

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Création d'un Atlas probabiliste des noyaux de l'hypothalamus  
en IRM 7 Teslas**

Présentée et soutenue publiquement le 06 octobre 2021 à 18 h  
au Pôle Formation  
par **Maxime BUGEAUD**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Jean Pierre PRUVO**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Xavier DEMONDION**

**Monsieur le Docteur Marc BARONCINI**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Grégory KUCHCINSKI**

---



# **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises  
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs**



# TABLE DES MATIERES

Résumé.....	6
Liste des abréviations.....	7
<b>1. Généralités.....</b>	<b>8</b>
<b>1.1. L'hypothalamus dans l'histoire</b>	<b>8</b>
<b>1.2. Embryologie de l'hypothalamus</b>	<b>9</b>
<b>1.2.1. Généralités</b>	<b>9</b>
<b>1.2.2. La formation du diencephale</b>	<b>10</b>
<b>1.2.3. Formation lors des premières semaines de développement</b>	<b>11</b>
▪ 11 <sup>-ème</sup> et 12 <sup>-ème</sup> semaines d'aménorrhée	11
▪ 13 <sup>-ème</sup> à 16 <sup>-ème</sup> semaines d'aménorrhée	12
▪ 17 <sup>-ème</sup> à 19 <sup>-ème</sup> semaines d'aménorrhée	12
<b>2. L'Anatomie et radio-anatomie de la région hypothalamique...</b>	<b>14</b>
<b>2.1. Le Troisième ventricule</b>	<b>14</b>
<b>2.2. La commissure antérieure</b>	<b>16</b>
<b>2.3. Les fornix</b>	<b>17</b>
<b>2.4. Le chiasma optique</b>	<b>18</b>
<b>2.5. L'hypothalamus</b>	<b>18</b>
<b>3. Physiologie et pathologie de l'hypothalamus.....</b>	<b>23</b>
<b>3.1. Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire</b>	<b>23</b>
<b>3.2. Exemples de pathologie hypothalamique</b>	<b>24</b>
<b>4. IRM.....</b>	<b>25</b>
<b>4.1. Généralités</b>	<b>25</b>
<b>4.2. Principes physiques</b>	<b>26</b>
4.2.1. Une imagerie protonique	26
4.2.2. Une imagerie vectorielle	28
4.2.3. Le principe de relaxation T1	30
4.2.4. Le principe de relaxation T2	31
4.2.5. Le contraste en T1 et T2 en densité protonique	32
<b>4.3. L'IRM 7 Teslas</b>	<b>34</b>
4.3.1. Approche clinique de l'IRM 7 T	34
4.3.2. Une imagerie imparfaite	35
4.3.3. Autorisation et sécurité d'emploi	35
4.3.4. Effets secondaires	36
<b>5. Article scientifique.....</b>	<b>38</b>
<b>5.1. Introduction</b>	<b>38</b>
<b>5.2. Méthode</b>	<b>39</b>
▪ Population	39
▪ Acquisitions IRM	39
▪ Pré-traitement des images	40
▪ Segmentation de l'hypothalamus	40
▪ Création d'un atlas probabiliste	50
▪ Analyse de la fiabilité des données	51
<b>5.3. Résultats</b>	<b>52</b>
<b>5.4. Discussion</b>	<b>64</b>
▪ Résultats	64
▪ Discussion avec les données de la littérature	65
▪ Forces et limites	67
▪ Perspective	69
<b>5.5. Conclusion</b>	<b>69</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>70</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>72</b>

## **RESUME**

**Objectif** : L'objectif de ce travail était de réaliser un atlas probabiliste des noyaux de l'hypothalamus en IRM à 7 Teslas.

**Méthode** : Nous avons sélectionné 15 structures appartenant à l'hypothalamus ou ayant des relations anatomiques proches. Nous décrivons la méthode de segmentation de ces structures sur 15 IRM 7 Teslas en pondération T1 appartenant à la cohorte PRIOTAB. Un cerveau moyen a été créé à partir de ces IRM. 5 IRM ont été segmentées par un opérateur expérimenté afin d'étudier la reproductibilité de la segmentation en étudiant le pourcentage de chevauchement de la segmentation pour chaque structure.

**Résultats** : Un atlas probabiliste des noyaux de l'hypothalamus en IRM 7 T a pu être créé. Nous avons aussi pu établir une carte probabiliste pour chaque structure segmentée. Nous présentons les coordonnées dans l'espace du MNI (Montreal Neurological Institute) pour ces dernières.

Une comparaison de la segmentation, via des pourcentages de chevauchement moyen, a permis d'obtenir des données partielles sur la reproductibilité de la méthode de segmentation. Six structures appartenant à l'hypothalamus ont un overlap moyen de plus de 25%. Les plus petites structures ont un overlap moyen inférieur, proche des 15%.

**Conclusion** : Nous avons donc pu créer un atlas des noyaux de l'hypothalamus en IRM 7 Teslas, point de départ de la création d'un logiciel d'intelligence artificielle de segmentation automatique. Il apportera une aide précieuse en santé mentale, notamment dans l'étude des troubles alimentaires, ou en endocrinologie. Il nécessitera une augmentation du nombre d'IRM segmentées ainsi qu'un nombre plus important d'opérateurs.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ACTH : Hormone corticotrope hypophysaire

ADH : Hormone anti-diurétique

GAP43 : Growth associated protein 43

GH : Hormone de croissance

GnRH : Gonadolibérine

IMNT1 : Intensité moyenne normalisée en pondération T1

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRM 1,5 T : Imagerie par résonance magnétique à 1,5 teslas

IRM 3 T : Imagerie par résonance magnétique à 3 teslas

IRM 7 T : Imagerie par résonance magnétique à 7 teslas

1,5 T : 1,5 teslas

3 T : 3 teslas

7 T : 7 teslas

L : Left

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LH : Hormone lutéinisante

OE : Opérateur expérimenté

OP : opérateur principal

R : Right

SA : Semaine d'aménorrhée

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

SPW : Syndrome de Prader-Willi

TE : Temps d'écho

TR : Temps de répétition

TSH : Hormone thyroïdienne

## **1. Généralités**

### **1.1. L'hypothalamus dans l'histoire**

La connaissance de l'hypophyse remonte au moins à GALIEN (aux alentours de 150 après Jésus Christ), qui la considérait comme une des sources du phlegme (ou pituite), qui était une des quatre humeurs essentielles. Martin RATHKE, qui a donné son nom aux lésions kystiques bénignes de la région sellaire, a décrit en 1838 son embryologie. Puis dans les années 1950, c'est LI qui séquence de l'ACTH bovine et ovine, alors que BELL séquence l'ACTH porcine (1).

L'étude et la compréhension de l'hypothalamus ont été tardives par rapport à d'autres systèmes du corps humain. L'hypothalamus (du grec : *ὑπό*, *hypo* = dessous et *θάλαμος*, *thálamos* = chambre, cavité) est une structure du système nerveux central, qui est constitué de plusieurs noyaux.

C'est en 1742 que la connexion vasculaire entre l'hypothalamus et l'hypophyse est décrite pour la première fois par LIEUTAUD.

Parallèlement à ces travaux, les anatomistes, notamment VON BAER en 1828, décrivent l'encéphale en cinq vésicules cérébrales. En s'appuyant sur ces travaux, HIS subdivise la deuxième de ces vésicules en trois régions : l'épithalamus, le thalamus et l'hypothalamus, qui se superposent les unes par rapport aux autres. Ainsi, l'hypothalamus est situé en dessous du thalamus, comme son nom l'indique, et est séparé de ce dernier par le sillon hypothalamique, dit aussi de Monro (2).

Cette nomenclature sera acceptée par la société anatomique Allemande (Anatomische Gesellschaft) et ces termes figureront dans *Baseler Nomina Anatomica* en 1985.

Les travaux en physiologie se poursuivent et le lien entre hypothalamus et hypophyse se précise. En effet en 1935, Ranson établit le lien neuronal entre l'hypothalamus et

l'hypophyse, avec notamment la preuve que l'hormone antidiurétique est fabriquée dans les noyaux supra-optiques de l'hypothalamus et que l'interruption de l'axe hypothalamo-hypophysaire cause un diabète insipide. HARRIS détermine que l'hypophyse postérieure est sous contrôle neuronal alors que l'hypophyse antérieure est sous contrôle humoral provenant de l'hypothalamus (1).

Aujourd'hui, l'hypothalamus fait l'objet de nombreux travaux, en particulier en endocrinologie avec l'étude du syndrome des ovaires polykystiques par exemple (3). Plus récemment, l'hypothalamus est étudié dans le cadre du syndrome de Prader-Willi (4).

## **1.2. Embryologie de l'hypothalamus**

### **1.2.1. Généralités**

L'hypothalamus intègre des processus physiologiques essentiels à la survie dès les phases embryonnaires. Agissant à l'interface entre système endocrinien et autonome, il régule un large éventail de processus, notamment la pression sanguine, les réponses thermorégulatrices, ou encore l'expression des comportements sexuels.

Les étiologies des dysfonctionnements hypothalamiques chez les prématurés et les enfants nés à terme sont nombreuses : anomalies congénitales, hémorragie intraventriculaire, méningite bactérienne ou à d'autres germes, tumeurs, et l'ictère nucléaire (5).

Ces dysfonctionnements peuvent avoir de nombreux signes et symptômes et peuvent inclure des anomalies sexuelles (hypogonadisme), un diabète insipide, une thermodysrégulation ou bien des troubles sphinctériens.

De plus, des travaux suggèrent que des événements pouvant affecter la vie fœtale ont des conséquences sur l'obésité (6).

Il est fondamental pour l'enfant à naître d'avoir un hypothalamus fonctionnel. En effet, les cellules neurosécrétrices du noyau supra optique et du noyau paraventriculaire se projettent vers la neurohypophyse où elles libèrent de la vasopressine et de l'ocytocine qui vont jouer un rôle essentiel dans le processus de naissance. En effet, l'ocytocine peut

déclencher ou accélérer le processus de naissance (7).

On peut également citer le rôle essentiel des neurones de la zone latérale de l'hypothalamus, qui sont générés très tôt dans la gestation et qui sont associés à l'éveil, et aux réponses autonomes dans l'alimentation et le sommeil (8).

### **1.2.2. La formation du diencephale**

A partir de la troisième semaine de développement se forme le tube neural.

La partie la plus céphalique du tube neural va donner à la quatrième semaine de développement les vésicules cérébrales primitives. La partie caudale sera de moindre calibre et donnera l'origine de la moelle spinale.

Les vésicules cérébrales primitives sont trois zones dilatées à la partie céphalique du tube neural : le cerveau antérieur (le prosencéphale), le cerveau moyen (le mésencéphale) et le cerveau postérieur (le rhombencéphale).

Aux alentours de cinquième semaine de développement, les vésicules cérébrales primitives donnent des vésicules cérébrales primitives secondaires, avec le prosencéphale (qui va se diviser en télencéphale) et le diencephale. Le rhombencéphale donne le métencéphale et le myélencéphale. Le diencephale va très rapidement se retrouver entouré de deux vésicules télencéphaliques provenant du télencéphale.

A la fin de la cinquième semaine de développement, 5 structures coexistent donc : le télencéphale, le diencephale, le mésencéphale, le métencéphale et le myélencéphale.

C'est le diencephale qui va donner naissance à l'hypothalamus et c'est à cette structure que nous allons nous intéresser. L'hypophyse quant à elle est très liée fonctionnellement à l'hypothalamus, et se développe en même temps que lui mais de façon indépendante.

Grâce à des modèles expérimentaux in vivo, notamment sur les rats, et des études immunohistochimiques nous pouvons étudier l'embryogénèse de l'hypothalamus et de ses noyaux.

### **1.2.3. La formation lors des premières semaines de développement**

#### **▪ 11-ème et 12 -ème semaines d'aménorrhée**

Entre la 11<sup>-ème</sup> et 12<sup>-ème</sup> semaine d'aménorrhée, la limite dorsale de l'hypothalamus est bien définie grâce à un sillon hypothalamique dorsal. Les limites de la zone hypothalamique latérale ont pu être dessinées en étude immunohistochimique en observant la protéine GAP43 ; l'hypothalamus latéral exprimant largement cette protéine. L'hypothalamus postérieur est en position médiale par rapport à la zone latérale et est séparé de celle-ci par un tractus mamillo-thalamique proéminent, déjà visible à cet âge. Le noyau supra-optique est déjà individualisable à ce moment-là, il est peu cellulaire, et est identifiable grâce à l'immunoréactivité à la neurophysine qui est une hormone agissant le long du tractus hypothalamo-hypophysaire.

Le noyau dorso-médial est déjà bien défini, de forme ovale, et bordant le neuroépithélium du troisième ventricule. Grâce à la coloration de Nissl, il est divisé en deux parties : un groupe compact de cellules dans sa partie latérale et un groupe de cellules dispersées dans sa partie médiane. La partie médiane abrite le noyau préoptique médian, qui est individualisable dès le premier trimestre.

### ▪ 13-ème à 16-ème semaines d'aménorrhée

Entre la 13<sup>-ème</sup> et la 16<sup>-ème</sup> semaine d'aménorrhée, l'immunoréactivité de la protéine GAP43 est positive dans les cellules du fornix, alors que cette structure est visible dans l'hypothalamus latéral dès la 13<sup>-ème</sup> semaine d'aménorrhée. Il existe donc une véritable maturation sur le plan moléculaire. On peut aussi citer l'exemple de la paralbumine, protéine proche de l'albumine qui fixe le calcium, très présente dans les semaines précédentes et qui voit son taux baisser significativement à la 14<sup>-ème</sup> semaine d'aménorrhée. La maturation est aussi anatomique. A 12 semaines d'aménorrhées, le fornix est profondément encastré dans l'hypothalamus latéral et se déplace médialement et rostralement progressivement au cours de la gestation pour se positionner en dessous du splénium du corps calleux.

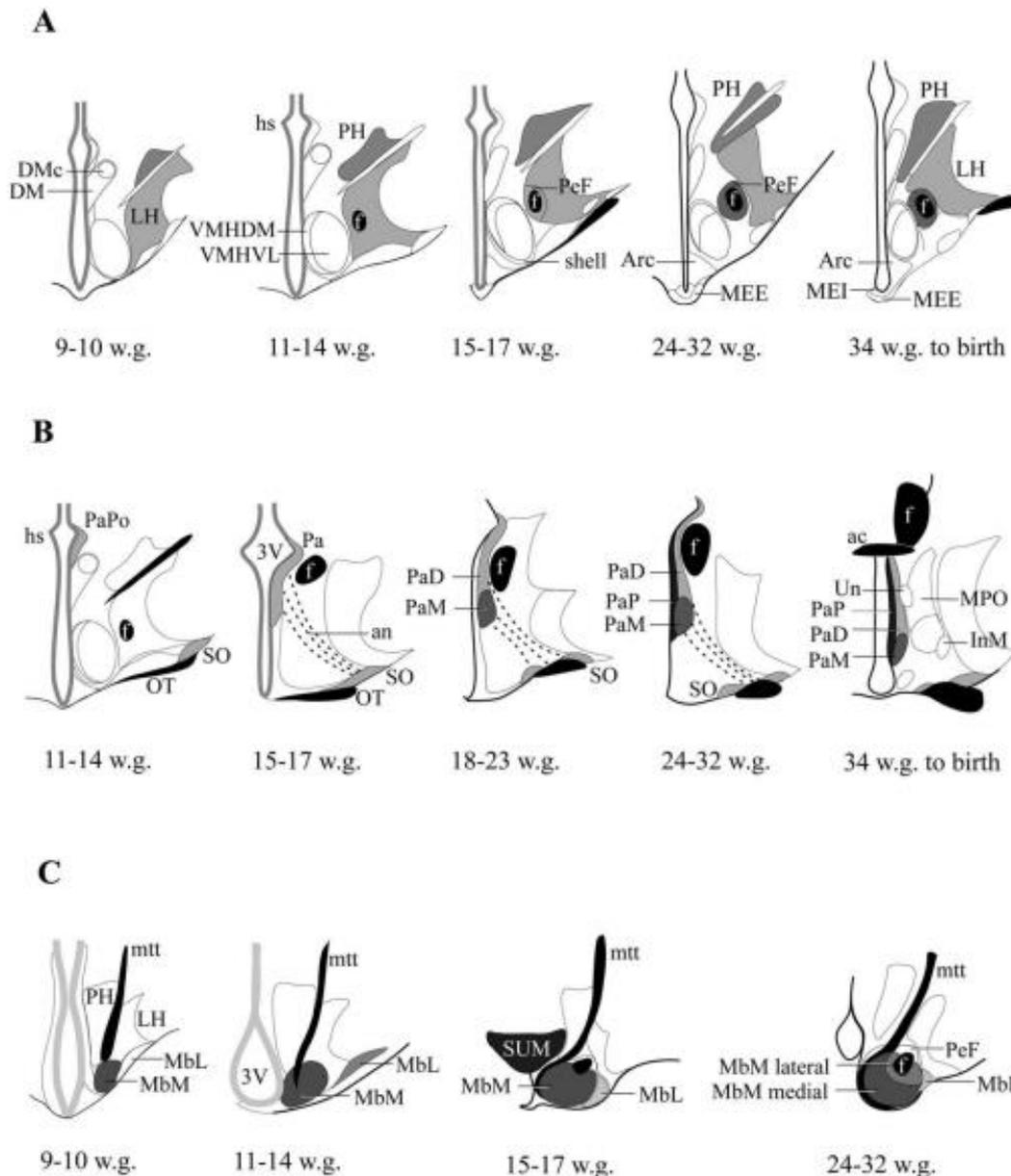
### ▪ 17-ème à 19-ème semaines d'aménorrhée

C'est vers la 17<sup>-ème</sup> ou 19<sup>-ème</sup> semaine d'aménorrhée que le noyau tubéral latéral peut être individualisé. C'est l'absence d'immunoréactivité, notamment celle de la protéine calrétinine, qui permet d'identifier cette structure au sein de la zone latérale de l'hypothalamus. La maturation du fornix continue, avec l'apparition de l'immunoréactivité à 1,3-Fucosyl-N-acetyl-lactosamine épitope (FAL), avec un fornix restant dans l'hypothalamus latéral à ce stade.

Le corps mamillaire est lui composé de deux parties : un corps mamillaire médian plus grand et sphérique et un plus petit latéral en forme de rein. En position dorsale des corps mamillaires, la coloration à la substance Nissl permet de mettre en évidence le noyau supramamillaire, en forme de triangle. Le noyau supra mamillaire est donc aisément discernable chez le fœtus, alors qu'il est indiscernable à l'âge adulte (8).

Le noyau para-ventriculaire s'étend en avant et vers le haut et vient au contact du troisième ventricule.

Nous avons donc pu voir que certains noyaux se mettent très tôt en place, certains sont discernables d'un point de vue microscopique avec de simples colorations (de Nissl par exemple), alors que d'autres nécessitent l'utilisation de l'immunohistochimie afin de les visualiser ou de les délimiter (**cf. figure 1**).



**Figure 1** : Organisation des principaux groupes de cellules de l'hypothalamus en développement de la 11<sup>ème</sup> semaine de grossesse à la 32<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Hypothalamus est représenté en cranial à gauche vers le caudal à droite, à chaque stade de développement, noyaux paraventriculaire et supraoptiques (A) ; zone hypothalamique latérale (B), région mamillaire (C).

Diagramme non à l'échelle (8).

## **2. L'Anatomie et radio-anatomie de la région hypothalamique**

L'hypothalamus est une petite structure du diencephale, profonde, dont les limites sont parfois difficilement identifiables. Ainsi, on se servira de structures aux alentours facilement reconnaissables pour délimiter l'hypothalamus. Le troisième ventricule est très utile de ce point de vue-là. Mais on peut aussi se servir de faisceaux de la substance blanche, et notamment de la commissure antérieure, des fornix et du chiasma optique. Nous allons décrire ces structures et leurs relations anatomiques avec l'hypothalamus, puis nous détaillerons l'hypothalamus ainsi que ses différents noyaux.

### **2.1. Le Troisième ventricule**

Le troisième ventricule est une cavité étroite, en forme d'entonnoir, uniloculaire, située sur la ligne médiane. Il se trouve entre les deux thalami, et globalement au centre de la tête (9). Il est le ventricule du diencephale.

Le troisième ventricule communique avec les autres ventricules, notamment avec le quatrième ventricule via l'aqueduc de Sylvius en bas. Les forams interventriculaires (ou trous de Monro) mettent en communication le troisième ventricule et les ventricules latéraux.

La paroi antérieure du troisième ventricule est constituée de cranial en caudal, des colonnes du fornix, des trous de Monro, de la commissure antérieure, de la lame terminale et du chiasme optique (10). Les colonnes du fornix constituent ensuite les parois latérales du troisième ventricule pour venir au contact des corps mamillaires qui forment une partie du plancher du troisième ventricule.

Le toit du troisième ventricule est une structure en forme d'arche, qui s'étend du foramen de Monroe en avant jusqu'à la région sus-pinéale en arrière (11). La membrane tectoria et les habénula constituent le toit du troisième ventricule.

