzen, Laura A. et Brenda J. Spiegler. 2008. « Neurodevelopmental sequelae of pediatric acute lymphoblastic leukemia and its treatment ». Developmental disabilities research reviews, vol. 14, n° 3, p. 185-195.
- Kolak, Daniel. 2006. « Cognitive Science : An Introduction to Mind and Brain ». New York : Routledge.

- Krull, Kevin R., Deepa Bhojwani, Heather M. Conklin, D. Pei, C. Cheng, W. E. Reddick et C. H. Pui. 2013a. « Genetic mediators of neurocognitive outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia ». *Journal of Clinical Oncology*, vol. 31, n° 17, p. 2182-2188.
- Krull, Kevin R., Tara M. Brinkman, Chenghong Li, Gregory T. Armstrong, Kirsten K. Ness, Deo Kumar Srivastava, James G. Gurney, Cara Kimberg, Matthew J. Krasin, Ching-Hon Pui, Leslie L. Robison et Melissa M. Hudson. 2013b. « Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study ». *Journal of Clinical Oncology*, vol. 31, n° 35, p. 4407-4415.
- Lafontaine, Marc Philippe et Sarah Lippé. 2011. « Le cortex préfrontal et le processus d'apprentissage : caractérisation d'un rôle critique ». *Revue de neuropsychologie*, vol. 3, n° 4, p. 267-271.
- Lebel, Catherine et Christian Beaulieu. 2011. « Longitudinal Development of Human Brain Wiring Continues from Childhood into Adulthood ». *The Journal of Neuroscience*, vol. 31, n° 30, p. 10937-10947.
- Lebel, Catherine, M. Gee, R. Camicioli, M. Wieler, W. Martin et Christian Beaulieu. 2012. « Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan ». *NeuroImage*, vol. 60, n° 1, p. 340-352.
- Lenroot, Rhoshel K., Nitin Gogtay, Deanna K. Greenstein, Elizabeth Molloy Wells, Gregory L. Wallace, Liv S. Clasen, Jonathan D. Blumenthal, Jason Lerch, Alex P. Zijdenbos, Alan C. Evans, Paul M. Thompson et Jay N. Giedd. 2007. « Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence ». *NeuroImage*, vol. 36, n° 4, p. 1065-1073.

- Li, Yonghui, Yong Liu, Jun Li, W. Qin, K. Li, C. Yu et T. Jiang. 2009. « Brain anatomical network and intelligence ». *PLoS computational biology*, 2009, vol. 5, n° 5, p. e1000395.
- Loni. Laboratory of Neuro Imaging, UCLA. 2009. « Laboratory of Neuro Imaging ». In le site du Laboratoire d'imagerie cérébrale de l'UCLA. En ligne. <<http://www.loni.ucla.edu>>. Consulté le 4 novembre 2013.
- Luders, Eilen, Paul M. Thompson et Arthur W. Toga. 2010. « The Development of the Corpus Collosum in the Healthy Human Brain ». *The Journal of Neuroscience*, vol. 30, n° 33, p. 10985-10990.
- Makris, Nikos, David N. Kennedy, Sean McInerney, A. Gregory Sorensen, Ruopeng Wang, Verne S. Caviness, Jr et Deepak N. Pandya. 2005. « Segmentation of Subcomponents within the Superior Longitudinal Fascicle in Humans: A Quantitative, In Vivo, DT-MRI Study ». *Cerebral Cortex*, vol. 15, n° 6, p. 854-869.
- Marcoux, Sophie, Simon Drouin, Caroline Laverdière, N. Alos, GU. Andelfinger, L. Bertout, D. Curnier, MG. Friedrich, EA. Kritikou, G. Lefebvre, E. Levy, S. Lippé, V. Marcil, M-J. Raboisson, F. Rauch, P. Robaey, M. Samoylenko, C. Séguin, S. Sultan, M. Krajinovic et D. Sinnett. 2017. « The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors ». *Pediatric blood & cancer*, vol. 64, n° 6.
- McLaughlin, Nicole C.R., Robert H. Paul, Stuart M. Grieve, Leanne M. Williams, David Laidlaw, Margaret DiCarlo, C. Richard Clark, William Whelihan, Ronald A. Cohen, Thomas J. Whitford et Evian Gordon. 2007. « Diffusion tensor imaging of the corpus callosum: a cross-sectional study across the lifespan ». *International Journal of Developmental Neuroscience*, vol. 25, n° 4, p. 215-221.

