



# Analyse d'images spatio-temporelles dans la Sclérose en Plaques

Christian Barillot, Yogesh Karpate, Alessandro Crimi, Olivier Commowick

## ► To cite this version:

Christian Barillot, Yogesh Karpate, Alessandro Crimi, Olivier Commowick. Analyse d'images spatio-temporelles dans la Sclérose en Plaques. Reconnaissance de Formes et Intelligence Artificielle (RFIA) 2014, Jun 2014, Rouen, France. 2014. <hal-00988875>

**HAL Id: hal-00988875**

**<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00988875>**

Submitted on 9 May 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Analyse d'images spatio-temporelles dans la Sclérose en Plaques

C. Barillot<sup>1,2,3,4</sup>, Y. Karpaté<sup>1,2,3,4</sup>, A. Crimi<sup>1,2,3,4</sup>, O. Commowick<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>. CNRS, IRISA 6074, Rennes Cedex

<sup>2</sup>. Inria, Projet Visages, Rennes, Cedex

<sup>3</sup>. Inserm, Visages U746, Rennes, Cedex

<sup>4</sup>. Université de Rennes I, Visages U746, Rennes Cedex

Contact : Christian.Barillot@irisa.fr

## Résumé

*L'Imagerie par résonance magnétique (IRM) a émergé comme un puissant outil de diagnostic non invasif et de description de l'histoire naturelle des pathologies cérébrales. Ceci est particulièrement le cas dans le contexte de la Sclérose en Plaques (SEP), pour le suivi cette maladie et de son traitement. L'IRM fournit des informations au niveau macroscopique, mais manque de sensibilité et de spécificité dans l'identification de l'étendue de la pathologie sous-jacente. Avec l'avènement de médicaments modificateurs de la maladie, le développement de marqueurs IRM robustes et spécifiques pour caractériser la pathologie au cours du temps devient un besoin crucial. Nous décrivons ici comment l'analyse de données IRM longitudinales associée à des descripteurs d'imagerie, peut permettre de mettre en évidence des formes spécifiques de la maladie, dès son commencement, et ainsi de mieux adapter les traitements en fonction du caractère prédictif ainsi mis en évidence.*

## Mots Clef

Analyse d'images longitudinales, Neurosciences cliniques, Imagerie biomédicale, Traitement de l'image, Apprentissage automatique.

## Abstract

*Magnetic Resonance Imaging (MRI) has emerged as a powerful tool for non-invasive diagnosis and description of the natural history of brain pathologies. This is particularly the case in the context of Multiple Sclerosis (MS) for monitoring this disease and its treatment. MR imaging provides information at a macroscopic level, but lacks sensitivity and specificity in the identification of the extent of the underlying pathology. With the advent of disease modifying drugs, there is a critical need for robust and specific MRI markers to characterize the pathology over time. We describe how the longitudinal analysis of data associated with MRI imaging descriptors can be used to highlight specific forms of the disease, from its very beginning, and better tailor therapy.*

## Keywords

Longitudinal Image Analysis, Clinical Neurosciences, Medical Imaging, Image processing, Machine Learning.

## 1. Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central qui touche plus d'un demi-million de personnes en Europe, avec un taux de prévalence de 83 pour 100 000 voire plus élevés dans les pays du Nord et un ratio femmes/hommes autour de 2,0 [1].

La SEP se caractérise par une inflammation généralisée, une démyélinisation focale, et un degré variable de perte axonale. Des données épidémiologiques récentes, la neuropathologie et l'imagerie montrent que la SEP se développe en deux phases : une phase inflammatoire et une phase neurodégénérative [2]. Au cours de ces étapes, la progression du handicap subit différentes voies physiopathologiques observables : un stade précoce où la vitesse de l'évolution de la pathologie est très variable ; et un stade ultérieur où la pathologie est dominée par une atrophie régionale et globale, des lésions diffuses et des lésions au niveau de la matière grise corticale et la moelle épinière. La progression du handicap est alors similaire pour l'ensemble de la population. Ce nouveau concept conduit à la nécessité d'une meilleure définition des premières phases de la maladie, aux tous premiers événements neurologiques (syndrome clinique isolé - SCI) et de l'élaboration de nouveaux paradigmes de recherche afin de mieux établir des corrélations entre l'imagerie et les données cliniques, biologiques voire génétiques sur la progression du handicap.

L'Imagerie par résonance magnétique (IRM) a émergé comme un puissant outil de diagnostic non invasif, de description de l'histoire naturelle de la SEP, du suivi de la maladie et de son traitement. L'IRM fournit des informations au niveau macroscopique, mais manque de sensibilité et de spécificité dans l'identification de l'étendue de la pathologie sous-jacente. En outre, l'IRM montre également des relations faibles entre l'imagerie et l'état clinique (appelé le paradoxe clinique IRM). Avec l'avènement de médicaments modificateurs de la maladie, le développement de marqueurs IRM robustes et spécifiques pour caractériser la pathologie au cours du temps est nécessaire, notamment dans le contexte des syndromes cliniquement isolés (SCI) chez des patients ayant un risque élevé de développer la SEP ou une maladie plus grave.