Il est parcouru par les veines cérébrales internes et des plexus choroïdes responsables de

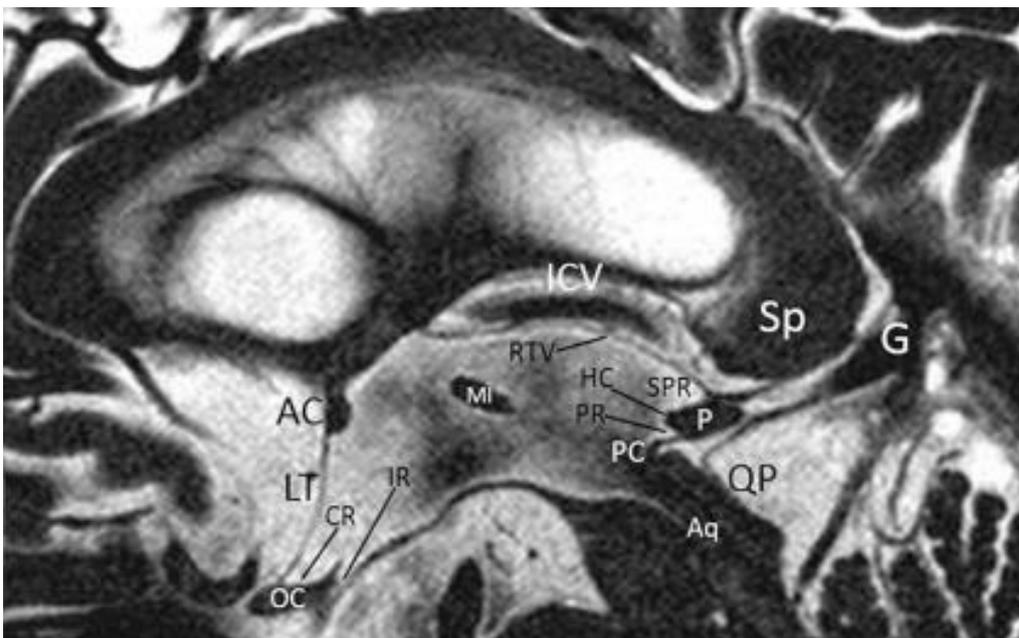
la sécrétion du liquide cérébro-spinal (12).

Les parois latérales du troisième ventricule sont constituées du thalamus, de l'hypothalamus et du sous thalamus.

Le plancher du troisième ventricule présente plusieurs récessus, notamment le récessus optique, le récessus pinéal et le récessus supra-pinéal. Il s'étend de l'orifice de Sylvius au chiasma optique, et contient d'avant en arrière : l'infundibulum, les corps mamillaires, le tuber cinereum (**cf. figure 2**).

Sur les coupes coronales, le troisième ventricule est une fente verticale sur la ligne médiane. Chez environ 75 % des individus, cette fente est interrompue par l'adhérence inter-thalamique qui unit les deux thalamus (13).

Le troisième ventricule est facilement visualisé en IRM 1,5 ou 3 T, et peut servir de repère anatomique en séquence T1 ou T2.



**Figure 2** : IRM en coupe sagittale pondérée T2 centrée sur la ligne médiane, et notamment le troisième ventricule.

AC : commissure antérieure, Aq : Acqueduc de Sylvius, CR : cavité chiasmatisque, G : veine de Galien, HC : commissure habénulaire, VCI : veine cérébrale interne, IR : cavité infundibulaire, LT : lame terminale, P : glande pinéale, PC : commissure postérieure, PR ; récessus pinéal, QP : plaque quadrigémale, RTV: toit du troisième ventricule, SPR : récessus suprapinéal (12).

Le troisième ventricule apparaît en hypersignal, notamment délimité par son toit en haut, et les récessus légendés en antérieur et postérieur.

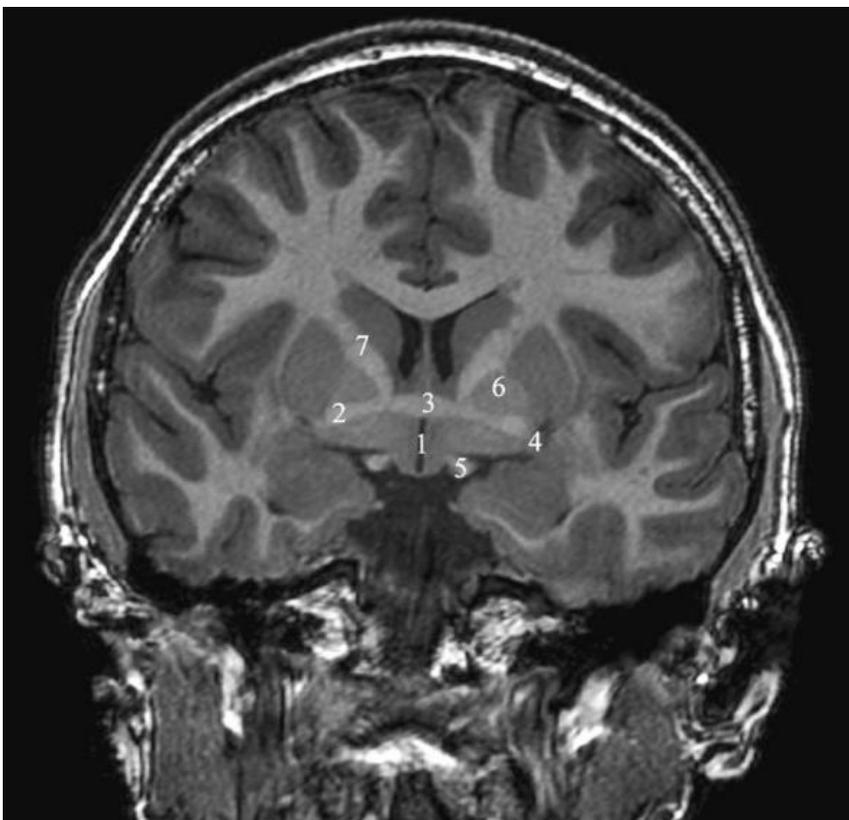
## 2.2. La commissure antérieure

Elle permet de relier anatomiquement et fonctionnellement les deux hémisphères (**cf. figure 3**). C'est donc une structure inter-hémisphérique, située en avant de la paroi antérieure du troisième ventricule. La commissure antérieure est constituée d'un faisceau de matière blanche presque exclusivement entouré de substance grise (14). Il existe donc un fort contraste en imagerie entre la commissure antérieure et les structures adjacentes.

La commissure antérieure est une structure anatomique prépondérante en imagerie en coupe. Elle définit le plan bi-commissural avec la commissure postérieure. Ce plan est utilisé comme plan de référence pour les coupes axiales, IRM ou scanner.

Cette structure est un faisceau d'environ 3,5 millions de fibres nerveuses (15).

Etant de la substance blanche, la commissure antérieure apparaît en hyposignal T2 et en hypersignal T1. Elle est délimitée aisément sur les coupes axiales et coronales, quelle que soit la séquence utilisée.



**Figure 3** : IRM en coupe coronale en pondération T1 centrée sur la commissure antérieure (3)

- 1 : 3eme ventricule ;
- 2 : branche temporale de la commissure antérieure ;
- 4 : lobe temporal ;
- 5 : tractus optique ;
- 6 : putamen ;
- 7 : bras antérieur de la capsule interne (14).

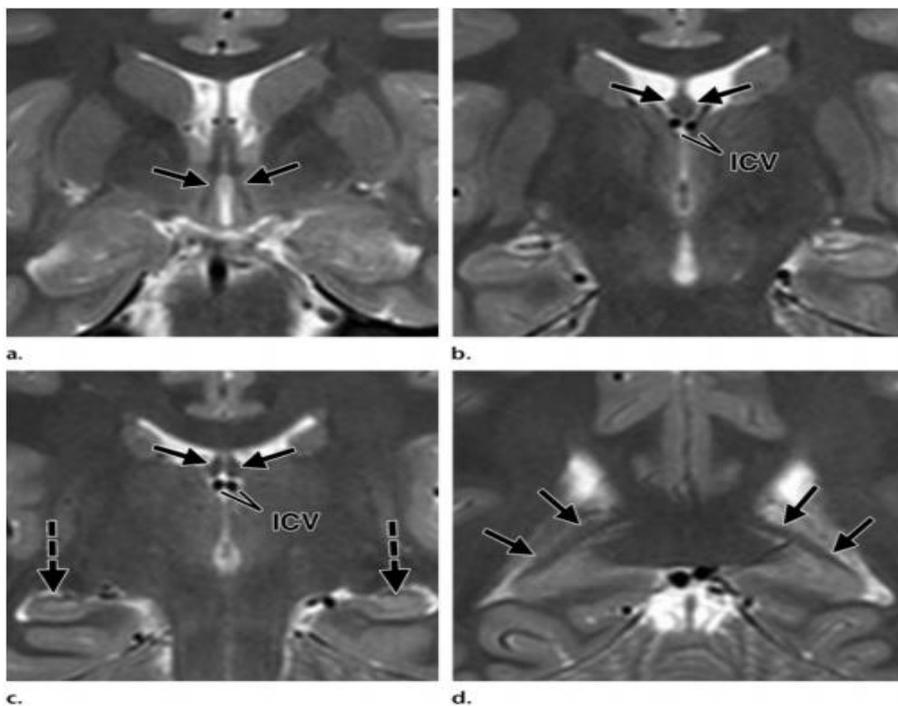
### 2.3. Les fornix

Le fornix est un mince faisceau de substance blanche situé dans la partie mésiale des hémisphères cérébraux (16). Chaque fornix contient approximativement entre 1,2 et 2,7 millions de fibres. Ces dernières sont en position médiale par rapport au plancher de la corne temporale du ventricule latéral.

Le fornix s'étend de l'hippocampe au tubercule mamillaire et est composé de la fimbria, des piliers postérieurs, du crus, du corps et des colonnes du fornix (17).

Au niveau rostral, le corps du fornix se divise en deux colonnes ; une gauche et une droite. Ces colonnes descendent dans la partie basale du cerveau antérieur. Ces colonnes délimitent la paroi médiale du ventricule latéral (**cf. figure 4**).

En regard de la commissure antérieure, les colonnes du fornix se divisent en deux : le fornix pré commissural en avant, et le fornix post commissural avec des fibres qui s'incurvent postérieurement (16). Ces fibres se terminent dans les noyaux septaux pour les fibres pré-commissurales et dans les corps mamillaires pour les fibres post-commissurales.



**Figure 4** : Anatomie du fornix sur une IRM en coupe coronale pondérée en T2  
a : flèches montrent les colonnes antérieures du fornix; b et c : les flèches pleines montrent le corps du fornix; d : les flèches pleines montrent la crura du fornix. ICV : veine cérébrale interne (18).

## 2.4. Le chiasma optique

Le chiasma optique a une forme d'haltère dans le plan coronal, au-dessus de l'os sphénoïde.

Il se situe dans l'espace sous-arachnoïdien de la citerne supra-sellaire, en dessous de l'hypothalamus et en avant de la tige pituitaire.

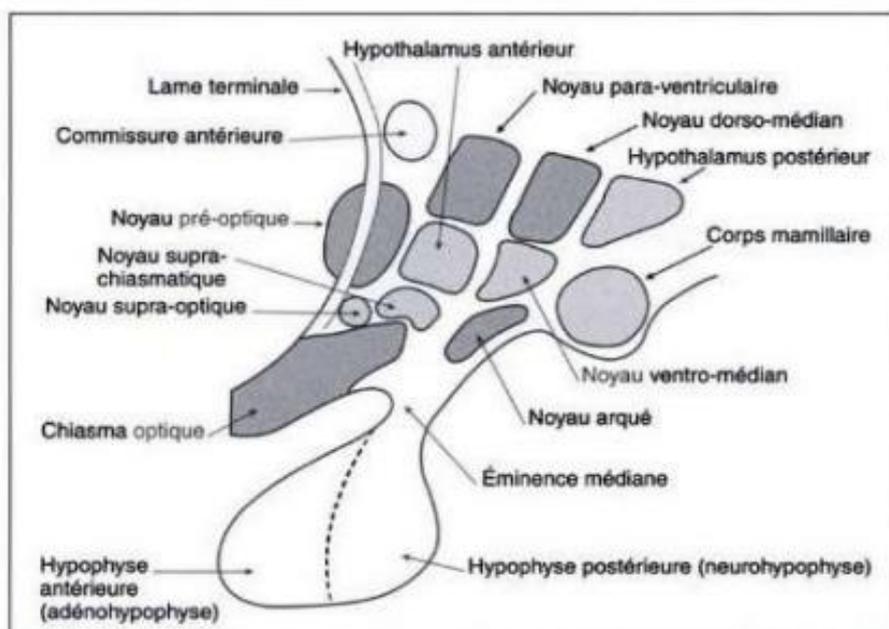
Ces fibres oculaires s'invaginent au contact du troisième ventricule, pour former le récessus supra optique en haut et le récessus infundibulaire en bas (19).

Le chiasma optique entretient des relations étroites avec les artères aux alentours. Il prend place entre les deux artères carotides internes dans leur partie supraclinoïdienne, au-dessus des artères communicantes postérieures (20).

C'est le site de décussation des axones du nerf optique ; le chiasma optique revêt donc une importance fonctionnelle majeure. En effet, les axones des cellules ganglionnaires nasales croisent la ligne centrale et rejoignent les axones des cellules ganglionnaires temporales de l'œil controlatéral (2).

Comme la commissure antérieure, le chiasma optique est facilement identifiable et apparaît en hypersignal T1 et en hyposignal T2.

## 2.5. L'hypothalamus



**Figure 5** : Schéma de l'hypothalamus et de l'hypophyse dans le plan sagittal (22).

Ce petit organe de 2,5 grammes joue un rôle prépondérant (23).

L'hypothalamus se trouve à la base du cerveau, autour du troisième ventricule et appartient à la face ventrale du diencephale.

Latéralement, ses limites sont le tractus optique, la capsule interne, le globus pallidus et l'anse pédonculaire du thalamus. Il est situé sous la commissure antérieure.

L'hypothalamus contient des noyaux extrêmement bien définis et d'autres difficilement discernables (**cf. figure 5**). Des noyaux sont ainsi plus aisément visualisés chez le fœtus que chez l'adulte (24).

L'hypothalamus peut être séparé en plusieurs régions qui sont, d'avant en arrière, la région pré-optique, la région hypothalamique antérieure, la région tubérale et la région mamillaire (13) ; (25) ; (26).

Nous allons détailler chaque noyau des différentes régions suscités (**cf. figure 6**).

La région pré optique est composée de plusieurs noyaux, notamment quatre groupes cellulaires : le noyau péri ventriculaire, le noyau pré optique médial, le noyau pré optique latéral et le noyau sexuel dimorphe.

Le noyau péri ventriculaire est un ensemble de petites cellules, réparties dans une zone étroite sous-jacente aux parties antérieures de la paroi épendymaire du récessus pré-optique. Il est donc au pourtour des parois du troisième ventricule. Le noyau apparaît comme un prolongement antérieur du noyau para ventriculaire. Ses limites latérales sont mal définies (25).

Le noyau pré optique médial est le noyau le plus important de cette région. Il est en situation latérale par rapport au noyau péri ventriculaire.

Le noyau pré optique latéral est constitué de cellules de tailles moyennes (13).

Le noyau sexuel dimorphique est aussi nommé le noyau intermédiaire.

Ce noyau présente des cellules arrondies, révélées grâce à la coloration de Nissl. Ce noyau

est situé entre le noyau supra optique et le noyau péri ventriculaire. Ce noyau, comme son l'indique, présente des différences entre les femmes et les hommes. Ainsi, il est plus grand et contient deux fois plus de cellules chez les hommes (27).

La région hypothalamique antérieure est aussi appelée la région supra optique. Il contient les noyaux paraventriculaires, supra optiques et supra chiasmatiques.

Le noyau paraventriculaire a la forme d'une plaque allongée de cellules, sous l'épendyme du troisième ventricule. Le noyau est immédiatement en arrière du fornix. Son extrémité supérieure s'étend jusqu'au sillon hypothalamique. C'est l'extrémité postérieure de ce noyau qui définit la limite avec la région tubérale.

Le noyau supra optique est un noyau relativement bien limité, et est étroitement associé aux parties postérieures du chiasme optique sur toute sa longueur. Le noyau supra optique est aussi relié au noyau paraventriculaire par des amas de cellules dispersées entre les deux noyaux.

Le noyau supra chiasmatique est un petit noyau qui se situe, comme son nom l'indique, au-dessus du chiasma optique. Il est proche des cellules épendymaires du troisième ventricule. Il vient au contact du noyau paraventriculaire. Ses limites postérieures sont mal définies, et le noyau va se confondre avec les cellules du noyau rétrochiasmatique. Ce noyau n'a pas la même forme selon le sexe, et présente donc un dimorphisme sexuel. Il s'agit d'un petit noyau (0,25 mm<sup>3</sup>) (27).

C'est au niveau de la région tubérale que l'hypothalamus atteint son extension transversale maximale. La région tubérale comprend plusieurs noyaux, notamment le noyau ventromédial, le noyau dorsomédial et le noyau arqué (ou noyau infundibulaire).

Le noyau ventromédial est le plus grand groupe de cellules de la région tubérale. Ces cellules ne sont pas réparties de façon harmonieuse au sein du noyau. En effet, il y a plus de cellules à la périphérie du noyau qu'en son centre (27). Sur des coupes coronales, il est situé entre l'éminence médiane et le tractus optique.

Le noyau dorso médial recouvre les pôles antérieurs et supérieurs du noyau ventromédial, et est donc en position dorsale par rapport à lui. Ses cellules sont plus petites que les cellules du noyau ventromédial. Sa délimitation latérale est difficilement visualisée.

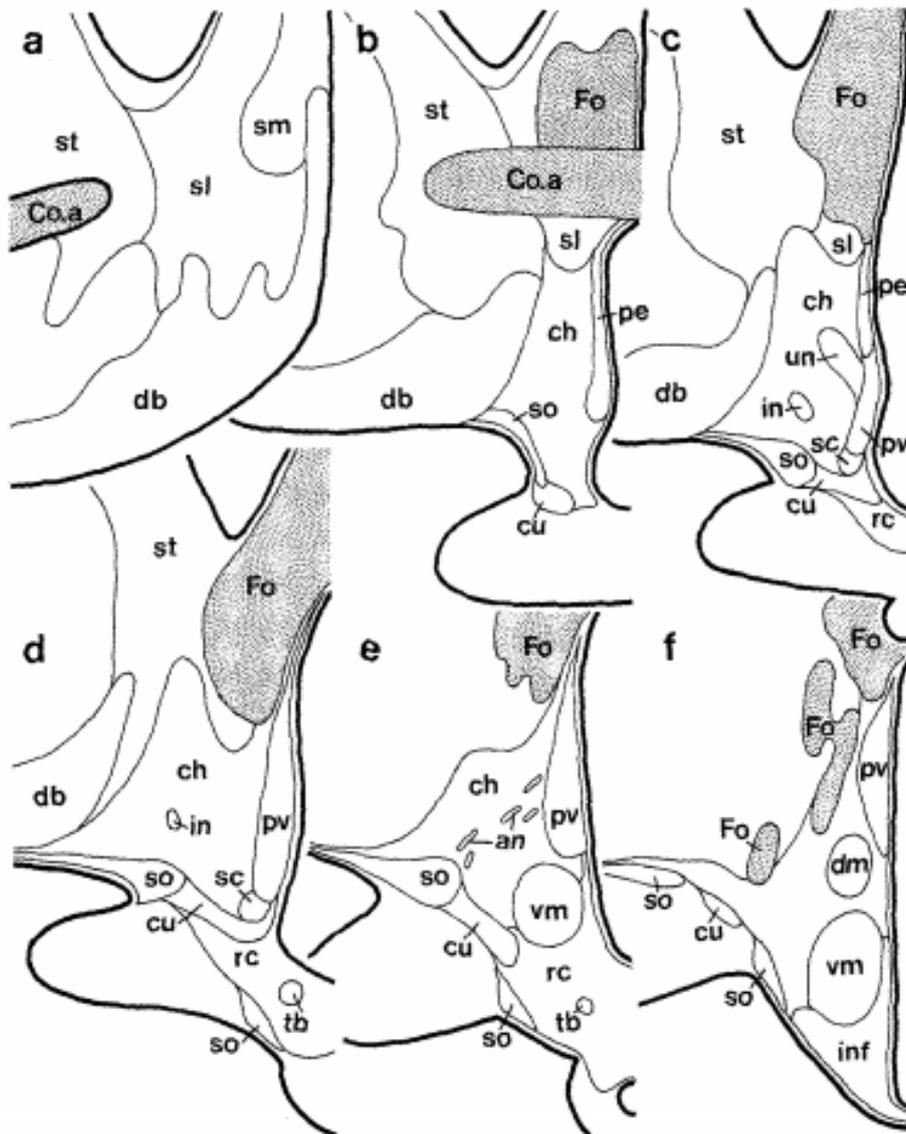
Le noyau arqué entoure l'infundibulum tel un anneau. Son nom vient de la forme arquée (comme un fer à cheval) observée sur les coupes coronales. Ce noyau est situé dans la partie la plus ventrale du troisième ventricule. Là aussi, il est en contact avec les cellules épendymaires du troisième ventricule. Ce noyau ne présente pas de dimorphisme contrairement au noyau supra chiasmatique, mais présente des variations de volume selon le statut hormonal des femmes. En effet, il présente une augmentation de volume de 40 % en période post-ménopausique, avec cependant un nombre de neurones identique (28).

La région mamillaire est composée des corps mamillaires et du noyau hypothalamique postérieur. Les corps mamillaires sont composés de deux noyaux : le noyau mamillaire médial et le noyau mamillaire latéral.

Le noyau mamillaire médial est le noyau le plus volumineux de cette région, composé de cellules relativement petites.

Le noyau mamillaire latéral est nettement plus petit que le noyau précédent, mal délimité.

Le noyau hypothalamique postérieur est en avant de la partie inférieure du tractus mamillothalamique. Il est situé derrière et au-dessus du noyau ventromédial. Il mesure environ 7 mm de haut et 4 mm de long (29).



**Figure 6** : série de schéma de l'hypothalamus de sa partie antérieure (a) à sa partie postérieure. Sections coupées dans le plan transversal par rapport à l'axe intercommissural (25).