- Mennes, M., Stiers, P., E. Vandebussche, G. Vercruyse, A. Uyttebroeck, G. D. Meyer et S. W. Van Gool. 2005. « Attention and information processing in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only ». *Pediatric blood & cancer*, vol. 44, n° 5, p. 479-486.
- Menzler, K., M. Belke, E. Wehrmann, K. Krakow, U. Lengler, A. Jansen et S. Knake. 2011. « Men and women are different: diffusion tensor imaging reveals sexual dimorphism in the microstructure of the thalamus, corpus callosum and cingulum ». *Neuroimage*, vol. 54, n° 4, p. 2557-2562.
- Miura, Kota. 2013. « GitHub - miura/GLCM2: calculates GLCM, to make it friendly for scripting ». En ligne. <<https://github.com/miura/GLCM2>>. Consulté le 9 juin 2017.
- Mori, S. 2007. « Introduction to Diffusion Tensor Imaging ». Amsterdam : Elsevier. 176 p.
- Möricke, Anja, Alfred Reiter, Martin Zimmermann, H. Gadner, M. Stanulla, M. Dördelmann et J. Harbott. 2008. « Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*, vol. 111, n° 9, p. 4477-4489.
- Oldfield, Richard C. 1971. « The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory ». *Neuropsychologia*, vol. 9, n° 1, p. 97-113.
- Pääkkö, E., A. Harila-Saari, L. Vanionpää, S. Himanen, J. Pyhtinen et M. Lanning. 2000. « White matter changes on MRI during treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: correlation with neuropsychological findings ». *Pediatric Blood & Cancer*, vol. 35, n° 5, p. 456-461.

- Paul, Lynn K. 2011. « Developmental malformation of the corpus callosum: a review of typical callosal development and examples of developmental disorders with callosal involvement ». *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, vol. 3, n° 1, p. 3-27.
- Plessen, Kerstin von, Arvid Lundervold, Nicolae Duta, Einar Heiervang, Frederick Klauschen, Alf Inge Smievoll, Lars Ersland et Kenneth Hugdahl. 2002. « Less developed corpus callosum in dyslexic subjects - a structural MRI study ». *Neuropsychologia*, vol. 40, n° 7, p. 1035–1044.
- R Core Team. 2016. « R: A language and environment for statistical computing ». In R Foundation for Statistical Computing. Vienne, Autriche. En ligne. <<https://www.R-project.org>>. Consulté le 5 février 2017.
- Reddick, Wilburn E., John O. Glass, Kathleen J. Helton, James W. Langston, Chin-Shang Li et Ching-Hon Pui. 2005. « A Quantitative MR Imaging Assessment of Leukoencephalopathy in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia without Irradiation ». *American Journal of Neuroradiology*, vol. 26, n° 9, p. 2371–2377.
- Reddick, Wilburn E. et Heather M. Conklin. 2010. « Impact of acute lymphoblastic leukemia therapy on attention and working memory in children ». *Expert review of hematology*, vol. 3, n° 6, p. 655-659.
- Rubner, Yossi, Carlos Tomasi, C. et Leonidas J. Guibas. 2000. « The earth mover's distance as a metric for image retrieval ». *International Journal of Computer Vision.*, vol. 40, n° 2, p. 99–121.
- Salkade, Parag R. et Teh Aun Lim. 2012. « Methotrexate-induced acute toxic leukoencephalopathy ». *Journal of cancer research and therapeutics*, vol. 8, n° 2, p. 292.

- Sampaio, Adriana, Sylvain Bouix, Nuno Sousa, Cristiana Vasconcelos, Montse Fernández, Martha E. Shenton et Óscar F. Gonçalves. 2013. « Morphometry of corpus callosum in Williams syndrome: shape as an index of neural development ». *Brain Structure and Function*, vol. 218, n° 3, p. 711-720.
- Schuitema, I., S. Deprez, W. Van Hecke, M. Daams, A. Uyttebroeck, S. Sunaert et A. J. Veerman. 2013. « Accelerated aging, decreased white matter integrity, and associated neuropsychological dysfunction 25 years after pediatric lymphoid malignancies ». *Journal of Clinical Oncology*, vol. 31, n° 27, p. 3378-3388.
- Sled, John G. 1997. « A non-parametric method for automatic correction of intensity non-uniformity in MRI data ». *Mémoire de maîtrise en génie biomédical*, Montréal, Université McGill, 89 p.
- Szeliski, Richard. 2011. « Computer Vision: Algorithms and Applications ». London : Springer-Verlag London Limited. 812 p.
- Tajbakhsh, Nima, Jae Y. Shin, Suryakanth R. Gurudu, *et al.* 2016. « Convolutional neural networks for medical image analysis: full training or fine tuning? ». *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 35, n° 5, p. 1299-1312.
- Talairach, Jean et Pierre Tournoux. 1988. « Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging ».
- Tamnes, Christian K., Ylva Østby, Kristine B. Walhovd, Lars T. Westlye, Paulina Due-Tønnessen et Anders M. Fjell. 2010. « Intellectual abilities and white matter microstructure in development: A diffusion tensor imaging study ». *Human Brain Mapping*, vol. 31, n° 10, p. 1609–1625.