Co.a : commissure antérieure ; Fo : fornix ; eu : noyau cunéiforme ; db : noyau de la bande diagonale ; din : noyau dorsomédial ; ia : noyau intermédiaire ; pc : noyau périvericulaire ; p : noyau paraventriculaire ; rc : noyau rétrochiasmatique ; sc : noyau supra chiasmatique ; so : noyau supra optique, un : noyau unciné ; vm : noyau ventro médial.

### **3. Physiologie et pathologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire**

#### **3.1. Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire**

Il est primordial de comprendre le rôle central que joue l'axe hypothalamo-hypophysaire en

tant que régulateur endocrinien. Il intervient dans un très grand nombre de processus physiopathologiques et peut aboutir à des syndromes et pathologies variées, tels que l'anorexie, l'obésité, le syndrome de Prader-Willi (SPW), le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)... Nous développerons succinctement le SPW et le SOPK afin de comprendre le rôle clef de l'hypothalamus, et donc l'intérêt de son étude afin de traiter aux mieux ces différents troubles.

L'hypophyse est sous le contrôle de l'hypothalamus, via deux systèmes différents. L'ADH et l'ocytocine sont des hormones synthétisées par l'hypothalamus qui vont transiter via la tige pituitaire pour atteindre leur lieu de stockage : la post-hypophyse (ou neurohypophyse) (30).

L'adénohypophyse (ou anté-hypophyse) est composée de plusieurs groupes cellulaires qui vont pouvoir synthétiser différentes hormones et agir sur différents systèmes. Citons par exemple la GH, responsable de la croissance du corps et pouvant aboutir à l'acromégalie ou la TSH qui contrôle la sécrétion d'hormone thyroïdienne par la thyroïde (31). L'hypothalamus contrôle la libération des hormones hypophysaires via un réseau sanguin : le système porte artériel.

Cependant, de nombreuses études montrent que les noyaux de l'hypothalamus jouent d'autres rôles. Ainsi, le noyau supra chiasmatique est impliqué dans la régulation des cycles circadiens. Le noyau dorso-médial joue un rôle dans les réponses émotionnelles au stress et dans la libido. Enfin, le noyau arqué influe sur la prise alimentaire et la régulation cardiovasculaire.

Ainsi, l'hypothalamus est impliqué dans un grand nombre de processus physiologiques et donc pathologiques, allant des troubles endocrines aux troubles cognitifs.

### **3.2. Exemples de pathologie hypothalamique**

Le SPW est un trouble neurodéveloppemental touchant indifféremment les enfants de sexe masculin ou féminin.

La prévalence de ce syndrome est estimée à 1 sur 50 000 habitants et l'incidence annuelle est d'environ 1 pour 10 000 à 30 000 naissances (32). Il peut exister plusieurs anomalies pouvant aboutir au SPW. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une délétion ou d'une microdélétion 15q11-q13 (33).

Le phénotype du SPW est vaste. On peut par exemple noter une hypotonie infantile, une mauvaise succion, un retard de croissance, un hypogonadisme ainsi qu'un faciès caractéristique. Il existe aussi des troubles cognitifs et comportementaux avec notamment des crises de colère ou des compulsions. L'hyperphagie et l'obésité qui s'en suivent sont parmi les causes majeures de morbidité et de mortalité (33).

L'hyperphagie chez les patients atteints du SPW est due à une anomalie de l'hypothalamus qui entraîne un manque de la sensation de satiété (32). De plus, ces patients sont capables de traiter les stimuli considérés comme non appétissants mais leur système limbique, en particulier l'hypothalamus, est insensible à ce genre de stimulation, ce qui peut aboutir au syndrome du PICA (34).

Le SOPK est le trouble endocrinien le plus fréquent chez les femmes, avec une incidence mondiale entre 4 et 12 % (35). Le diagnostic s'appuie sur les critères de Rotterdam, à savoir des oligo-anovulations, une hyper androgénie clinique ou/et biochimique ainsi que des ovaires polykystiques en échographie. Cette pathologie est la première cause d'hypofertilité chez les femmes.

Ces dernières, en plus des troubles de l'ovulation, sont exposées à un risque accru de développement cardiovasculaire et métabolique. Ceci en fait un problème de santé publique majeur. L'hormone anté-mullérienne est présente à des taux plus importants chez ces patientes, ce qui augmente la sécrétion de LH/GnRH. Les études récentes suggèrent que cette augmentation de sécrétion est due en partie à une augmentation de l'activité neuronale de l'hypothalamus (3).

## **4. IRM**

### **4.1. Généralités**

Le principe de l'IRM est décrit pour la première fois en 1945 par deux équipes nord-américaines simultanément, celle de BLOCH à Stanford et celle de PURCELL à Harvard. C'est en 1973 que LAUTERBUR réalise les premières images de deux tubes remplis d'eau, et les premières images humaines sont réalisées dès 1976.

Puis MANSFIELD améliore la rapidité d'acquisition grâce à l'échoplanar.

En 1952 BLOC et PURCELL obtiennent le prix Nobel de physique ; il est en de même en 2003 pour LAUTERBUR et MANSFIELD.

Ainsi, c'est dans les années 1980 qu'apparaissent les premières IRM.

L'IRM est une imagerie non irradiante, ayant très peu de contre-indication absolue : corps étranger métallique intra oculaire, clip vasculaire ferro magnétique intra crânien, pace maker ou encore neurostimulateur. A noter que certains pace maker sont maintenant IRM compatibles et peuvent après réglage adéquat être soumis au champ magnétique de l'IRM. En raison de ses nombreuses séquences disponibles, l'IRM s'est développée de façon exponentielle. Tous les appareils du corps humain sont aujourd'hui explorés par imagerie magnétique, avec de nouveaux protocoles d'acquisitions et des machines toujours plus perfectionnées. En pratique clinique, les IRM font aujourd'hui 1,5 T et 3 T principalement. Grâce aux progrès techniques, des IRM avec des champs magnétiques de plus en plus puissant se développent et c'est ainsi qu'en 2017 a été installée la première IRM 7 T pour la pratique clinique à Poitiers. Le déploiement des IRM 7 T sur le territoire français permet d'entrevoir de nouvelles perspectives pour les patients, notamment dans le domaine de la neurologie, de la neurochirurgie ou des malades psychiatriques.

## **4.2. Principes physiques**

### **4.2.1. Une imagerie protonique**

L'organisme humain est constitué de deux tiers de molécules d'eau.

L'IRM est une imagerie du noyau d'hydrogène (constitué d'un seul proton), c'est donc une imagerie protonique.

L'aimant est le cœur du fonctionnement de l'IRM. Il va produire le champ magnétique principal appelé  $B_0$ , qui doit être constant et permanent. Ce champ magnétique a pour unité le Tesla (T).

Le noyau d'hydrogène, premier élément de la classification de Mendeleïev, est constitué d'un proton (chargé positivement) et d'un électron (chargé négativement). Ce proton tourne à une certaine vitesse, c'est donc une charge électrique en mouvement. Cette rotation du proton autour de lui-même est appelée le moment angulaire intrinsèque.

Le moment angulaire cinétique, ou spin, est représenté par un vecteur  $\vec{\mu}$  dont la direction est donnée par le sens de la flèche. Or, chaque charge électrique en mouvement produit un champ magnétique autour d'elle.

Quand ils sont soumis à un champ magnétique, notamment au champ magnétique  $B_0$  de l'IRM, les noyaux d'hydrogène vont s'aligner en prenant deux orientations tout en continuant à tourner à une certaine vitesse

Lorsqu'on place une population de protons au sein de l'IRM, soumis au champ magnétique  $B_0$ , ils vont se répartir en deux populations sensiblement égales : parallèles et antiparallèles. Il existe toutefois une population un peu plus nombreuse de protons dans le sens parallèle. C'est ce faible surnombre de protons en position parallèle qui est à l'origine du vecteur d'aimantation macroscopique  $\vec{M}$ . Ce surnombre est d'environ 4 pour 2 millions de protons à 0,5 T et à température corporelle humaine. Ce nombre de protons peut paraître faible, mais dans 1 cm cube d'eau, la quantité de protons en surnombre est de 134 millions de milliards de protons.

Nous observons donc que plus la densité de protons des tissus sera élevée, plus notre vecteur d'aimantation macroscopique  $\vec{M}$  sera élevé, c'est ce que l'on appelle la densité de protons.

Ainsi, la teneur en eau des différents tissus biologiques permet d'évaluer les différences en densité de protons. Par exemple, la substance grise cérébrale a une densité de protons supérieurs à la substance blanche, mais reste inférieure à celle du liquide cérébro-spinal. Ceci explique que sur les acquisitions IRM en densité de protons la substance grise sera plus blanche que la substance blanche car plus le tissu contient de protons, plus la substance apparaît en hypersignal sur les séquences en imagerie de protons.

#### **4.2.2. Une imagerie vectorielle**

Nous sommes donc dans un système vectoriel avec des coordonnées. Nous pouvons alors définir l'aimantation longitudinale  $\vec{M}_z$ , qui est la projection de  $\vec{M}$  suivant l'axe de  $\vec{B}_0$ .

On définit aussi l'aimantation transversale  $\vec{M}_{xy}$ , qui est dans le plan Oxy, qui est la projection de  $\vec{M}$  dans un plan perpendiculaire à  $\vec{B}_0$ .

Ces protons, une fois placés dans le champ magnétique  $\vec{B}_0$ , vont se mettre à tourner à une certaine vitesse. Cette vitesse est appelée  $\omega_0$ . Cette vitesse peut être calculée grâce à la relation de Larmor  $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$  et c'est ce qu'on appelle le mouvement de précession.

On peut donc conclure que les protons tournent trois fois plus vite dans une IRM 3 T et sept fois plus vite dans une IRM 7 T que dans une IRM 1 T.  $\omega_0$  est égale à 63,8 Mhz à 1,5 T.

A l'équilibre il existe donc seulement une composante longitudinale  $\vec{M}_z$  sans composante  $\vec{M}_{xy}$ . Pour que l'aimantation transversale apparaisse, il faut qu'il y ait une mise en phase des protons.

Nous avons donc vu qu'il y avait des protons en rotation, certains en position parallèle et d'autres en position antiparallèle. Les protons en rotation dans le sens parallèle ont un niveau d'énergie bas, E1. Ceux en rotation dans le sens antiparallèle ont un niveau d'énergie élevé E2. Il y a donc une différence d'énergie entre ces protons, appelés  $\Delta E$ .

Nous allons utiliser un autre champ magnétique tournant  $\vec{B}_1$ . L'énergie apportée par l'onde de radiofréquence  $\vec{B}_1$  va permettre d'égaliser les populations de protons sur les deux niveaux d'énergie E1 et E2, et ainsi  $\vec{M}_z$  s'annule. L'onde de RF  $\vec{B}_1$  fait basculer les protons de basse énergie vers les niveaux de haute énergie, et met aussi en phase les protons.

Ainsi, cette onde de radiofréquence  $\vec{B}_1$  va permettre de basculer dans le plan x0y. Pour cela, une impulsion de radiofréquence (RF) de 90° suffit. Cela aboutit à la disparition de l'aimantation longitudinale et à l'apparition d'une aimantation transversale. Après arrêt de l'impulsion de RF, on assiste au phénomène de relaxation. Il y a une chute de l'aimantation transversale et une repousse de l'aimantation longitudinale.

Ainsi, si on continue d'appliquer l'onde RF, on obtient une inversion progressive de  $\vec{M}_z$ . Pour effectuer une bascule de 180°, il faut appliquer une impulsion RF deux fois plus longtemps que pour une bascule de 90°. Il n'y a donc plus d'aimantation transversale  $\vec{M}_{xy}$ . On obtient une inversion complète avec une composante finale qui équivaut à  $-\vec{M}_z$ .

#### **4.2.3. Le principe de relaxation T1**

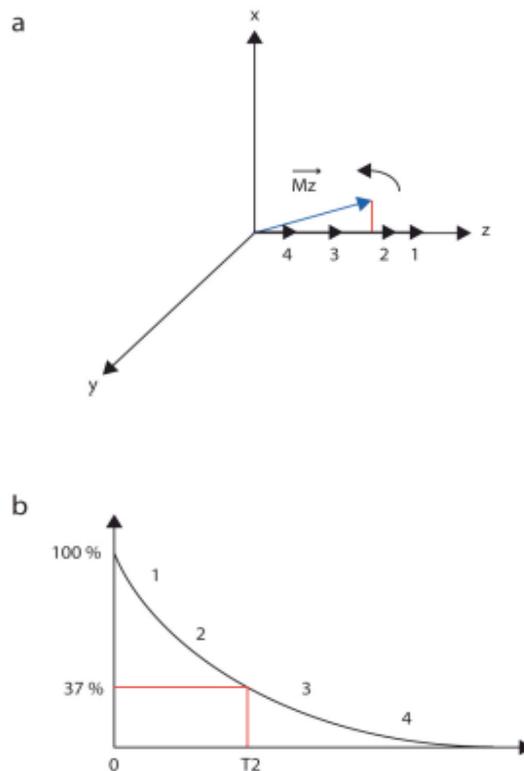
La relaxation est le retour à l'équilibre après l'impulsion RF.

Le T1 est un temps, exprimé en millisecondes, correspondant à la repousse de  $\vec{M_z}$ . C'est le temps mis par  $\rightarrow M_z$  pour atteindre 63% de sa valeur initiale. La repousse de  $\vec{M_z}$  est une exponentielle croissante (**cf. figure 7**). C'est la relaxation longitudinale.

L'ordre de grandeur pour le T1 des tissus biologiques est d'environ 500 à 1000 ms, ceci dépendant de la structure moléculaire, mais aussi de l'état solide ou liquide de la matière, et enfin de la puissance de la machine IRM (plus court en 1,5 T qu'en 3 T).

Par exemple, la graisse a un T1 de 260 ms en IRM 1,5 T contre 3000 ms pour le liquide céphalo rachidien (LCR) ou 920 ms pour la substance grise. Ceci explique que l'imagerie cérébrale en T1 est dite "anatomique" car la substance grise ayant un temps de relaxation plus rapide que la substance blanche, elle apparaît en hyposignal par rapport à cette dernière. Le LCR, ayant un temps de relaxation très élevé, apparaîtra en hyposignal.

Les tissus ne vont pas repousser  $\vec{M_z}$  à la même vitesse, ce qui va permettre la caractérisation tissulaire. Certains tissus vont avoir un T1 long, ce qui correspond à un temps de repousse (ou de relaxation)  $\vec{M_z}$  allongé, toujours exprimé en millisecondes.



**Figure 7** : Repousse de l'aimantation en rapport avec la relaxation longitudinale T1 (a) ; courbe d'augmentation de la valeur de l'aimantation en fonction du temps, après une impulsion de 90°.

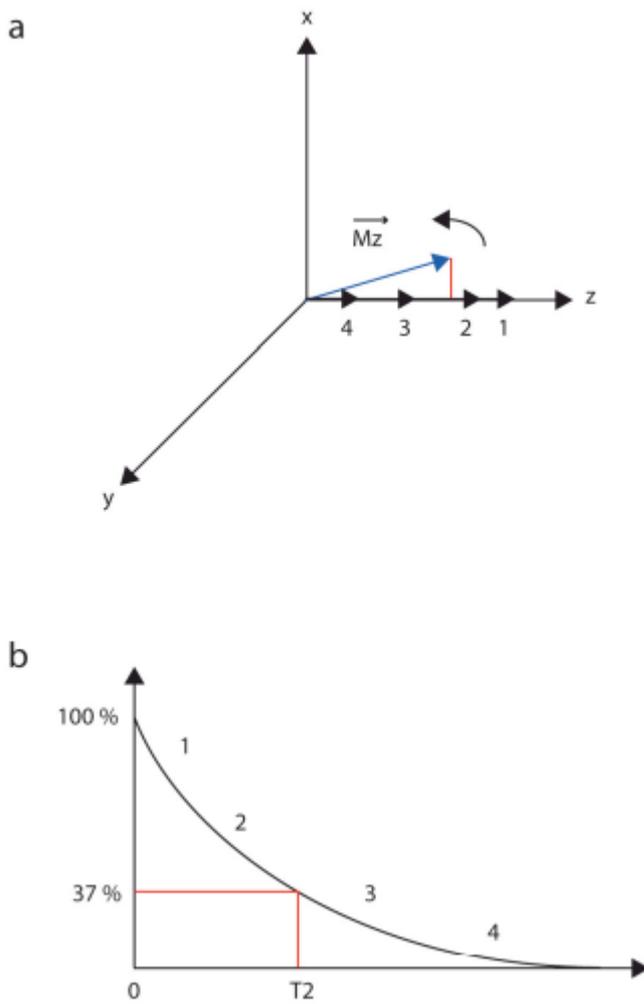
#### 4.2.4. Le principe de la relaxation T2

Le T2 est le temps, toujours en ms, correspondant à la décroissance de  $\vec{M}_{xy}$ . C'est donc le temps mis par  $\vec{M}_{xy}$  pour atteindre 37 % de sa valeur initiale. Autrement dit, c'est le temps mis par  $\vec{M}_{xy}$  pour perdre 63% de sa valeur (**cf. figure 8**). C'est la relaxation transversale. La décroissance de  $\vec{M}_{xy}$  est une exponentielle décroissante.

Ceci explique les différences de contraste entre l'imagerie T1 et T2. Ce qui est en hyposignal T1 va apparaître en hypersignal T2 à cause des différents temps de relaxation.

L'ordre de grandeur pour le T2 des tissus biologiques est d'environ 50 à 100 ms. Là aussi, le T2 varie avec la structure moléculaire des tissus, l'état solide ou liquide de la matière et la puissance du champ magnétique. Par exemple, le T2 du LCR est de 200 ms et de 85 ms pour la graisse dans une IRM 1,5 T et à température corporelle. Un T2 court apparaîtra en hyposignal. À l'inverse, un T2 long apparaîtra en hypersignal.

Les T2 des tissus sont environ dix fois plus courts que les T1.



**Figure 8 :** Relaxation transversale T2 (a). Décroissance de la valeur de la composante transversale en fonction du temps, après une impulsion de  $90^\circ$ .

#### **4.2.5. Le contraste en T1 et T2 en densité protonique**

Le temps de répétition (TR) est l'intervalle de temps entre deux excitations. Le temps d'écho (TE) est l'intervalle de temps entre l'excitation et la survenue du signal en IRM.

Une séquence IRM peut donc être caractérisée par son TE et par son TR, qui sont ajustés pour obtenir une image avec un contraste en T1 ou un contraste en T2.

Ainsi, c'est le temps de répétition qui va conditionner le contraste en T1, c'est-à-dire la pondération en T1 d'une séquence. Plus le temps de répétition sera court, et plus l'image sera pondérée en T2.

A l'inverse, c'est le TE qui conditionne le contraste en T2, et donc la pondération T2 d'une séquence. Ainsi, plus le TE sera long, et plus la séquence sera pondérée en T2.

### **4.3. L'IRM 7 teslas**

L'imagerie par IRM 7 T représente une fabuleuse avancée avec de nombreuses possibilités pour améliorer la résolution spatiale et la résolution en contraste des images. Il existait en 2020 plus de 80 IRM 7 T déployées à travers le monde pour l'imagerie diagnostique clinique (36).

#### **4.3.1. Approche clinique de l'IRM 7 T**

Grâce à son excellent rapport signal/bruit et contraste/bruit, plus élevé que les IRM à champs magnétiques plus faible, l'IRM 7 T permet des acquisitions d'images de haute résolution et riches en contraste.

Ainsi, dans certaines pathologies, il est possible d'obtenir des informations pathologiques mais aussi physiologiques supplémentaires.

Il existe plusieurs pathologies cérébrales pouvant être étudiées grâce à l'IRM 7 T, notamment la sclérose en plaque avec l'analyse de plaques corticales et une meilleure détection des lésions (37) ; (38). Il a ainsi été mis en place une classification IRM des lésions en relation avec les lésions retrouvées en anatomopathologie (39) ; (40).

Les champs d'applications en neuroradiologie sont extrêmement larges, avec par exemple la mise en évidence de la diminution des artères lenticulaires chez les patients hypertendus (41). Les pathologies neuro-dégénératives bénéficient aussi de cette avancée technique, avec des études de quantification du fer et leur corrélation à la gravité des déficits cognitifs dans la maladie d'Alzheimer (42) ; (43) ; (44).

La résolution spatiale et en contraste de l'IRM 7 T est très utile pour l'étude des épilepsies. En effet, l'IRM 7 T peut détecter des lésions subtiles non visualisées en IRM 3 T. L'IRM 7 T permet donc de détecter des anomalies chez près de 50% des patients ayant une IRM 3 T normales, notamment des dysplasies corticales focales (45). Ceci aboutit à une prise en charge chirurgicale adaptée chez ces patients suivis pour épilepsie pharmaco-résistante (46).

### **4.3.2. Une imagerie imparfaite**

Il reste encore un certain nombre de défis en IRM 7 T, particulièrement concernant les séquences disponibles en routine clinique.

En effet, les séquences 3D FLAIR et 3D T2 sont intrinsèquement plus sensibles à l'inhomogénéité du champ magnétique B1. De plus, ces séquences se heurtent aux limites de débit d'absorption spécifique (DAS) en raison du temps de relaxation T1 prolongé par rapport à celui de l'IRM 3T (47). De plus, les lobes temporaux sont difficilement analysables sur les séquences FLAIR, notamment sur les séquences à angle de bascule variable (48).

### **4.3.3. Autorisation et sécurité d'emploi**

À la suite de nombreuses études, la commission électrotechnique internationale (CEI) en 2015 a modifié la norme 60601-2-33 ce qui a permis l'utilisation des IRM allant jusqu'à 8 T. Cette modification fait suite à la déclaration de 2003 de la Food and Drug Administration (FDA) qui stipulait que l'IRM avec un champ magnétique inférieur ou égal à 8 T constituait un risque non significatif pour les adultes, les enfants, et les nourrissons d'au moins un mois. C'est ainsi qu'en 2017, la première IRM 7 T a reçu une autorisation réglementaire aux Etats-Unis.

Néanmoins, la puissance élevée de ce champ magnétique peut entraîner des problèmes de sécurité et des risques accrus d'incidents indéfrisables (36).

Ainsi, pour parer à d'éventuels problèmes, toute imagerie 7 T nécessite une supervision médicale, conformément à la norme IEC 60601-2-23 puisque le BO est supérieur à 4 T.

Pour répondre à ces préoccupations et garantir une sécurité d'emploi maximale pour nos patients, un groupe de travail international (International Society for Magnetic Resonance in Medicine – ISMRM) a été formé. L'objectif principal est de fournir des informations théoriques mais aussi pratiques aux physiciens, aux radiologues et aux manipulateurs en radiologies.

L'IRM 7 T dégage un plus grand volume d'hélium gazeux lors de son extinction en urgence que les IRM à champ magnétique moins élevé. De ce fait, le champ magnétique mettra plus de temps pour atteindre zéro.

La table ne peut être désolidarisée de l'aimant sur certaines machines IRM 7 T, il faut donc prévoir une planche de glissement et un brancard amagnétique pour transférer le patient hors de la pièce en cas d'urgence.

#### **4.3.4. Effets secondaires**

Il n'existe pas à ce jour de preuve scientifique suggérant un bio-effet à long terme chez l'homme à la suite d'une exposition à des champs magnétiques de 7 T (49).

Les forces magnétiques ne sont pas suffisantes à 7 T pour provoquer la séparation des globules rouges du plasma par exemple. Néanmoins, la force de Lorentz est suffisante pour provoquer une séparation des charges des ions chargés positivement et négativement qui se déplacent dans le sang. La force de Lorentz étant la force subie par une particule chargée dans un champ électromagnétique. Ceci peut aboutir à des modifications de l'ECG, notamment un élargissement de l'onde T, ce qui rend le gating ECG ou la surveillance cardiaque au cours de l'examen plus difficile.

La force de Lorentz engendrée par le champ magnétique de l'IRM 7 T sur les courants ioniques de l'endolymphe de l'oreille interne peut entraîner l'activation du système vestibulaire. Le patient décrit des sensations de vertiges ou d'étourdissements.

Ceci peut aller jusqu'à des épisodes de nausées (50). Ces effets transitoires peuvent persister jusqu'à cinq minutes après la sortie de l'aimant chez certains patients (51).

Néanmoins, ces effets indésirables modérés sont bien tolérés chez les patients car plus de 90 % des patients ayant bénéficiés d'une IRM 7 T voudrait se soumettre de nouveau à cet examen si nécessaire.

L'IRM 7T est donc une modalité d'imagerie sûre, avec des effets secondaires modérés.

Toutefois, il est important de noter qu'aujourd'hui, il n'existe pas d'étude publiée concernant les femmes enceintes et de l'innocuité d'une imagerie par IRM 7 T chez ces dernières.

L'IRM 7 T est donc une extraordinaire avancée technologique, avec peu d'effets secondaires pour le patient. Elle ouvre la voie à une meilleure connaissance des processus physiopathologiques des maladies neurologiques en particulier. Cependant, certaines séquences ne sont pas encore disponibles en pratique clinique, et certaines régions anatomiques sont plus difficilement analysables en raison d'artéfacts.

Il est donc important d'évaluer cette technologie, notamment pour l'étude de l'hypothalamus qui est une structure de petite taille, nécessitant une résolution spatiale et en contraste importante.

## **5. Article scientifique**

### **5.1. Introduction**

L'hypothalamus est une structure cérébrale faisant partie du diencephale, le long des parois du troisième ventricule.

Il joue un rôle crucial dans la régulation du corps humain, et aucune autre structure cérébrale ne contient autant de groupes de cellules spécialisées. Il est classiquement divisé en quatre régions anatomiques et en une douzaine de noyaux (52).

La région hypothalamique est particulièrement susceptible d'être impliquée dans plusieurs troubles, intervenant notamment dans la perception de la satiété (53), (54), la thermorégulation (55), l'activité cardiovasculaire (56) et la réponse immunitaire (57) ; (58).

L'hypothalamus joue donc un rôle dans un grand nombre de pathologies, telles que la maladie d'Alzheimer (59), la démence fronto-temporale (60), la maladie de Parkinson (61), ou encore l'obésité (62). Ces différents processus pathologiques n'impliquent qu'une partie de ses noyaux ou un sous-ensemble d'entre eux (63) ; (64).

Or, en raison de sa petite taille et de la faible différence de contraste entre les noyaux et les alentours cette structure, ses noyaux sont mal étudiés. En effet, un atlas des noyaux de l'hypothalamus en IRM 1,5 T est disponible, mais certains noyaux n'étaient pas identifiés ou mal délimités (13). Plus récemment, un atlas de l'hypothalamus en IRM 3 T a permis de mieux appréhender cette région (65).

Le déploiement des IRM 7 T a permis une meilleure compréhension de plusieurs processus pathologiques, grâce notamment à une meilleure résolution spatiale.

Ainsi, un algorithme pour la segmentation de l'hypothalamus en IRM 7 T est disponible mais ne s'intéresse qu'aux limites de l'hypothalamus, à ses régions anatomiques mais pas à ses noyaux (66).

Il est donc primordial de pouvoir individualiser ces noyaux pour une meilleure compréhension des différents processus physiopathologiques.

La contribution principale de ce travail est de présenter un atlas des noyaux de l'hypothalamus en IRM 7 T. Ceci est la première étape en vue du développement d'un algorithme d'intelligence artificielle permettant la segmentation automatique des noyaux de l'hypothalamus.

## **5.2. Méthode**

### **Population**

Notre travail a été réalisé dans le cadre d'une collaboration établie entre l'université de Lünd (Suède) et l'équipe du Pr Vincent Prévot (U1172, Equipe " Development Development & Plasticity of the Neuroendocrine Brain"). Nous nous sommes appuyés sur les données de témoins issus de la cohorte PRIOTAB (Investigateur Principal : Christoffer Rahm [chef de service du service de psychiatrie dans l'établissement *Psykiatri Södra Stockholm*, et affilié de recherche au département clinique de neuroscience *KAROLINSKA Institute*]), essai clinique en double aveugle sur les troubles pédophiles. Il y a 55 cas et 55 témoins appariés. Les cas sont des hommes entre 18 et 66 ans se décrivant comme ayant des troubles pédophiles en recherche d'aide. Les témoins sont des sujets du même âge, indemnes de pathologie neurologique ou psychiatrique.

### **Acquisitions IRM**

Les images ont été acquises sur une IRM 7T Philips Achieva (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) de l'université de Lünd (Pr Isabella BJÖRKMAN-BURTSCHEER, Suède) avec 32 canaux de réception.

Les séquences ont été conçues pour couvrir l'ensemble de l'hypothalamus.

Pour chaque sujet, nous disposons d'une acquisition 3D en pondération T1 écho de gradient et d'une acquisition 3D en pondération T2 spin-écho avec les mêmes paramètres entre les différents sujets. Les IRM en pondération T1 avaient les paramètres d'acquisitions suivants : TR de 8 ms, TE de 2,68 ms, un angle de bascule de 7°, taille du voxel : 0,36/0,36/0,35 mm, FOV : 242 mm, avec une épaisseur de coupe 0.35 mm.

Les IRM en pondération T2 avaient les paramètres d'acquisitions suivants : TR de 3500 ms, TE de 60 ms, angle de bascule de 90°, taille du voxel : 0,28/0,25/0,75 mm, FOV : 220 mm, avec une épaisseur de coupe de 0.35 mm.

- **Pré-traitement des images**

Chaque IRM a ensuite été segmentée en se basant sur l'imagerie en pondération T1 via le logiciel Freeview sur le même ordinateur. Les images en pondération T2 étaient recalées sur les images T1 par une co-registation rigide à l'aide du logiciel SPM ; la qualité du recalage était vérifiée visuellement et un ajustement manuel était réalisé si nécessaire. Les IRM en pondération T1 et pondération T2 étaient superposées dans le plan axial, en se servant de repère anatomique identifiable en signal T1 et en signal T2 (commissure antérieure et corps mamillaire).

- **Segmentation de l'hypothalamus**

Les IRM ont été segmentées manuellement par le même opérateur en utilisant la même méthode pour chaque sujet (**cf. annexes 1 et 2**). Chaque structure était identifiée puis segmentée dans le plan coronal. Après chaque segmentation complète de la structure dans le plan coronal, les limites de la structure segmentée étaient lissées et affinées sur les reconstructions dans le plan axial et coronal. Enfin, après la segmentation de l'ensemble des structures, la même opération était réalisée dans le plan axial et sagittal.

La structure était segmentée à droite puis à gauche.

Certains noyaux hypothalamiques n'ont pas été retenus compte tenu de leur petite taille, de leur moindre intérêt dans les processus physiopathologiques selon les données de la littérature.

Ainsi, 15 régions anatomiques d'intérêt ont été identifiées et segmentées (**cf. tableau 1**). Trois d'entre elles ne font pas partie de l'hypothalamus mais jouent un rôle prépondérant en tant que repère anatomique : les fornix, le tractus optique et la commissure antérieure. Une

seule structure était impaire : l'éminence médiane.

Fornix
Tractus optique
Commissure antérieure
Corps mamillaire
Hypothalamus postérieur
Partie postérieure de l'aire hypothalamique latérale
Noyau arqué
Eminence médiane
Noyau supra optique
Noyau para et péri ventriculaire
Noyau pré optique médial
Noyau hypothalamique ventro médial
Noyau hypothalamique dorso médial
Partie tubérale de l'aire hypothalamique latérale
Partie antérieure de l'aire hypothalamique latérale

**Tableau 1** : Liste des 15 structures segmentées.

L'Atlas de Mai, disponible en annexe, a été utilisé comme repère anatomique afin de délimiter les différents noyaux et leurs rapports (**cf. annexe 1**).

La couleur définit pour chaque structure ainsi que l'ordre de segmentation sont disponibles en annexe (**cf. annexe 2**).

La première structure segmentée était les fornix (**cf. figure 9**).

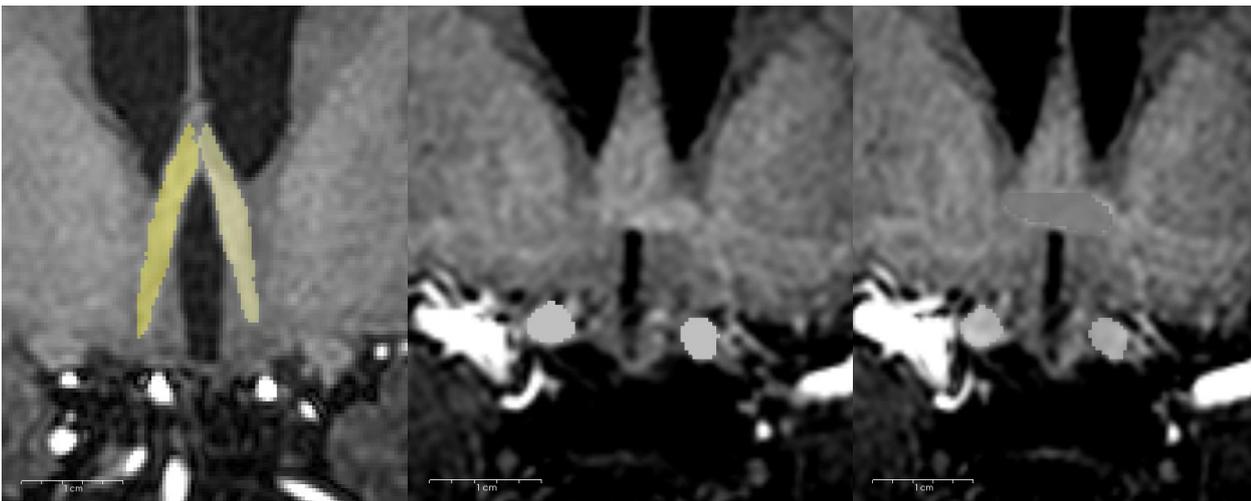
Ce sont des structures bilatérales et symétriques, facilement reconnaissables, en hypersignal T1 et hyposignal T2. Ils ont une direction caudo-cranial et discrètement postérieure et inférieure, pour venir au contact des corps mamillaires.

Le deuxième faisceau de structure blanche segmenté était le tractus optique (**cf. figure 9**).

Lui aussi est en hyperisignal T1 et hyposignal T2. C'est une structure volumineuse comparée à l'hypothalamus, facilement reconnaissable, avec des limites nettes. Il est en regard de la face inférieure et antérieure de l'hypothalamus.

La troisième structure segmentée est la commissure antérieure (**cf. figure 9**). C'est un faisceau de substance blanche à la partie supérieure et antérieure de l'hypothalamus, reliant les deux hémisphères cérébraux. Elle est en avant des fornix. Ses limites latérales sont floues mais sont à distance de l'hypothalamus. Etant un faisceau de structure blanche, elle est aussi en hyperisignal T1 et hyposignal T2.

Une autre structure importante n'a pas été segmentée mais a servi de repère anatomique : le troisième ventricule. Cette structure médiane sépare l'hypothalamus droit et gauche.



**Figure 9** : segmentation des premières structures en coupes coronales en pondération T1 ; en haut à gauche : fornix (jaune), en haut à droite : tractus optique (gris clair) ; en bas : commissure antérieure (gris foncé).

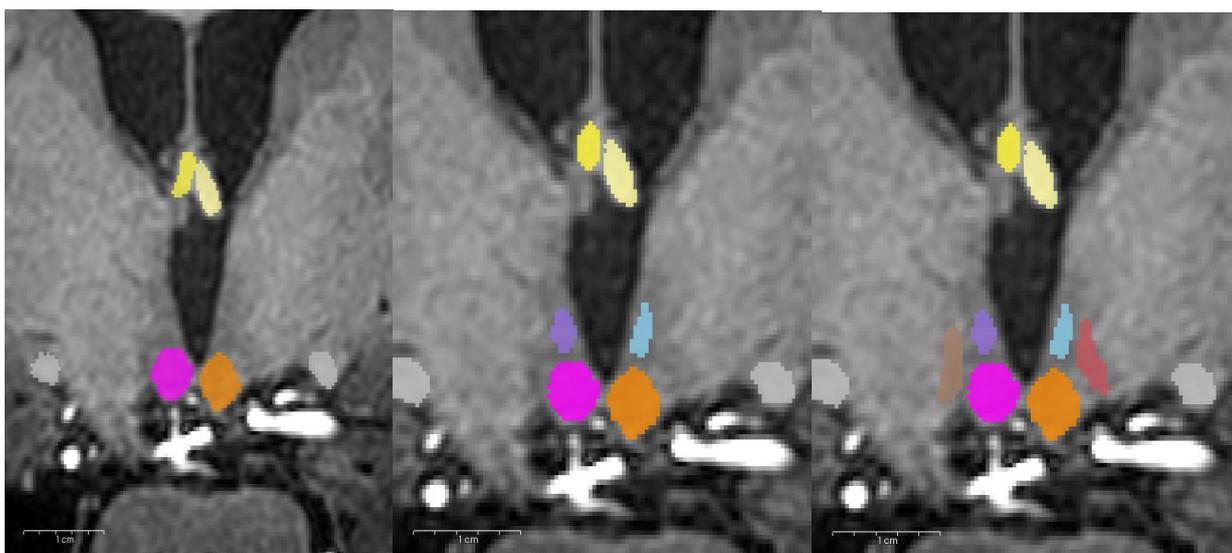
Les structures segmentées suivantes appartiennent à la région mamillaire : les corps mamillaires, les noyaux hypothalamiques postérieurs et la partie postérieure de l'aire hypothalamique latérale (**cf. figure 10**). Toutes ces structures sont bilatérales et symétriques.

Les corps mamillaires sont la première structure segmentée de cette région. Ce sont des structures volumineuses par rapport aux autres noyaux, et dont la limite est aisément distinguable. Ils ont un centre en hyposignal T1 et une couronne périphérique en hypersignal T1. En T2, leur structure est homogène en hyposignal. Ils sont en contact avec

la partie inférieure des fornix, précédemment segmentés.

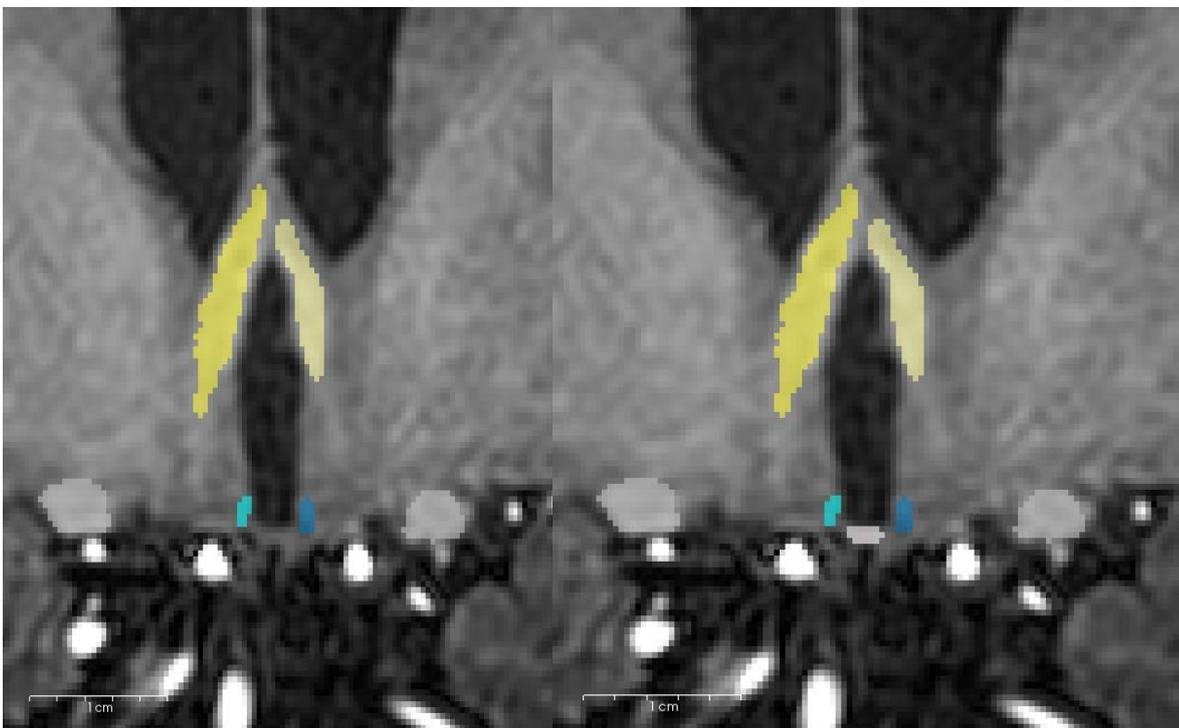
L'hypothalamus postérieur est en hyposignal T1. Il est au-dessus des corps mamillaires, restant à distance de ces derniers. Ses limites sont floues, et difficilement individualisables.

La partie postérieure de l'aire hypothalamique latérale est en dehors et au-dessus des corps mamillaires, épousant les limites latérales de l'hypothalamus postérieur. Ses limites supérieures sont situées environ à la même hauteur que celle de l'hypothalamus postérieur.



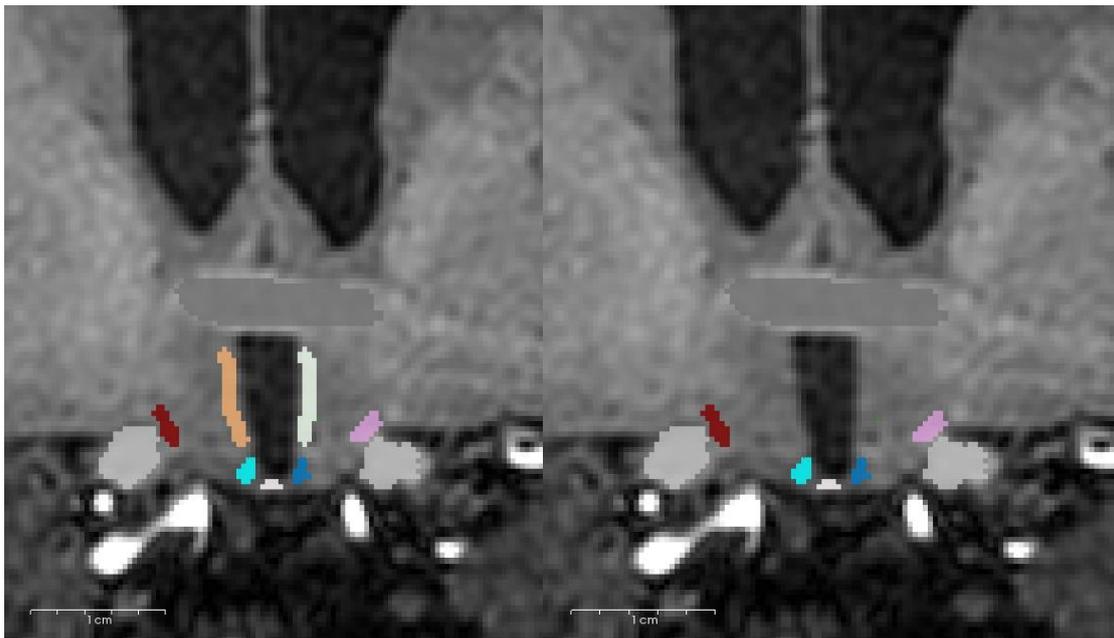
**Figure 10** : IRM en coupes coronales en pondération T1 : segmentation des corps mamillaires (rose et orange) en haut à gauche ; des noyaux hypothalamique postérieur (violet et bleu) en haut à gauche ; de la partie postérieure de l'aire hypothalamique latérale (marron et ocre) en bas.