- Van Buchem, M. A., J. K. Udupa, J. C. McGowan, Y. Miki, F. H. Heyning, M. P. Boncoeur-Martel et R. I. Grossman. 1997. « Global volumetric estimation of disease burden in multiple sclerosis based on magnetization transfer imaging ». *American journal of neuroradiology*, vol. 18, n° 8, p. 1287-1290.
- Van Buchem, M. A., S. C. Steens, H. A. Vrooman, A. H. Zwinderman, J. C. McGowan, M. Rassek et V. Engelbrecht. 2001. « Global estimation of myelination in the developing brain on the basis of magnetization transfer imaging: a preliminary study ». *American Journal of Neuroradiology*, vol. 22, n° 4, p. 762-766.
- Von der Weid, N., I. Mosimann, A. Hirt, P. Wacker, M. N. Beck, P. Imbach et H. P. Wagner. 2003. « Intellectual outcome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy alone: age-and sex-related differences ». *European Journal of Cancer*, vol. 39, n° 3, p. 359-365.
- Waber, Deborah P., Nancy J. Tarbell, C. M. Kahn, R. D. Gelber et S. E. Sallan. 1992. « The relationship of sex and treatment modality to neuropsychologic outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia ». *Journal of Clinical Oncology*, vol. 10, n° 5, p. 810-817.
- Waber, Deborah P., David K. Urion, Nancy J. Tarbell, C. Niemeyer, R. Gelber et S. E. Sallan, 1990. « Late effects of central nervous system treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood are sex-dependent ». *Developmental Medicine & Child Neurology*, vol. 32, n° 3, p. 238-248.
- Wade, Benjamin, Seavey Cutler, Michael Stockman, Michael Joseph McLaughlin, Armin Raznahan, Francois Lalonde et Jay Norman Giedd. 2013. « Improved corpus callosum area measurements by analysis of adjoining parasagittal slices ». *Psychiatry Research: Neuroimaging*, vol. 211, n° 3, p. 221-225.

- Wang, Y., C. Adamson, W. Yuan, M. Altaye, A. Rajagopal, A. Byars et S. Holland, 2012. « Sex differences in white matter development during adolescence: A DTI study ». *Brain Research*, vol. 1478, p. 1-15.
- Ward, Elizabeth, Carol DeSantis, Anthony Robbins, Betsy Kohler et Ahmedin Jemal. 2014. « Childhood and adolescent cancer statistics ». *CA: a cancer journal for clinicians*, vol. 64, n° 2, p. 83-103.
- Witelson, Sandra F. 1989. « Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum: a postmortem morphological study ». *Brain*, vol. 112, n° 3, p. 799-835.
- Wu Ying, Hongyan Du, Pippa Storey, Christopher Glielmi, Fiona Malone, Shawn Sidharthan, Ann Ragin, Paul S. Tofts et Robert R. Edelman. 2012. « Comprehensive Brain Analysis with Automated High Resolution Magnetization Transfer Measurements ». *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 35, n° 2, p. 309–317.
- Xu, Chenyang et Jerry L. Prince. 2013. « Active contours, deformable models, and gradient vector flow ». En ligne. <<http://iacl.ece.jhu.edu/projects/gvf>>. Johns Hopkins University. Consulté le 24 novembre 2013.
- Xu, Chenyang et Jerry L. Prince. 1998. « Snakes, shapes, and gradient vector flow ». *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 7, n° 3, p. 359-369.

Yamamoto, Akira, Yukio Miki, Souichi Adachi, Mitsunori Kanagaki, Yasutaka Fushimi, Tsutomu Okada, Michihiro Kobayashi, Hidefumi Hiramatsu, Katsutsugu Umeda, Tatsutoshi Nakahata, Mark A. van Buchem et Kaori Togashi. 2006. « Whole brain magnetization transfer histogram analysis of pediatric acute lymphoblastic leukemia patients receiving intrathecal methotrexate therapy ». *European Journal of Radiology*, vol. 57, n° 3, p. 423–427.

Yarnykh, Vasily L. 2007. « Actual flip-angle imaging in the pulsed steady state: a method for rapid three-dimensional mapping of the transmitted radiofrequency field ». *Magnetic resonance in Medicine*, vol. 57, n° 1, p. 192-200.

Yu, Chunshui, Jun Li, Yong Liu, W. Qin, Y. Li, N. Shu et K. Li. 2008. « White matter tract integrity and intelligence in patients with mental retardation and healthy adults ». *Neuroimage*, vol. 40, n° 4, p. 1533-1541.