Deux structures de la partie inférieure de l'hypothalamus sont ensuite segmentées : les noyaux arqués puis l'éminence médiane (**cf. figure 11**). Les noyaux arqués sont en forme de croissant à convexité inféro-latérale en hyposignal T1. Ils sont en avant des corps mamillaires. Leur contour est affiné après segmentation de l'éminence médiane car les noyaux arqués sont juste au-dessus de l'éminence médiane. Cette dernière est facilement distinguable en raison de sa position médiane, juste en dessous du troisième ventricule, et en avant des corps mamillaires.



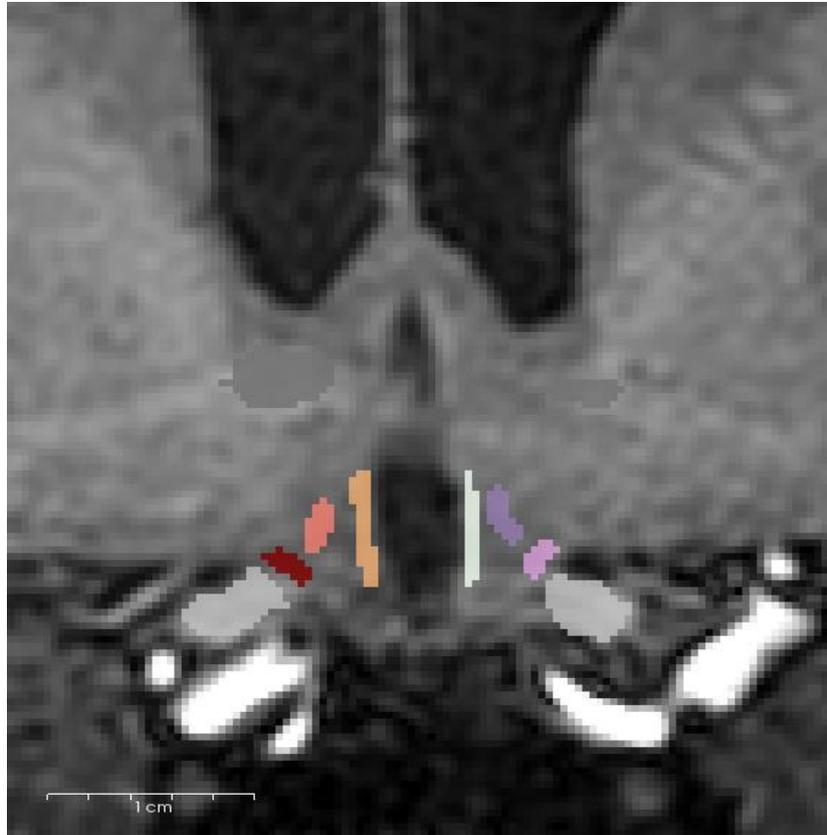
**Figure 11** : coupes coronales en pondération T1 : segmentation des noyaux arqués (en bleu) à gauche ; de l'éminence médiane (blanc) à droite.

Les deux noyaux ensuite segmentés appartiennent à l'aire hypothalamique antérieure. Le noyau supra optique est à la partie supéro-médiale du tractus optique, en forme de croissant et a une direction postérieure et latérale (**cf. figure 12**). Les noyaux para et péri ventriculaire étaient considérés comme la même structure, remontant jusqu'à la commissure antérieure (figure 11). Il est en contact avec les parois du troisième ventricule, avec une partie caudale moins étendue en postérieur. Sa limite postérieure correspond à la partie antérieure de la région mamillaire.



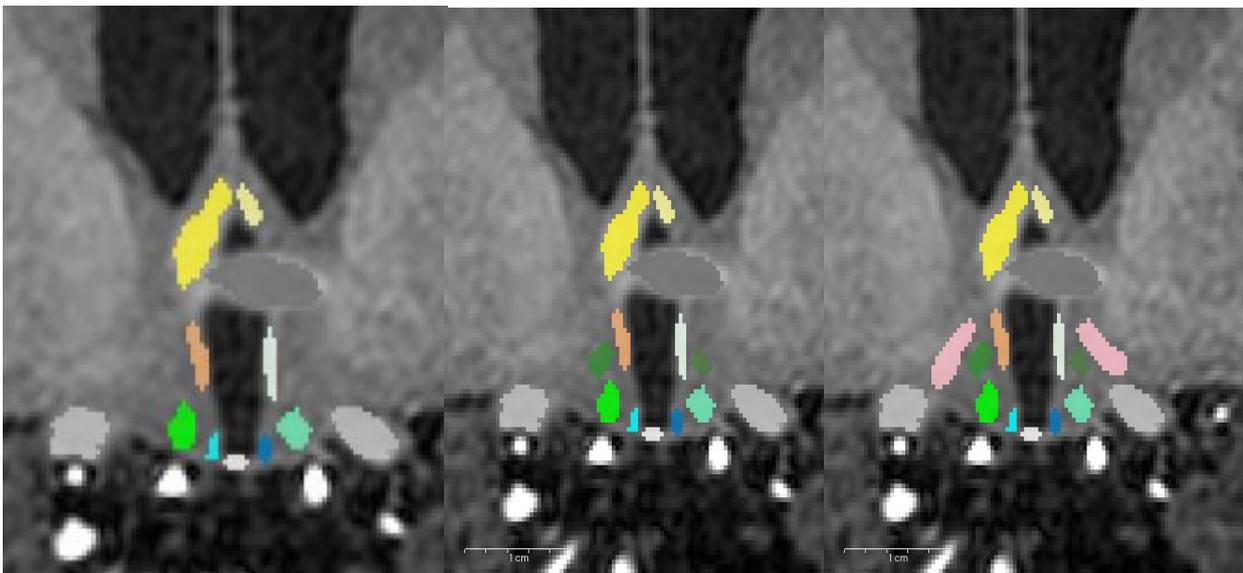
**Figure 12** : coupes coronales en pondération T1 : Segmentation des noyaux supra optiques (bordeaux et rose) à gauche ; des noyaux para et péri ventriculaires (orange et blanc) à droite.

Le noyau médial pré-optique appartient à l'aire pré-optique (**cf. figure 13**). Il est en dedans du noyau supra optique et en dehors des noyaux para et péri ventriculaire précédemment segmentés. Ils remontent jusqu'à la commissure antérieure à sa partie postérieure.



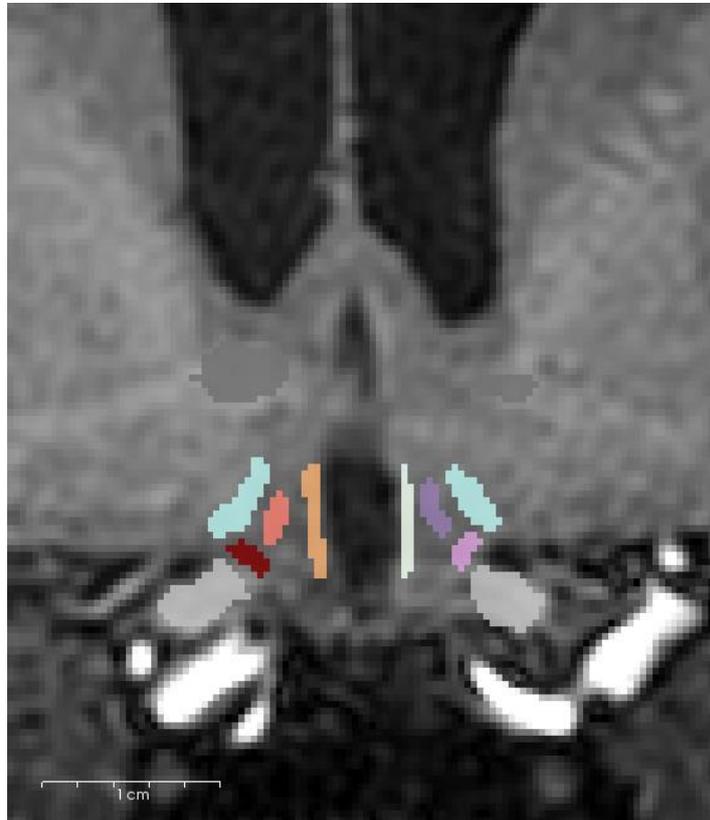
**Figure 13** : coupes coronales en pondération T1 : segmentation des noyaux médiaux pré optiques (en ocre et violet).

On segmente ensuite le noyau ventromédial, le noyau dorsomédial puis l'aire hypothalamique latérale de la région tubérale (**cf. figure 14**). Ces trois noyaux appartiennent à la région tubérale. Nous nous positionnons donc en regard de l'éminence médiane et des noyaux arqués précédemment segmentés. Le noyau ventro médial forme un petit relief difficilement visualisé à la partie basale de l'hypothalamus. Le noyau dorsal médial est moins volumineux que le noyau ventro médial. Il est en dedans du fornix et au-dessus du noyau ventro médial. L'aire hypothalamique latérale de la région tubérale est en regard des noyaux ventro et dorso médial, en dehors du fornix. Ses limites latérales sont celles de l'hypothalamus.



**Figure 14** : coupes coronales en pondération T1 : segmentation des noyaux ventromédial (vert clair) en haut à gauche ; des noyaux dorso médial (vert foncé) en haut à gauche ; de l'aire hypothalamique latérale de la région tubérale (rose) en bas.

Enfin, la partie antérieure de l'aire hypothalamique latérale était segmentée (**cf. figure 15**). C'est une structure en forme de large croissant à convexité inféro-médiale dont les limites latérales sont celles de l'hypothalamus antérieure. Il est au-dessus des noyaux supra optiques et en dehors des noyaux préoptiques médiaux.



**Figure 15** : coupes coronales en pondération T1 : segmentation partie antérieure de l'aire hypothalamique latérale (bleu clair).

Une fois l'ensemble de structures segmentées, nous obtenons un fichier qui est l'ensemble des structures segmentés, pouvant se superposer au T1 du sujet.

Un numéro a été attribué à chacun des 27 structures segmentées :

- **Substance blanche (WS)**

- 1 : Left Fornix (fornix gauche)
- 2 : Right Fornix (fornix droit)
- 3 : Optic tract (tractus optique)
- 4 : Anterior commissure (commissure antérieure)

- **Région mamillaires (MR)**

- 5 : Left Mamillary nucleus (noyau mamillaire gauche)
- 6 : Right Mamillary nucleus (noyau mamillaire droit)
- 7 : Left Posterior hypothalamus (hypothalamus postérieur gauche)
- 8 : Right Posterior Hypothalamus (hypothalamus postérieur droit)
- 9 : Left Lateral Hypothalamic Area posterior (partie postérieure de l'aire hypothalamique latérale gauche)
- 10 : Right Lateral Hypothalamic Area Posterior (partie postérieure de l'aire hypothalamique latérale droite)

- **Région tubérale (TR)**

- 11 : Left Arcuate Nucleus (noyau arqué gauche)
- 12 : Right Arcuate Nucleus (noyau arqué droit)
- 13 : Median Eminence (éminence médiane)
- 14 : Left Ventromedial Hypothalamic Nucleus (noyau hypothalamus ventromédial gauche)
- 15 : Right Ventromedial Hypothalamic Nucleus (noyau hypothalamus ventromédial droit)
- 16 : Left Dorsomedial Hypothalamic Nucleus (noyau hypothalamus dorsomédial gauche)
- 17 : Right Dorsomedial Hypothalamic Nucleus (noyau hypothalamus dorsomédial droit)
- 18 : Left Lateral Hypothalamic Area Tuberal part (partie tubérale de l'aire hypothalamique latérale gauche)
- 19 : Right Lateral Hypothalamic Area Tuberal part

- **Aire Hypothalamic antérieure (AHA)**

- 20 : Left Supra Optic Nucleus (noyau supraoptique gauche)
- 21 : Right Supra Optic Nucleus (noyau supraoptique droit)
- 22 : Left Para Ventricular Nucleus (noyau paraventriculaire gauche)
- 23 : Right Para Ventriculair Nucleus (noyau paraventriculaire droit)
- 24 : Left Lateral Hypothalamic Area anterior part (partie antérieure de l'aire hypothalamique latérale gauche)
- 25 : Right Lateral Hypothalamic Area anterior part (partie antérieure de l'aire hypothalamique latérale droite)

- **Preoptic Area (POA)**

- 26 : Left Medial Preoptic Nucleus (noyau préoptique médial gauche)
- 27 : Right Medial Preoptic Nucleus (noyau préoptique médial droit)

- **Création d'un atlas probabiliste**

Un cerveau moyen a été calculé grâce à plusieurs logiciels. La première étape a été de retirer la boîte crânienne grâce à SPM12 (disponible à l'adresse <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) et CAT12 (disponible à l'adresse <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/>). Ces outils ont été lancés grâce à matlab R2020a (MathWorks, Natick, MA, USA).

L'option CAT 12 (nommée Bias, noise and globally intensity corrected T1 image) nous a permis de réduire, voire supprimer, les inhomogénéités et le bruit de l'IRM. Elle a aussi permis de normaliser les intensités.

Nous obtenons ainsi des imageries T1 corrigées sans boîte crânienne. Ces imageries T1 sont traitées grâce au logiciel open source Advanced Normalization Tools (ANTS (version 2.2), grâce à sa fonction `antsMultivariateTemplateConstruction2.sh` (67).

Ces opérations ont permis de créer un cerveau moyen des 15 IRM en pondération T1

précédemment segmentées. Les différents calculs nécessaires à l'élaboration de ce cerveau moyen à partir de 15 cerveaux ont pris 5,5 jours, en raison du nombre important de données, malgré des serveurs dédiés.

La matrice de transformation de chaque sujet est ensuite appliquée sur les fichiers de segmentation de chaque sujet grâce au logiciel ANTS (version 2.2) et sa fonction `antsApplyTransforms`.

Nous obtenons donc pour chaque sujet un fichier de segmentation qui est recalé sur le cerveau moyen. Il est donc possible de sommer les fichiers de segmentation et de les moyenner.

Nous obtenons ainsi des cartes probabilistes pour chaque structure segmentée.

Pour chaque structure segmentée, les coordonnées du barycentre dans l'espace du MNI ont été relevées.

#### ▪ **Analyse de la fiabilité et de la reproductibilité des segmentations**

Nous avons pu calculer l'intensité moyenne en pondération T1 et en pondération T2 des différentes structures segmentées. Pour cela, nous avons normalisé les valeurs des T1 et des T2 par leur valeur maximale, pour que toutes les valeurs des T1 et des T2 soient comprises entre 0 et 1. Nous avons ensuite calculé les valeurs moyennes par structures sur ces cartes normalisées.

Une série de 5 IRM déjà segmentée par l'opérateur principal (OP), a été segmentée pour comparaison par un opérateur expérimenté (OE). Cet opérateur n'avait pas accès à la segmentation effectuée par l'opérateur principal. Nous avons utilisé les mêmes méthodes que décrites précédemment.

Le pourcentage de chevauchement des voxels entre OE et OP a été calculé selon la formule :  $\text{Chevauchement} = \text{nb\_voxel}(\text{OE et OP}) / \text{nb\_voxel}(\text{OE ou OP})$ .

Nous avons pu ainsi comparer la position des voxels des différentes structures segmentées

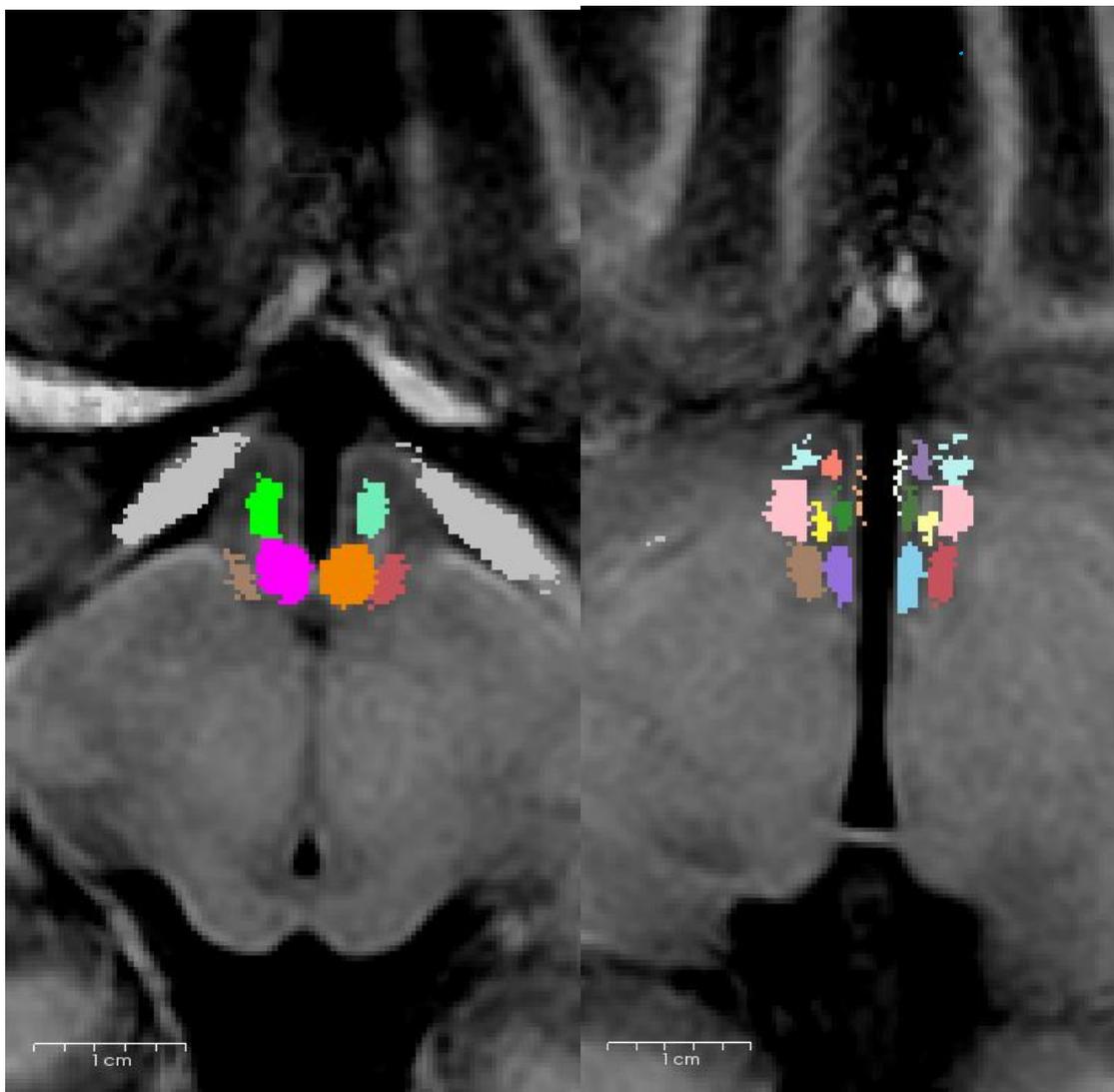
entre les IRM segmentées par OE et OP.

La position des différentes structures segmentées a été comparée afin d'obtenir des cartes de chevauchement, afin d'étudier la quantité de voxel se superposant.

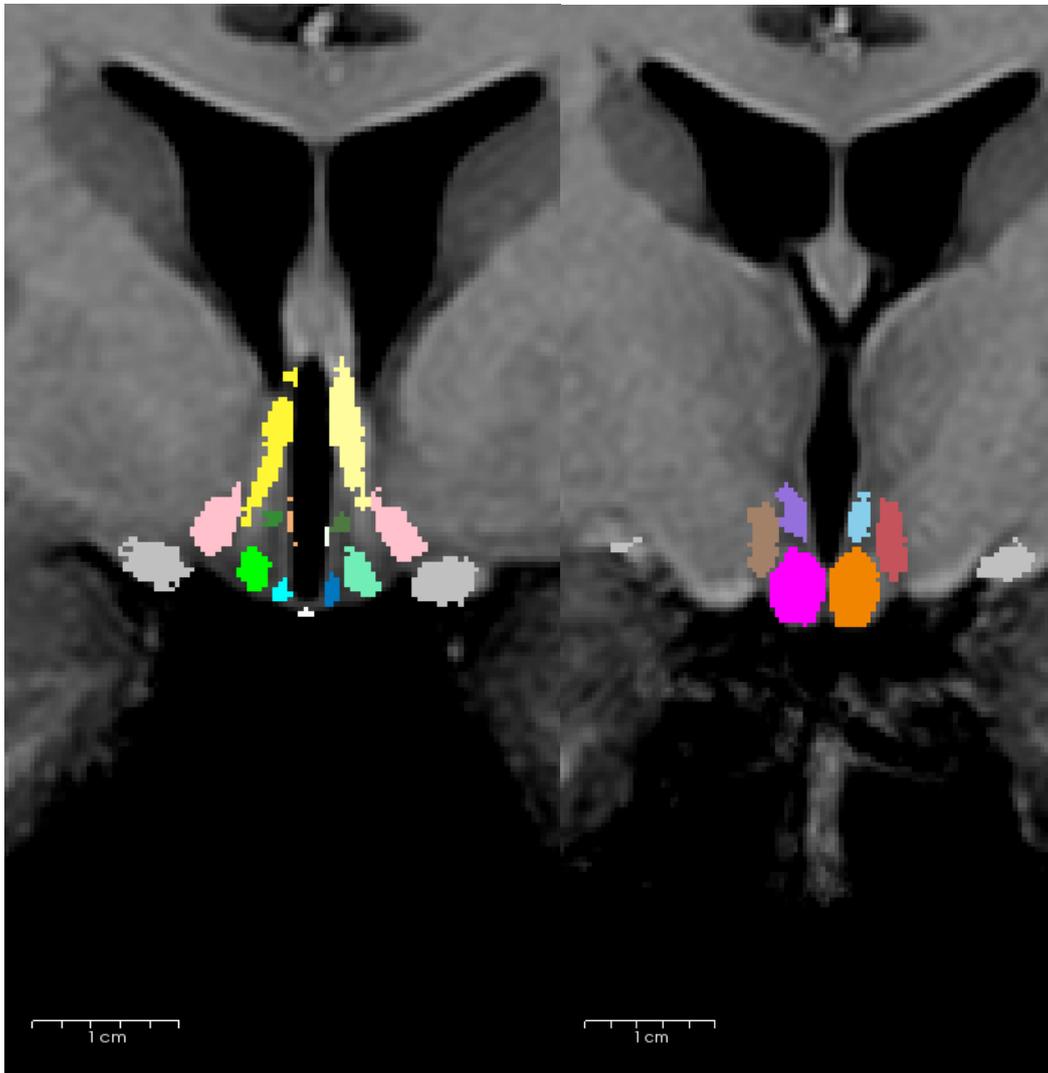
### **5.3. Résultats**

#### **▪ Présentation de l'atlas**

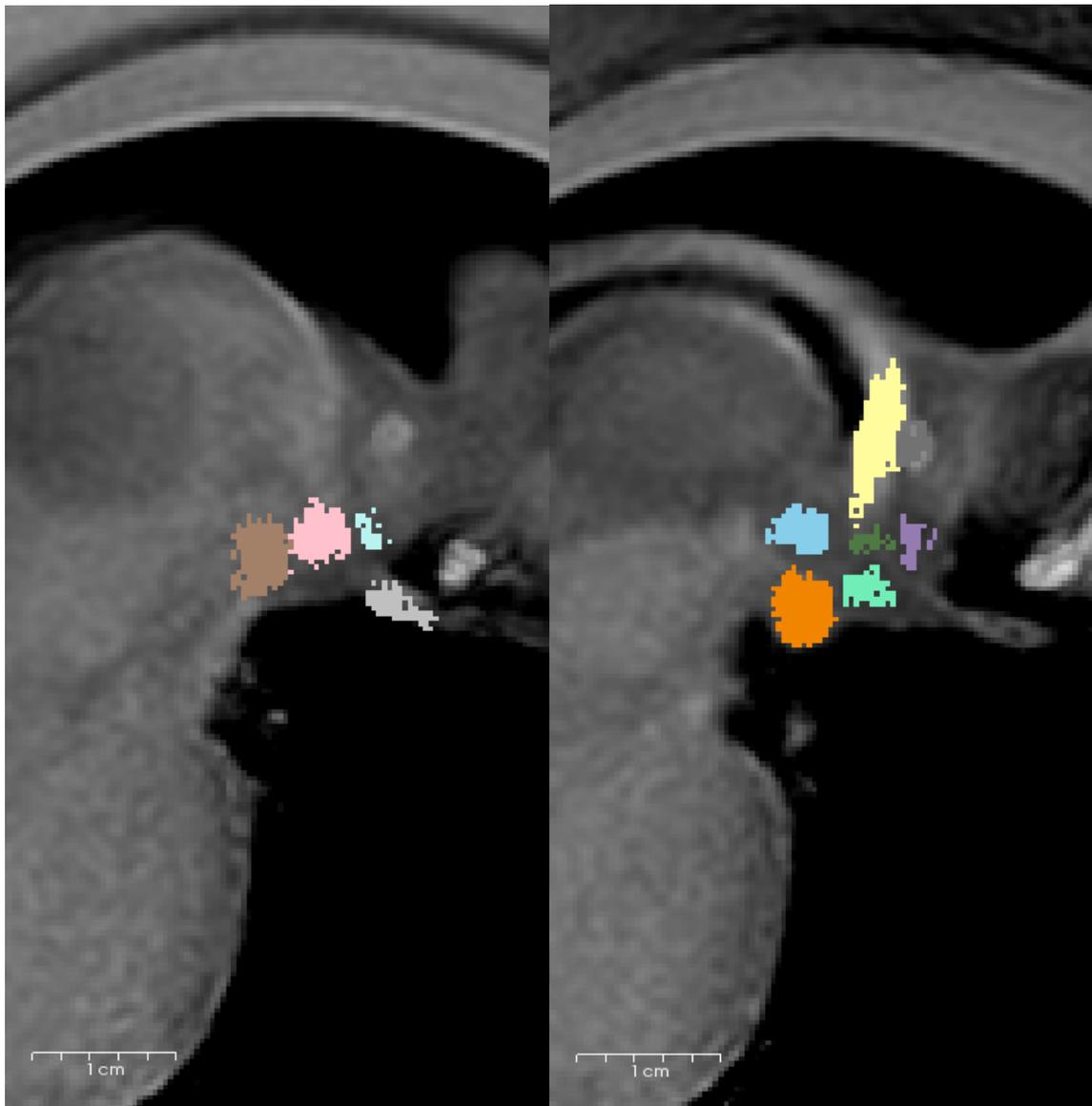
Dans un premier temps, nous obtenons une reconstruction en 3 dimensions en pondération T1 d'un cerveau moyen (**cf. figures 16 ; 17 ; 18**). Cette reconstruction est centrée sur l'hypothalamus. En raison des différentes procédures pour obtenir ce cerveau moyen, l'image apparaît lissée et avec des contrastes moins prononcés que sur les IRM en pondération T1. Le code couleur des structures segmentés est le même que le code couleur utilisé lors de la segmentation (**cf. annexe 2**). Les voxels dont la probabilité d'appartenir à la structure est de moins de 25 % n'ont pas été considérés comme appartenant à cette structure.



**Figure 16** : Cerveau moyen en coupe axiale en pondération T1 ; Légende couleur disponible en **annexe 2**.

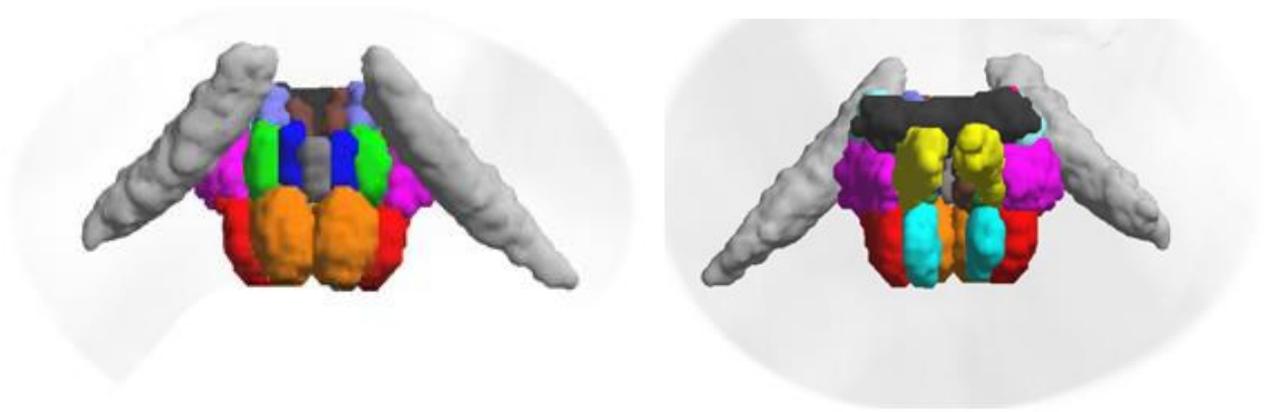


**Figure 17** : Cerveau moyen en coupe coronale en pondération T1 ; Légende couleur disponible en annexe 2.



**Figure 18** : Cerveau moyen en coupe sagittale en pondération T1 ; Légende couleur disponible en annexe 2.

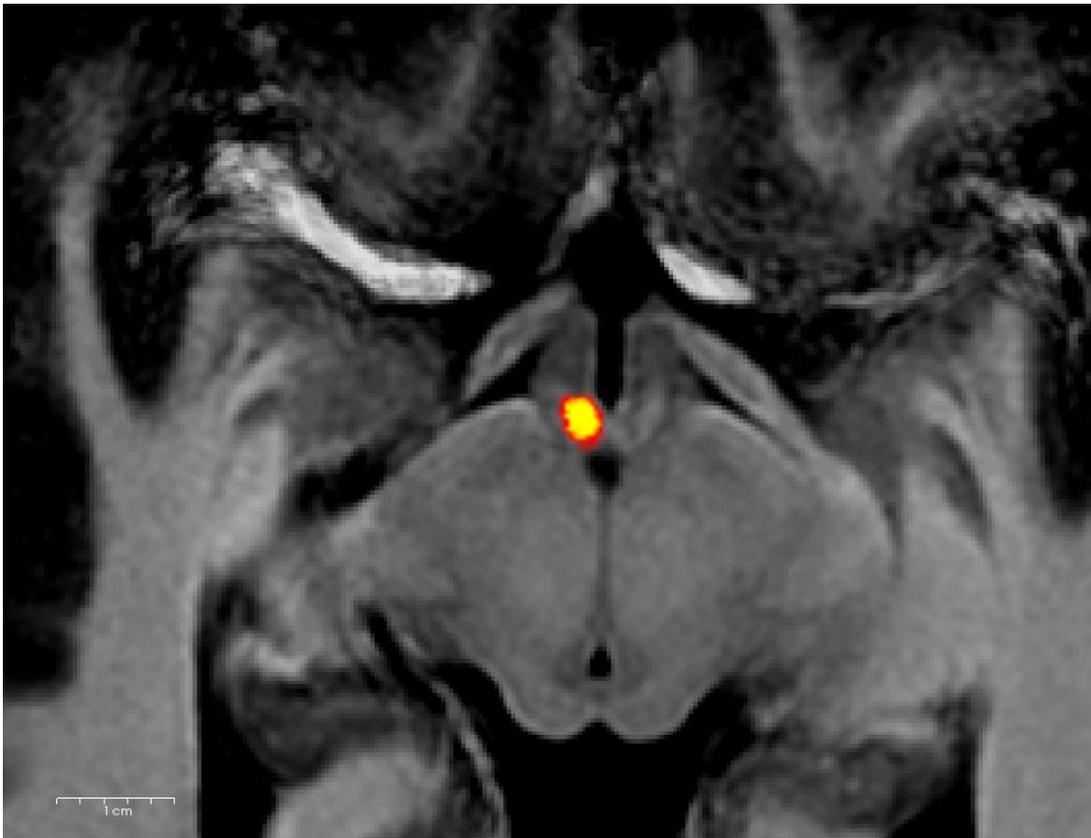
Grâce aux différentes méthodes décrites précédemment, nous obtenons un atlas moyen en 3D des noyaux de l'hypothalamus (**cf. figure 19**).



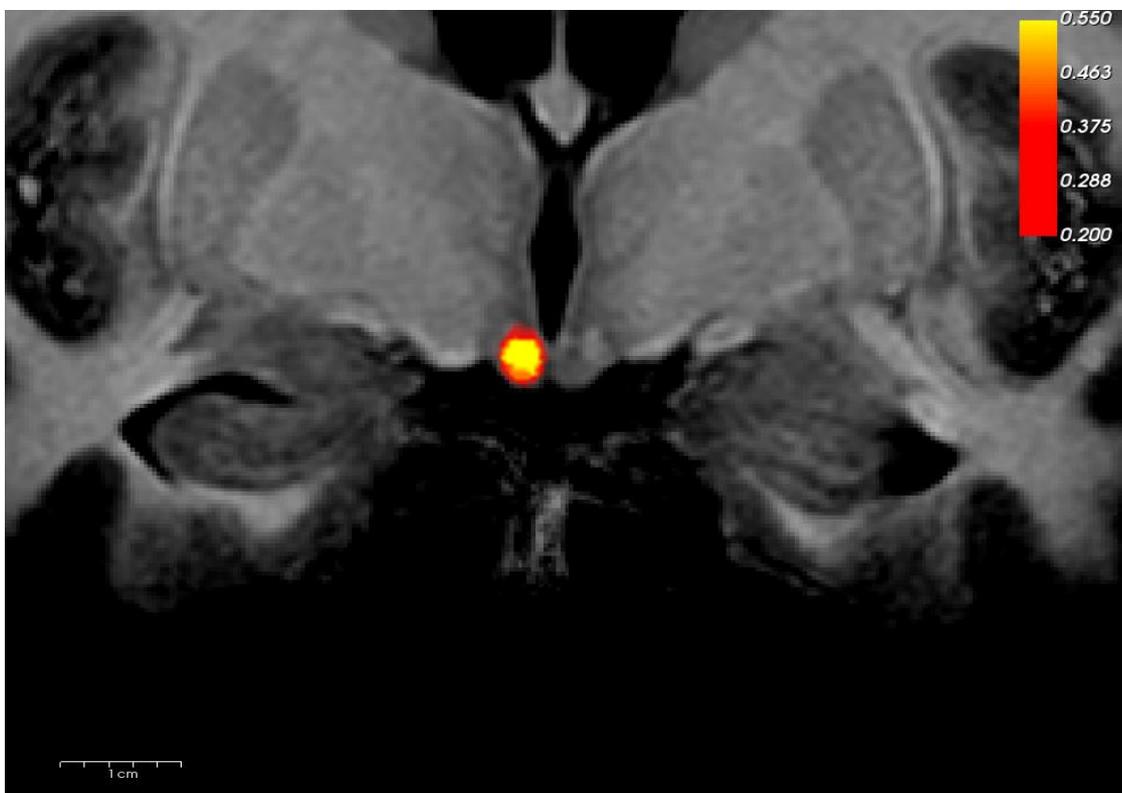
**Figure 19** : Atlas 3D des noyaux de l'hypothalamus et des faisceaux de structure blanche en coupe axiale vu du dessous (à gauche) ; vu du dessus (à droite). Les structures gauche et droite sont représentés par le même code couleur ; disponible en annexe 2.

Nous avons établi des cartes de probabilités pour chaque structure segmentée grâce aux 15 IRM segmentées, que nous avons pu appliquer sur le cerveau moyen obtenu.

Nous présentons ici la carte probabiliste en axiale (**cf. figure 20**) et coronale (**cf. figure 21**) du corps mamillaire droit. Nous avons éliminé les régions où il y avait moins de 30% de chevauchement des voxels. Les voxels dont la probabilité d'appartenir au corps mamillaire droit est de 20 % ou moins ont été exclus. Les voxels dont la probabilité d'appartenir au corps mamillaire droit est de plus de 55 % sont considérés comme ayant la même valeur. Ces derniers sont donc représentés de la même façon.

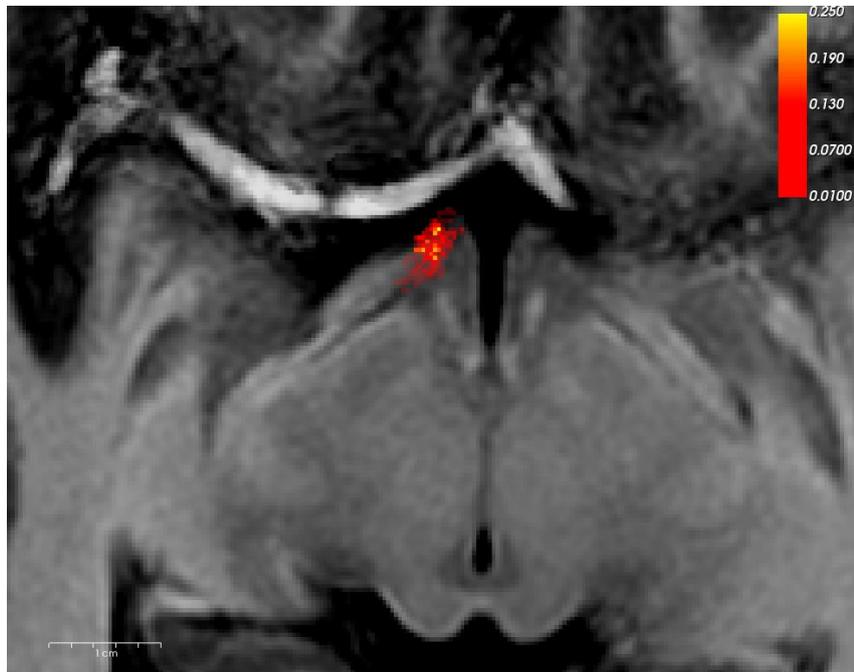


**Figure 20** : Carte probabiliste du corps mamillaire droit en IRM pondération T1 ; coupe axiale  
Échelle allant de 0,2 à 0,55.



**Figure 21** : Carte probabiliste du corps mamillaire droit en IRM pondération T1 ; coupe coronale.  
Échelle allant de 0,2 à 0,55.

Nous présentons ici la carte probabiliste du noyau supra optique droit en coupe axiale (*cf. figure 22*) et en coupe coronale (*cf. figure 23*). Les voxels dont la probabilité d'appartenir au noyau supra optique droit est de 1 % ou moins ont été exclus. Les voxels dont la probabilité d'appartenir au corps mamillaire droit est de plus de 25 % sont considérés comme ayant la même valeur. Ces derniers sont donc représentés de la même façon.



**Figure 22** : Carte probabiliste du noyau supra optique droit en IRM pondération T1 ; coupe axiale. Échelle allant de 0,01 à 0,25.



**Figure 23** : Carte probabiliste du noyau supra optique droit en IRM pondération T1 ; coupe coronale. Échelle allant de 0,01 à 0,25

Nous obtenons des coordonnées pour chaque noyau hypothalamique et faisceau de structure blanche. Elles sont en millimètres, dans l'espace anatomique MNI (**tableau 2**). Elles sont acquises après segmentation de 15 IRM sous forme de moyenne.

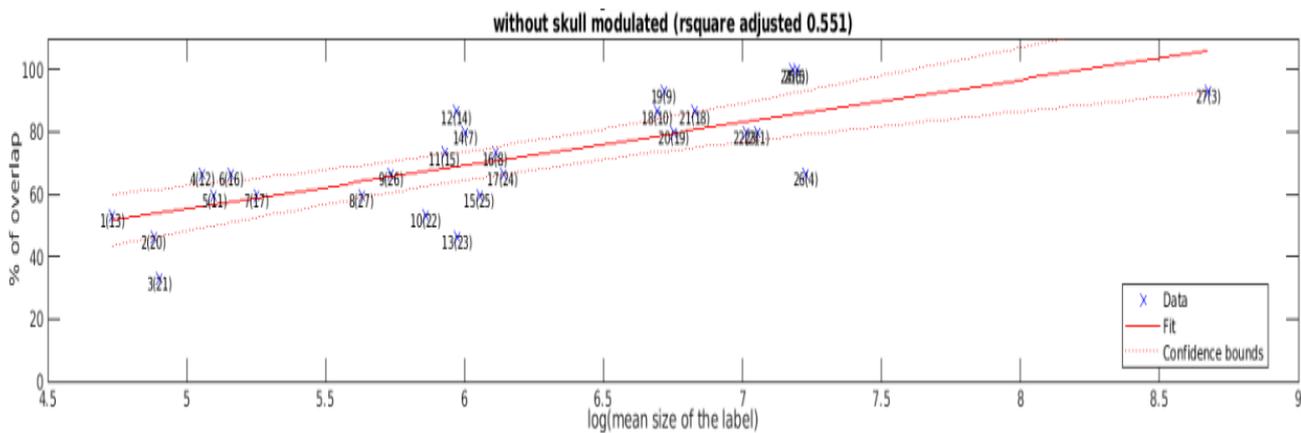
Régions	Structure segmentée	Coordonnées MNI		
Faisceaux de structure blanche	R Fornix	4,6429	-1,9969	-4,42
	L Fornix	-0,9687	-2,4449	-3,6354
	Ant Commisure	1,6279	1,3784	-5,1766
	Optic Tract	1,9071	-2,3319	-15,321
Région mamillaire	R Mam nuc	3,9877	-8,6641	-13,827
	L Mam nuc	-0,7707	-8,8222	-13,8621
	R Post Hypotha	4,5314	-7,7053	-8,8077
	L Post Hypotha	-1,0736	-7,7645	-8,9121
	R Lateral Hyp Post	7,2186	-8,4177	-10,4785
	L Lateral Hyp Post	-3,7258	-8,418	-10,5525
Hypothalamus antérieur	R Supra Optic Nuc	7,7589	-0,6335	-13,7792
	L Supra Optic Nuc	-3,8988	-0,7855	-13,7649
	R ParaPerivent Nuc	3,3587	-1,8602	-11,2281
	L ParaPerivent Nuc	0,0106	-1,9793	-11,2631
	R Lat Hypotal Ant	6,3706	-0,1443	-10,6003
	L Lat Hypotal Ant	-3,1207	-0,4817	-10,4599
Région pré optique	R Med Preoptic Nuc	5,2647	-0,3627	-12,1366
	L Med Preoptic Nuc	-1,5095	-0,723	-11,7872
Région tubérale	Med eminence	1,7077	-4,178	-16,4148
	R Arcuate nuc	3,4273	-3,9429	-15,8702
	L Arcuate nuc	-0,317	-3,9616	-15,8526
	R Ventromed Hyp nuc	5,5668	-3,8105	-14,2958
	L Ventromed Hyp nuc	-2,2494	-3,896	-14,2826
	R Dorsomed Hyp nuc	4,7873	-3,0406	-10,8427
	L Dorsomed Hyp nuc	-1,0081	-3,0749	-10,7642
	R Lat Hypotal tub	6,0633	-3,5368	-10,5093
	L Lat Hypotal tub	-1,8564	-3,5548	-10,7933

**Tableau 2** : Coordonnées des structures segmentées, présentées dans l'espace MNI (en mm).

Nous avons calculé le pourcentage de chevauchement (overlap) des différentes structures segmentées en fonction de leur taille.

Le pourcentage de chevauchement rapporté à la taille le plus faible correspond au tractus optique, avec cependant un nombre élevé de voxels qui se superposent.

La plupart des structures ont des overlaps rapportés à leur taille supérieure à 50 % (*cf. figure 24*).

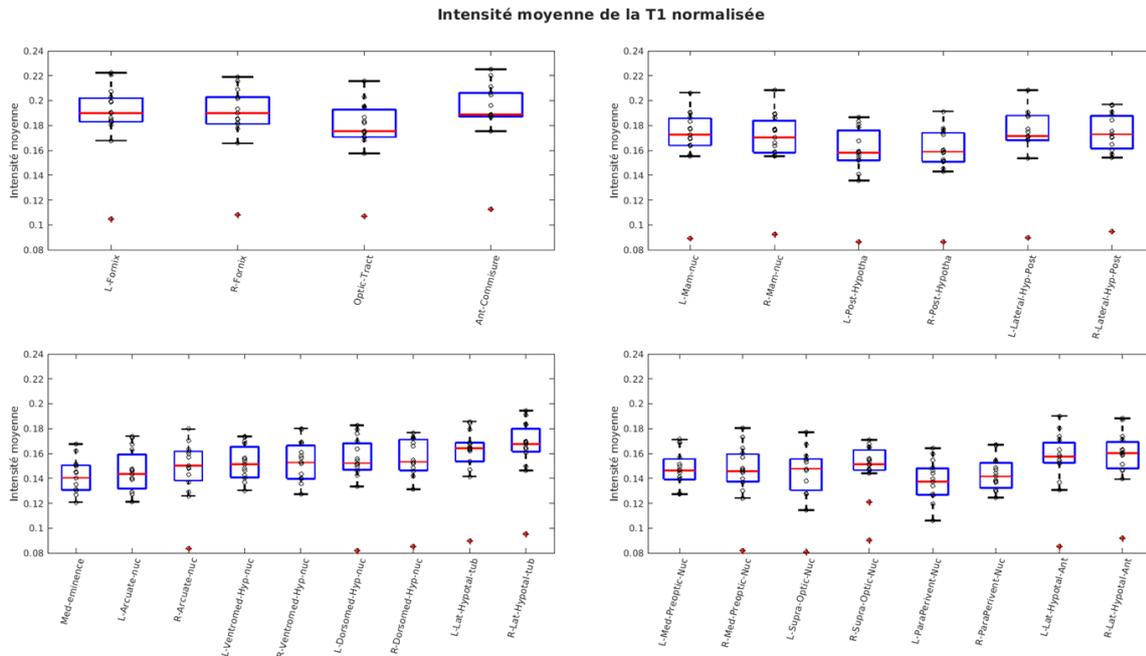


**Figure 24** : Pourcentage de chevauchement des différentes structures segmentées en fonction de leur taille. Les numéros correspondent aux régions sus décrites, et le numéro entre parenthèse correspond au nombre de voxel qui se superposent.

Nous avons donc pu sommer la totalité de chaque intensité en pondération en T1 obtenue pour chaque structure, pour ensuite la normaliser. Nous obtenons donc l'intensité moyenne des structures segmentées en pondération T1 normalisée (*cf. figure 25*).

Les faisceaux de structure blanche (fornix, tractus optique et commissure antérieure) ont une IMNT1 plus élevée que les autres structures segmentées (**cf. figure 25**).

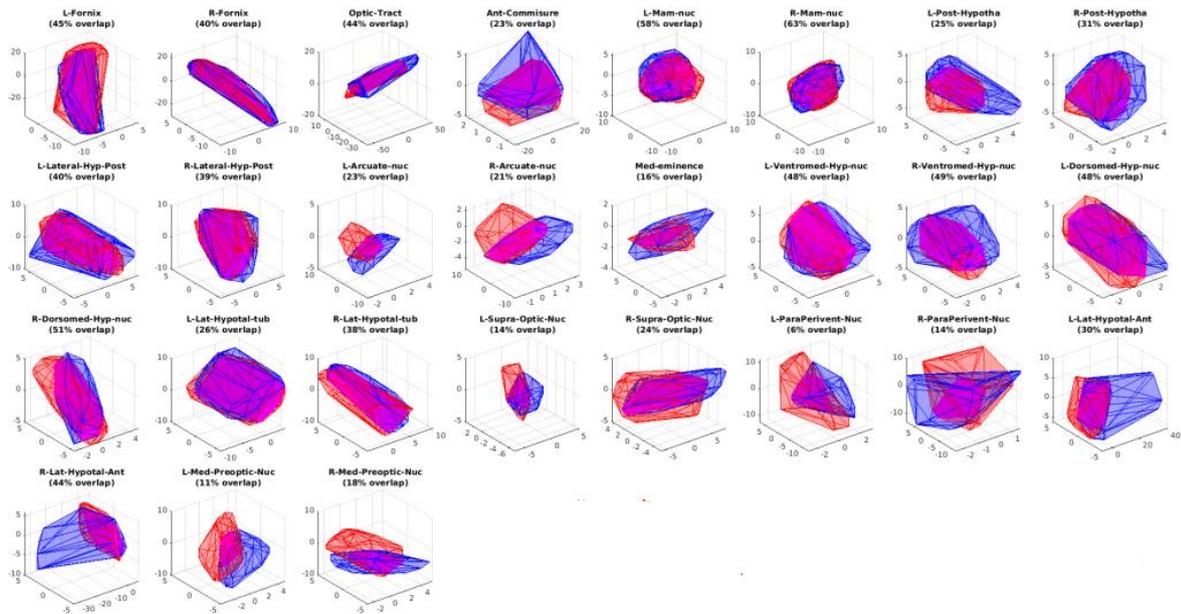
Nous avons choisi, pour plus de lisibilité, de séparer ces structures par grands régions anatomiques : les faisceaux de structures blanches, la région mamillaire, la région tubérale et l'aire hypothalamique antérieure (**cf. figure 25**).



**Figure 25** : Intensité moyenne en pondération T1 normalisée des faisceaux de structures blanches (en haut à gauche), de la région mamillaire (en haut à droite), la région tubérale (en bas à gauche) et l'aire hypothalamique antérieure (en bas à droite).

### ▪ **Analyse de reproductibilité**

Enfin, 5 IRM ont été segmentées par un opérateur secondaire expérimenté. Nous avons comparé le chevauchement de la segmentation entre l'opérateur principal et l'opérateur secondaire. Nous vous proposons ici le calcul du chevauchement des différentes structures segmentées sur une IRM (**cf. figure 26**).



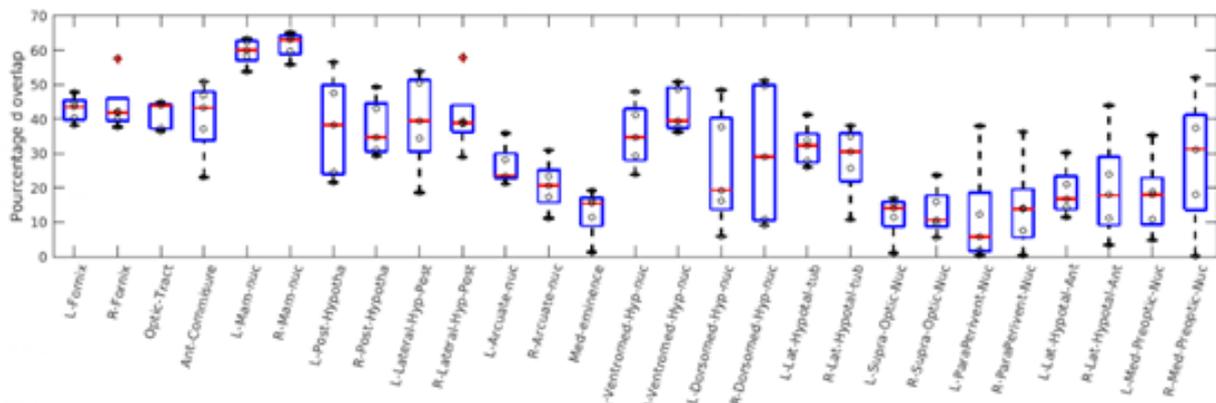
**Figure 26** : pourcentage de chevauchement des 27 structures segmentées en pondération T1 entre deux opérateurs différents.

Voici les résultats des pourcentages de chevauchement pour 1 IRM segmentée entre les deux opérateurs.

La structure avec le moins de voxel en commun est le noyau para et périventriculaire gauche avec 6 % de chevauchement, contre 14% pour le côté droit.

Le noyau avec le plus de voxel en commun est noyau mamillaire droit avec 63 % de chevauchement (contre 58% pour le côté droit).

Nous avons calculé le pourcentage moyen de chevauchement pour chaque structure pour les 5 IRM segmentées par les deux opérateurs (**cf. figure 27 ; tableau 3**).



**Figure 27** : Pourcentage de chevauchement moyen pour chaque structure segmentée. Moyenne réalisée sur 5 IRM pondération T1 segmentées par deux opérateurs différents.

Région	Structure segmentée	Pourcentage de chevauchement
Faisceaux de structure blanche	L-Fornix	0.42898
	R-Fornix	0.43837
	Optic-Tract	0.41343
	Fourmi-Commisure	0.40306
Région mamillaire	L-Mam-noix	0.59534
	R-Mam-noix	0.61513
	L-Post-Hypotha	0.37742
	R-Post-Hypotha	0.37467
	L-Lateral-Hyp-Post	0.39371
	R-Lateral-Hyp-Post	0.40774
Région tubérale	L-Arcuate-nuc	0.26417
	R-Arcuate-nuc	0.20665
	Med-eminence	0.12808
	L-Ventromed-Hyp-nuc	0.35428
	R-Ventromed-Hyp-nuc	0.42546
	L-Dorsomed-Hyp-nuc	0.25522
	R-Dorsomed-Hyp-nuc	0.29977
	L-Lat-Hypotal-tube	0.32278
	R-Lat-Hypotal-tub	0.27995
Hypothalamus antérieur	L-Sur-Optic-Noy	0.11847
	R-Sur-Optic-Noy	0.13105
	L-ParaPerivent-Noix	0.11641
	R-ParaPerivent-Nuc	0.14405
	L-Lat-Hypotal-Fourmi	0.18806
	R-Lat-Hypotal-Ant	0.20086
Région pré optique	L-Med-Préoptique-Nuc	0.17541
	R-Med-Préoptique-Nuc	0.27839

**Tableau 3** : Pourcentage de chevauchement moyen pour chaque structure segmentée. Moyenne réalisée sur 5 IRM pondération T1 segmentées par deux opérateurs différents.

Nous obtenons des pourcentages de chevauchement très satisfaisant pour les structures volumineuses : les corps mamilaires ont des pourcentages de chevauchement de plus de 50 %. *A contrario*, des noyaux de plus petit volume ont des pourcentages de chevauchement plus faible, notamment les noyaux para et péri ventriculaire avec des pourcentages de chevauchement de 11 % à gauche et 13 % à droite.

## 5.4. Discussion

Le résultat principal de ce travail est la création d'un atlas probabiliste des noyaux de l'hypothalamus en trois dimensions.

Nous avons pu calculer un cerveau moyen à partir de toutes nos IRM et ainsi, pour chaque noyau, avoir une carte de probabilité que nous pouvons superposer à ce cerveau moyen.

Pour chaque structure nous avons calculé des coordonnées MNI.

Les cartes probabilités ont mis en évidence des différences importantes entre les différentes structures. En effet, concernant le noyau supra optique, il n'existait que très peu de voxel dont la probabilité d'appartenir à ce noyau est de 25 %. *A contrario*, il existe un nombre important de voxels dont la probabilité d'appartenir au corps mamillaire est au moins de 55 %.

Ces résultats montrent donc qu'il existe des structures plus difficiles à segmenter, avec des variabilités intra-individuelles importantes d'une IRM à l'autre.

Les intensités moyennes pondérées en T1 montrent que toutes les structures ont des IMNT1 très proche, quel que soient les structures anatomiques de l'hypothalamus. Les faisceaux de structure blanches ont des IMNT1 plus élevés, permettant une segmentation efficace visuellement et d'assurer des repères anatomiques fiables pour la segmentation de structure moins visible.

Nous avons pu établir un début de corrélation entre deux opérateurs sur 5 IRM segmentées. Les meilleurs résultats de moyenne de chevauchement entre les deux opérateurs sont de 60 % pour les structures les plus volumineuses (corps mamillaires notamment). Cependant, certaines structures n'ont que 11 % de chevauchement.

Ces résultats sont conformes à ceux obtenus avec notre carte de probabilité. Les structures segmentées ayant une variabilité intra-individuelle ont aussi une variabilité inter-individuelle. Avec l'ajout des données des IMNT1, nous pouvons affirmer que certaines structures, notamment celles de petit volume, sont difficiles à définir en IRM à 7 Teslas.

- **Discussion avec les données de la littérature**

D'autres travaux dans la littérature se sont intéressés à l'hypothalamus, à ses contours ou à ses noyaux.

Le volume de l'hypothalamus a été étudié dans de nombreuses études. Ainsi, il a été étudié en IRM 1,5 T avec une segmentation manuelle (68), mais aussi semi-automatique (69).

Le volume de cette structure a aussi été étudiée en IRM 3 T, avec une segmentation manuelle (70). Enfin, une étude s'est intéressée à la segmentation de l'hypothalamus en IRM 7 T assistée par ordinateur (71).

Nous voyons donc qu'un nombre conséquent d'études ont pour objet l'hypothalamus en tant que structure, et en particulier son volume.

Des travaux ont aussi eu pour but la création d'un atlas anatomique des noyaux de l'hypothalamus. Ainsi, un atlas des noyaux de l'hypothalamus en IRM 3 T est disponible dans la littérature (72). Cette étude s'était intéressée à un nombre plus important de structure (25 structures différentes) contre 15 dans notre étude. Cependant notre étude s'intéresse à 12 structures de l'hypothalamus contre 13 pour cette étude.

Nous avons fait le choix de regrouper le noyau para et péri ventriculaire en raison de sa taille et de sa difficulté de segmentation en IRM 7 T. Une fois cette donnée prise en compte, nous prenons donc en compte le même nombre de structures.

Nous avons segmenté 15 IRM afin d'obtenir des coordonnées moyennes ainsi qu'un cerveau moyen. Dans ce travail, seul le cerveau moyen a été segmenté. C'est un gain de temps mais surtout une grande source d'imprécision (72).

Un atlas de l'hypothalamus avec des coordonnées MNI est disponible dans la littérature (13), (67). En comparant les coordonnées MNI (exprimées en millimètre), nous obtenons une bonne corrélation pour certaine structure.

D'autres noyaux, souvent de plus petite taille, n'ont pas les mêmes coordonnées MNI.

Dans la région mamillaire, le corps mamillaire droit a des coordonnées MNI : 3,9877 ; -8,6641 ; -13,827 dans notre étude contre 2,8 ; -8,6 ; -15,9 dans les données de la littérature (13). Les corps mamilaires sont des structures volumineuses selon notre référentiel de l'hypothalamus, et sont facilement individualisables, ce qui explique cette bonne corrélation.

Dans la région tubérale, la partie tubérale de l'hypothalamus latérale droite est, là aussi, une structure volumineuse, mais moins bien délimitée en IRM. Nous obtenons les coordonnées MNI suivantes : 6,0633 ; -3,5368 ; -10,5093 contre 6.6 ; - 4,5 ; - 11,4. Nous obtenons donc une bonne corrélation entre nos coordonnées MNI et les données de la littérature (13).

Dans la région hypothalamique antérieure, le noyau supra optique droit est une petite structure mal délimitée. Ces coordonnées MNI sont dans notre étude : 7,7589 ; -0,6335 ; -13,7792 contre 6.1 ; 0,5 ; - 15 (13). Ces résultats restent toutefois satisfaisants mais doivent être affinés, notamment par la segmentation d'IRM par d'autres opérateurs.

- **Forces et limites**

Ce travail nous a donc permis de créer un atlas probabiliste des noyaux de l'hypothalamus en IRM 7 T. La force de ce travail réside dans sa volonté d'être le premier à établir un tel atlas probabiliste concernant les noyaux de l'hypothalamus en IRM 7 T.

Grâce à sa résolution spatiale, nous obtenons un grand nombre de coupe centrée sur la région hypothalamique (plus d'une vingtaine).

Les cinq IRM segmentées par le deuxième opérateur nous permettent de nous affranchir en partie des biais intra-individuels. De plus, cet opérateur est considéré comme une référence en imagerie hypothalamique et a déjà participé à la création d'atlas de l'hypothalamus.

Les limites de ce travail sont tout d'abord le nombre réduit d'IRM segmentées. Cette limite est due au caractère chronophage de la segmentation. En effet, il était nécessaire de passer entre 2 heures et demie et 3 heures par IRM pour finaliser la segmentation.

Malgré un recalage automatique et manuel, certaines IRM n'étaient pas parfaitement superposées entre la séquence T1 et T2. Cela a entraîné des difficultés dans la segmentation concernant certaines structures (notamment les faisceaux de structure blanche et les corps mamillaires).

De plus, l'acquisition, le traitement des images demande des ressources humaines et matérielles importantes.

Une autre limite de ce travail est la taille des noyaux de l'hypothalamus. En effet, malgré la résolution spatiale des IRM 7 T, certains noyaux de l'hypothalamus sont de petites tailles.

Une différence de quelques millimètres sur des structures aussi petites reste inévitable.

La segmentation a aussi été difficile techniquement en raison de l'absence d'intensité pondérée en T1 discriminatoire entre les structures adjacentes.

Nous avons donc dû nous appuyer sur les atlas déjà existants (13) ; (72), et l'atlas de Mai. La résolution spatiale de l'IRM 7 Teslas est d'un intérêt majeur pour ce travail, mais elle est aussi sujette à de nombreux artefacts. Ces artefacts peuvent perturber le signal et rendre difficile la segmentation.

La création d'un cerveau moyen a aussi certaines limites avec des formules mathématiques, restant probabilistes. Cela demande aussi des ressources informatiques (RAM, puissance calculs et temps de calculs) très importantes. Le temps de calcul n'est pas linéaire. Il augmente ainsi fortement à chaque ajout d'IRM segmentée.

Nos résultats, pour la plupart, ont été obtenus à la suite de la segmentation des IRM 7 T par le même opérateur. La segmentation, et donc les résultats qui en découlent, doivent donc être confirmés par des travaux supplémentaires. Une des solutions serait la segmentation d'un certain nombre d'IRM par des opérateurs expérimentés et d'établir des comparaisons, afin d'affiner les résultats.

Certaines petites structures ont une segmentation peu reproductible avec des pourcentages de chevauchement relativement faibles. Il serait intéressant de segmenter à nouveau ces structures avec l'expérience acquise lors de ce travail et lors d'une collaboration entre les deux opérateurs de cette étude.

De plus, les coordonnées MNI que nous avons obtenues ne sont qu'un reflet de probabilités. Une traduction directe de l'atlas hypothalamique, présenté ici, dans l'espace patient, peut être préjudiciable car des transformations précises de l'espace MNI dans l'espace du patient ne peuvent être garanties. Ceci est particulièrement vrai en cas de variantes anatomiques. L'utilisation de l'atlas probabiliste obtenu ne paraît pas utilisable comme outil de ciblage neurochirurgical direct.

- **Perspective**

La principale perspective de ce travail est la création d'un algorithme de segmentation probabiliste automatique par deep learning.

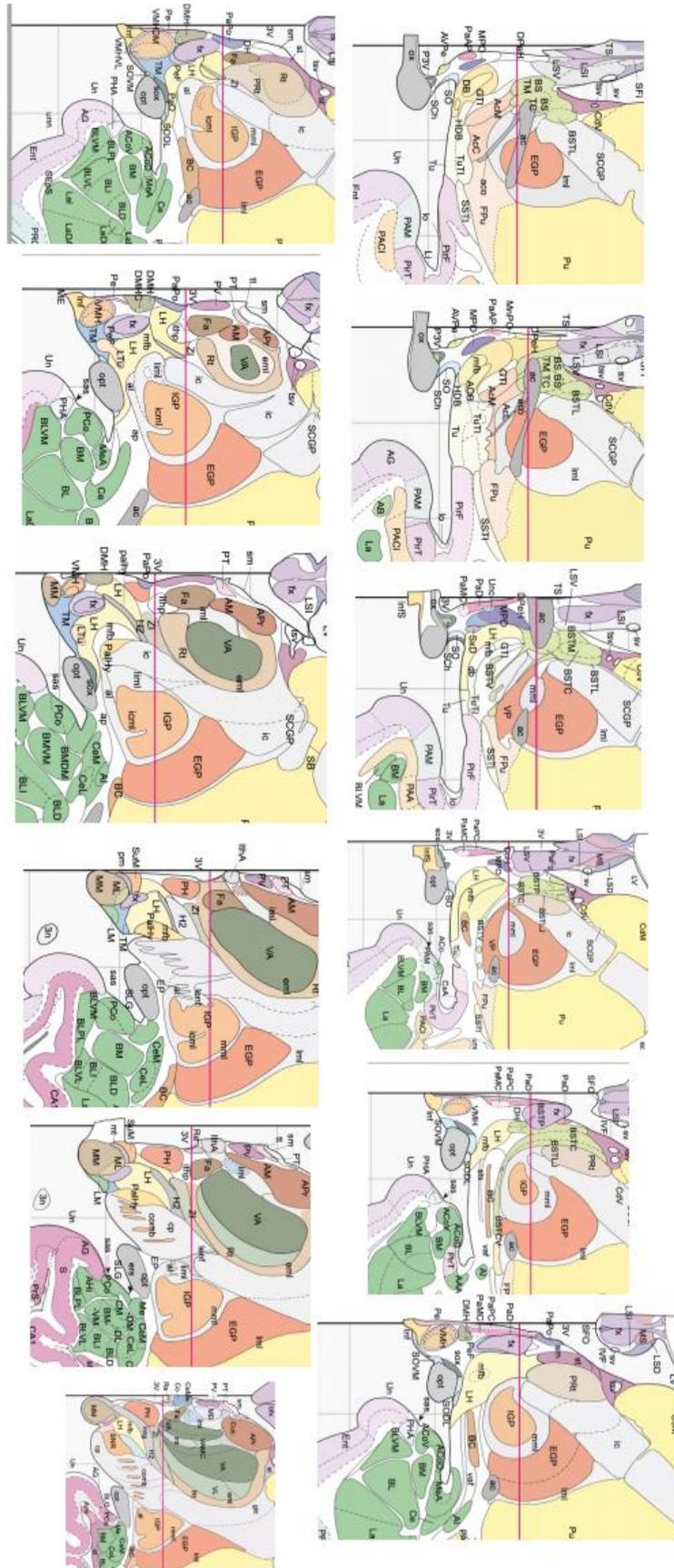
Nous avons fait un premier pas dans ce sens avec un début de corrélation entre deux opérateurs sur 5 IRM segmentées. Il faudrait poursuivre dans cette voie, avec un plus grand nombre d'opérateurs sur un plus grand nombre d'IRM. Cela permettrait une meilleure reproductibilité et les résultats seraient donc moins opérateur-dépendants, et diminuerait donc le biais inter observateur. De plus, il faudra un certain nombre d'IRM segmentées afin d'entraîner le logiciel de deep learning. Ces IRM devront être segmentées par plusieurs opérateurs afin d'introduire le moins possible de biais.

C'est une première étape à la segmentation automatique via deep learning, ce qui serait une aide précieuse qui nous dispensera ainsi d'un travail laborieux et chronophage de segmentation. *In fine*, nous pourrions aboutir à un algorithme de deep learning de segmentation probabiliste et automatique des noyaux de l'hypothalamus en IRM 7 T.

## **5.5. Conclusion**

Nous avons pu créer un atlas des noyaux de l'hypothalamus en IRM 7 Teslas, point de départ de la création d'un logiciel d'intelligence artificielle de segmentation automatique. Sa création nécessitera la segmentation d'un nombre plus important d'IRM, par des opérateurs différents. Il apportera une aide précieuse en santé mentale, notamment dans l'étude des troubles alimentaires, ou en endocrinologie.

# ANNEXES



Annexe 1 : Atlas de Mai.

WS (White substance)	Fornix	fx	Lemon	Banane	1
WS (White substance)	Optic tract	opt	Silver	Silver	2
WS (White substance)	Anterior commissure	ac	Nickel		3
MR (mammillary region)	Mammillary nucleus	MR	Magenta	Tangerine (Mandarine)	4
MR (mammillary region)	Posterior hypothalamus	PH	Orchid	Sky	5
MR (mammillary region)	Lateral hypothalamic area (posterior part)	LHA_p	Mocha	Maraschino (Marasquin)	6
TR (tuberal region)	Arcuate nucleus	arc	Aqua	Ocean	7
TR (tuberal region)	Median eminence	ME	Snow		8
AHA (anterior hypothalamic area)	Supra optic nucleus	SO	Maroon (Bordeaux)	Plum (Raisin)	9
AHA (anterior hypothalamic area)	Para and periventricular nucleus	PaPe	Cantaloupe	Honeyduw	10
POA (preoptic area)	Medial preoptic nucleus	MPO	Salmon	Lavender	11
TR (tuberal region)	Ventromedial hypothalamic nucleus	VMH	Lime (citron vert)	Sea foam (écume de mer)	12
TR (tuberal region)	Dorsomedial hypothalamic nucleus	DMH	Moss (Mousse)	Fern (Fougère)	13
TR (tuberal region)	Lateral hypothalamic area (tuberal part)	LHA_t	Bubblegum	Bubblegum	14
AHA (anterior hypothalamic area)	Lateral hypothalamic area (anterior part)	LHA_a	Ice	Ice	15

**Annexe 2** : Tableau des structures segmentées

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Miller WL. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: A Brief History. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(4):212-23.
2. Hofman MA, Swaab DF. Chapter 10 The human hypothalamus: comparative morphometry and photoperiodic influences. In: *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 1992 [cité 15 févr 2021]. p. 133-49. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079612308645690>
3. Barbotin A-L, Kuchcinski G, Prévot V, Mazur D, Mitchell V, Dewailly D, et al. Place de l'hypothalamus dans la physiopathologie du syndrome des ovaires polykystiques. *Morphologie.* nov 2019;103(342):82.
4. Swaab D. Prader-Willi syndrome and the hypothalamus. *Acta Paediatr. nov* 1997;86(S423):50-4.
5. Settle M. The Hypothalamus. *Neonatal Netw.* sept 2000;19(6):9-14.
6. Michaud J. The developmental program of the hypothalamus and its disorders: Hypothalamus and its disorders. *Clin Genet.* oct 2001;60(4):255-63.
7. Swaab DF. Development of the human hypothalamus. *Neurochem Res.* mai 1995;20(5):509-19.
8. Koutcherov Y, Mai JK, Paxinos G. Hypothalamus of the human fetus. *J Chem Neuroanat.* déc 2003;26(4):253-70.
9. Zhang H, Zhang Y, Zhang L, Liu M, Yin X, Yang W, et al. Three-Dimensional Imaging Anatomic Study and Clinical Application of the Third Ventricle Transcallosal-Transforniceal Approach: *J Craniofac Surg.* sept 2017;28(6):e587-91.
10. Tubbs RS, Nguyen HS, Loukas M, Cohen-Gadol AA. Anatomic study of the lamina terminalis: neurosurgical relevance in approaching lesions within and around the third ventricle. *Childs Nerv Syst.* août 2012;28(8):1149-56.
11. Tsutsumi S, Ishii H, Ono H, Yasumoto Y. The third ventricle roof: an anatomical study using constructive interference in steady-state magnetic resonance imaging. *Surg Radiol Anat.* févr 2018;40(2):123-8.
12. Tsutsumi S, Ono H, Yasumoto Y. The suprapineal recess of the third ventricle: an anatomic study with magnetic resonance imaging. *Surg Radiol Anat.* juill 2017;39(7):725-30.
13. Baroncini M, Jissendi P, Balland E, Besson P, Pruvo J-P, Francke J-P, et al. MRI atlas of the human hypothalamus. *NeuroImage.* janv 2012;59(1):168-80.
14. Peltier J, Verclytte S, Delmaire C, Pruvo J-P, Havet E, Le Gars D. Microsurgical Anatomy of the Anterior Commissure: Correlations With Diffusion Tensor Imaging Fiber Tracking and Clinical Relevance. *Oper Neurosurg.* 1 déc 2011;69(suppl\_2):ons241-7.

15. Çavdar S, Aydın AE, Algin O, Aydın S. The Complex Structure of the Anterior White Commissure of the Human Brain: Fiber Dissection and Tractography Study. *World Neurosurg.* mars 2021;147:e111-7.
16. Senova S, Fomenko A, Gondard E, Lozano AM. Anatomy and function of the fornix in the context of its potential as a therapeutic target. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 2020;91(5):547-59.
17. Peltier J, Nicot B, Baroncini M, Zunon-Kipré Y, Haidara A, Havet E, et al. Anatomie de la substance blanche périverriculaire. *Neurochirurgie.* sept 2011;57(4-6):151-5.
18. Thomas AG, Koumellis P, Dineen RA. The Fornix in Health and Disease: An Imaging Review. *RadioGraphics.* juill 2011;31(4):1107-21.
19. Kidd D. The optic chiasm: The Optic Chiasm. *Clin Anat.* nov 2014;27(8):1149-58.
20. Buelens E, Wilms G, van Loon J, van Calenbergh F. The oculomotor nerve: anatomic relationship with the floor of the third ventricle. *Childs Nerv Syst.* juin 2011;27(6):943-8.
21. Prasad S, Galetta SL. Anatomy and physiology of the afferent visual system. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2011 [cité 24 mai 2021]. p. 3-19. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444529039000078>
22. Pritchard T C, Kevin D. Alloway. (2002). *Neurosciences médicales : Les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques*, De Boeck Supérieur. 423,425 P.
23. Daniel PM. Anatomy of the hypothalamus and pituitary gland. *J Clin Pathol.* 1 janv 1976;s1-7(1):1-7.
24. Fleming GWTH. *The Hypothalamus: Morphological, Functional, Clinical and Surgical Aspects.* By W. E. Le Gros Clark, J. Beattie, G. Riddoch and N. M. Dott. Edinburgh: Oliver & Boyd, 1938. Pp. xii + 211. Figs. 104. Price 12 s. 6 d. *J Ment Sci.* mars 1939;85(355):288-9.
25. Braak H, Braak E. The hypothalamus of the human adult: chiasmatic region. *Anat Embryol (Berl).* janv 1987;175(3):315-30.
26. hypothalamus campus d'anatomie.pdf.
27. Swaab DF, Hofman MA, Lucassen PJ, Purba JS, Raadsheer FC, Nes JAP. Functional neuroanatomy and neuropathology of the human hypothalamus. *Anat Embryol (Berl)* [Internet]. avr 1993 [cité 18 juill 2021];187(4). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/BF00185889>
28. Abel TW, Rance NE. Stereologic study of the hypothalamic infundibular nucleus in young and older women. *J Comp Neurol.* 4 sept 2000;424(4):679-88.
29. Lang J. Surgical anatomy of the hypothalamus. *Acta Neurochir (Wien).* mars 1985;75(1-4):5-22.
30. Sabatier N, Rowe I, Leng G. Central release of oxytocin and the ventromedial hypothalamus. *Biochem Soc Trans.* 1 nov 2007;35(5):1247-51.
31. Beck-Peccoz P, Bonomi M, Persani L. Hormone thyroïdienne. *EMC - Endocrinol - Nutr.* janv 2005;2(3):1-6.

32. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* janv 2012;14(1):10-26.
33. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev.* 30 déc 2019;15(4):207-44.
34. Blanco-Hinojo L, Pujol J, Esteba-Castillo S, Martínez-Vilavella G, Giménez-Palop O, Gabau E, et al. Lack of response to disgusting food in the hypothalamus and related structures in Prader Willi syndrome. *NeuroImage Clin.* 2019;21:101662.
35. Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. *Nurs Clin North Am.* sept 2018;53(3):407-20.
36. Fagan AJ, Bitz AK, Björkman-Burtscher IM, Collins CM, Kimbrell V, Raaijmakers AJE, et al. 7T MR Safety. *J Magn Reson Imaging.* févr 2021;53(2):333-46.
37. de Graaf WL, Zwanenburg JJM, Visser F, Wattjes MP, Pouwels PJW, Geurts JJG, et al. Lesion detection at seven Tesla in multiple sclerosis using magnetisation prepared 3D-FLAIR and 3D-DIR. *Eur Radiol.* janv 2012;22(1):221-31.
38. Tardif CL, Bedell BJ, Eskildsen SF, Collins DL, Pike GB. Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Cortical Multiple Sclerosis Pathology. *Mult Scler Int.* 2012;2012:1-13.
39. Louapre C, Treaba CA, Barletta V, Mainero C. Ultra-high field 7 T imaging in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* août 2020;33(4):422-9.
40. Mainero C, Benner T, Radding A, van der Kouwe A, Jensen R, Rosen BR, et al. In vivo imaging of cortical pathology in multiple sclerosis using ultra-high field MRI. *Neurology.* 22 sept 2009;73(12):941-8.
41. Kang C-K, Park C-A, Park C-W, Lee Y-B, Cho Z-H, Kim Y-B. Lenticulostriate Arteries in Chronic Stroke Patients Visualised by 7 T Magnetic Resonance Angiography. *Int J Stroke.* oct 2010;5(5):374-80.
42. Van Duijn S, Bulk M, van Duinen SG, Nabuurs RJA, van Buchem MA, van der Weerd L, et al. Cortical Iron Reflects Severity of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 7 nov 2017;60(4):1533-45.
43. Kenkhuis B, Jonkman LE, Bulk M, Buijs M, Boon BDC, Bouwman FH, et al. 7T MRI allows detection of disturbed cortical lamination of the medial temporal lobe in patients with Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin.* 2019;21:101665.
44. Netherlands Brain Bank, Tiepolt S, Schäfer A, Rullmann M, Roggenhofer E, Gertz H-J, et al. Quantitative Susceptibility Mapping of Amyloid- $\beta$  Aggregates in Alzheimer's Disease with 7T MR. *J Alzheimers Dis.* 19 juin 2018;64(2):393-404.
45. Wang I, Oh S, Blümcke I, Coras R, Krishnan B, Kim S, et al. Value of 7T MRI and post-processing in patients with nonlesional 3T MRI undergoing epilepsy presurgical evaluation. *Epilepsia.* nov 2020;61(11):2509-20.
46. Feldman RE, Delman BN, Pawha PS, Dyvorne H, Rutland JW, Yoo J, et al. 7T MRI in epilepsy patients with previously normal clinical MRI exams compared against healthy controls. *PloS One.* 2019;14(3):e0213642.

47. Trattnig S, Springer E, Bogner W, Hangel G, Strasser B, Dymerska B, et al. Key clinical benefits of neuroimaging at 7 T. *NeuroImage*. mars 2018;168:477-89.
48. Dymerska B, Poser BA, Bogner W, Visser E, Eckstein K, Cardoso P, et al. Correcting dynamic distortions in 7T echo planar imaging using a jittered echo time sequence. *Magn Reson Med*. nov 2016;76(5):1388-99.
49. Fatahi M, Reddig A, Vijayalaxmi, Friebe B, Hartig R, Prihoda TJ, et al. DNA double-strand breaks and micronuclei in human blood lymphocytes after repeated whole body exposures to 7T Magnetic Resonance Imaging. *NeuroImage*. juin 2016;133:288-93.
50. Theysohn JM, Kraff O, Eilers K, Andrade D, Gerwig M, Timmann D, et al. Vestibular Effects of a 7 Tesla MRI Examination Compared to 1.5 T and 0 T in Healthy Volunteers. Herholz K, éditeur. *PLoS ONE*. 21 mars 2014;9(3):e92104.
51. Ward BK, Otero-Millan J, Jareonsettasin P, Schubert MC, Roberts DC, Zee DS. Magnetic Vestibular Stimulation (MVS) As a Technique for Understanding the Normal and Diseased Labyrinth. *Front Neurol* [Internet]. 5 avr 2017 [cité 30 juin 2021];8. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2017.00122/full>
52. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 27 oct 2005;437(7063):1257-63.
53. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim Y-B, Lee A, Xue B, et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*. 1 avr 2004;428(6982):569-74.
54. Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*. 10 oct 2002;36(2):199-211.
55. Boulant JA. Hypothalamic mechanisms in thermoregulation. *Fed Proc*. déc 1981;40(14):2843-50.
56. Rahmouni K. Cardiovascular Regulation by the Arcuate Nucleus of the Hypothalamus: Neurocircuitry and Signaling Systems. *Hypertens Dallas Tex* 1979. juin 2016;67(6):1064-71.
57. Clarke IJ. Hypothalamus as an endocrine organ. *Compr Physiol*. janv 2015;5(1):217-53.
58. Luiten PGM, ter Horst GJ, Steffens AB. The hypothalamus, intrinsic connections and outflow pathways to the endocrine system in relation to the control of feeding and metabolism. *Prog Neurobiol*. janv 1987;28(1):1-54.
59. Ishii M, Iadecola C. Metabolic and Non-Cognitive Manifestations of Alzheimer's Disease: The Hypothalamus as Both Culprit and Target of Pathology. *Cell Metab*. 3 nov 2015;22(5):761-76.
60. Piguet O. Eating disturbance in behavioural-variant frontotemporal dementia. *J Mol Neurosci MN*. nov 2011;45(3):589-93.
61. Langston JW, Forno LS. The hypothalamus in Parkinson disease. *Ann Neurol*. févr 1978;3(2):129-33.
62. Abuzzahab MJ, Roth CL, Shoemaker AH. Hypothalamic Obesity: Prologue and Promise. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(2):128-36.
63. Bocchetta M, Gordon E, Manning E, Barnes J, Cash DM, Espak M, et al. Detailed volumetric

analysis of the hypothalamus in behavioral variant frontotemporal dementia. *J Neurol.* déc 2015;262(12):2635-42.

64. Goudsmit E, Hofman MA, Fliers E, Swaab F. The supraoptic and paraventricular nuclei of the human hypothalamus in relation to sex, age and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* Sept 1990;11(5):529-36.
65. Neudorfer C, Germann J, Elias GJB, Gramer R, Boutet A, Lozano AM. A high-resolution in vivo magnetic resonance imaging atlas of the human hypothalamic region. *Sci Data.* déc 2020;7(1):305.
66. Billot B, Bocchetta M, Todd E, Dalca AV, Rohrer JD, Iglesias JE. Automated segmentation of the hypothalamus and associated subunits in brain MRI. *NeuroImage.* Déc 2020;223:117287.
67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19818860/>
68. Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, et al. (1985) Neuropathological classification of Huntington's disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 44: 559–577.
69. Makris N, Swaab DF, van der Kouwe A, Abbs B, Boriel D, et al. (2013) Volumetric parcellation methodology of the human hypothalamus in neuroimaging: normative data and sex differences. *NeuroImage* 69: 1–10. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.12.008
70. Tognin S, Rambaldelli G, Perlini C, Bellani M, Marinelli V, et al. (2012) Enlarged hypothalamic volumes in schizophrenia. *Psychiatry research* 204: 75–81. doi: 10.1016/j.psychres.2012.10.006 PMID: 23217575
71. Schindler S, Schonknecht P, Schmidt L, Anwander A, Strauss M, et al. (2013) Development and evaluation of an algorithm for the computer-assisted segmentation of the human hypothalamus on 7-Tesla magnetic resonance images. *PloS one* 8: e66394. doi: 10.1371/journal.pone.0066394
72. Neudorfer C, Germann J, Elias GJB, Gramer R, Boutet A, Lozano AM. A high-resolution in vivo magnetic resonance imaging atlas of the human hypothalamic region. *Sci Data.* déc 2020;7(1):305.

<p><b>AUTEUR :</b>            <b>Nom :</b> <b>BUGEAUD</b>                            <b>Prénom :</b> <b>Maxime</b></p> <p><b>Date de soutenance :</b> <b>6 octobre 2021</b></p> <p><b>Titre de la thèse :</b> <b>Création d'un atlas probabiliste des noyaux de l'hypothalamus en IRM 7 Teslas.</b></p> <p><b>Thèse - Médecine - Lille 2021</b></p> <p><b>Cadre de classement :</b> <i>Médecine</i></p> <p><b>D.E.S. + spécialité :</b> <i>Radiologie et imagerie médicale</i></p> <p><b>Mots-clés :</b> <b>atlas ; hypothalamus ; IRM 7 T</b></p>
<p><b>Contexte :</b> L'hypothalamus est une structure complexe contenant de nombreux noyaux. Il est impliqué dans de nombreuses pathologies et reste encore mal compris. L'IRM 7 Teslas représente une fabuleuse avancée avec de nombreuses possibilités pour améliorer la résolution spatiale et la résolution en contraste des images. L'objectif principal était de créer un atlas probabiliste des noyaux de l'hypothalamus en IRM 7 Teslas. L'objectif secondaire est d'établir des cartes probabilistes des structures segmentées, afin de créer un algorithme de segmentation automatique dans un second temps.</p> <p><b>Méthode :</b> Nous avons sélectionné 15 structures appartenant à l'hypothalamus ou ayant des relations anatomiques proches. Nous décrivons la méthode de segmentation de ces structures sur 15 IRM 7 Teslas en pondération T1 appartenant à la cohorte PRIOTAB. Un cerveau moyen a été créé à partir de ces IRM. 5 IRM ont été segmentées par un opérateur expérimenté afin d'étudier la reproductibilité de la segmentation en étudiant le pourcentage de chevauchement de la segmentation pour chaque structure.</p> <p><b>Résultats :</b> Un atlas probabiliste des noyaux de l'hypothalamus en IRM 7 T a pu être créé. Nous avons aussi pu établir une carte probabiliste pour chaque structure segmentée. Nous présentons les coordonnées dans l'espace du MNI (Montreal Neurological Institute) pour ces dernières. Une comparaison de la segmentation, via des pourcentages de chevauchement moyen, a permis d'obtenir des données partielles sur la reproductibilité de la méthode de segmentation. Six structures appartenant à l'hypothalamus ont un overlap moyen de plus de 25%. Les plus petites structures ont un overlap moyen inférieur, proche des 15%.</p> <p><b>Conclusion :</b> Nous avons pu créer un atlas des noyaux de l'hypothalamus en IRM 7 Teslas, point de départ de la création d'un logiciel d'intelligence artificielle de segmentation automatique. Sa création nécessitera la segmentation d'un nombre plus important d'IRM, par des opérateurs différents. Il apportera une aide précieuse en santé mentale, notamment dans l'étude des troubles alimentaires, ou en endocrinologie.</p>
<p><b><u>Composition du Jury :</u></b></p> <p><b>Président :</b> Pr Jean Pierre PRUVO</p> <p><b>Assesseurs :</b> Pr Xavier DEMONDION, Dr Marc BARONCINI</p> <p><b>Directeur de thèse :</b> Dr Grégory KUCHCINSKI</p>