L'objectif de ce travail est de montrer comment le couplage entre des protocoles d'imagerie modernes et des outils d'analyse temporelle des signaux IRM peut fournir des modèles in vivo nouveaux du début de la

maladie et des indices quantitatifs pour mieux observer et quantifier l'évolution de la maladie, et ainsi mieux prédire son évolution et agir sur le suivi du traitement médicamenteux des patients.

Cet article est organisé comme suit : nous décrirons dans un premier temps comment les données longitudinales sont acquises et prétraitées afin d'obtenir des signatures d'imagerie stable à travers le temps et ainsi permettre de mieux quantifier l'évolution de la maladie au cours du temps. Nous décrirons ensuite comment les indices spécifiques à la SEP (lésions marquant aux produits de contraste) sont estimés et utilisés dans un classifieur à deux niveaux pour permettre dans un premier temps de découvrir des formes spécifiques de lésions puis comment ces formes spécifiques peuvent définir un marqueur prédictif du pronostic à 24 mois.

## 2. Matériel et méthodes

Le dispositif expérimental a impliqué 25 patients SCI de différents centres. Ces patients ont ensuite été diagnostiqués d'une sclérose en plaques rémittente lors du suivi. Les volumes IRM ont été acquis sur les différents sites avec soit un appareil Siemens Verio™ 3T ou un scanner Philips Achieva™ 3T conformément à un protocole multicentrique. Les volumes d'image étaient isotropes à l'échelle millimétrique sur tous les scanners. Pour chaque patient, différents volumes IRM ont été acquis longitudinalement avec un espacement de trois mois entre les visites: un T1-w avant et après injection de Gadolinium (Gd), un T1-w avant et après injection d'USPIO, ainsi que des images pondérées en T2 (T2-w et FLAIR). L'IRM après injection d'USPIO était acquise 24 heures après l'injection afin de permettre aux macrophages de passer dans les zones inflammatoires. Les contrastes Gd et USPIO n'étudient pas le même phénomène: le Gd permet de mettre en évidence la rupture de la barrière hémato-encéphalique alors que l'USPIO étudie le processus inflammatoire lié aux macrophages. La charge lésionnelle totale a ensuite été évaluée sur les volumes pondérés en T2, 24 mois après le premier instant  $m_0$ . Un technicien qualifié a réalisé la délimitation manuelle des lésions contrastées au Gd et à l'USPIO sur les images pondérées en T1 et sur tous les volumes pondérés en T2.

### 2.1. Normalisation d'intensité pour le suivi longitudinal

Nous présentons un algorithme de normalisation d'intensité longitudinal utilisant des images IRM multi spectrales du cerveau humain robuste à la présence de lésions de sclérose en plaques. Cet algorithme permet ensuite de calculer des segmentations longitudinales cohérentes et fiables. Les intensités de tissus provenant des différents canaux IRM sont modélisées par des mélanges de lois paramétriques (ici des Gaussiennes) en utilisant une estimation robuste [3], tout en gardant l'intégrité des informations sur les lésions.

L'estimation des hyper-paramètres de ces modèles par des estimateurs de maximum de vraisemblance (MLE) sous l'hypothèse de modèles de mélange Gaussiens (GMM) peut ne pas nécessairement bien converger en

présence de données aberrantes. Neykov et al. [4] ont proposé une variante à l'estimateur MLE standard afin de le rendre plus robuste à ces données aberrantes. Le principe de base est de ne pas maximiser :

$$\hat{\theta} = \operatorname{argmax}_{\theta} L(\theta) = \operatorname{argmax}_{\theta} \prod_{i=1}^n f(y_i | \theta)$$

mais plutôt la vraisemblance tamisée  $TL(\theta) = \prod_{i=1}^k f(y_{v(i)} | \theta)$ ,

où le paramètre de tamisage  $k$  ( $n/2 < k \leq n$ ) détermine la quantité de voxels rejetée lors de l'estimation et où la fonction de permutation  $v(i)$  permet l'ordonnancement des voxels étudiés :

$$f(y_{v(1)} | \theta) \geq f(y_{v(2)} | \theta) \geq \dots \geq f(y_{v(n)} | \theta)$$

Pour un paramètre  $h$  donné ( $h = \frac{n-k}{n}; (0 < h \leq 0,5)$ ), Neykov et Muller ont montré que l'estimateur de vraisemblance tamisé (TLE) obtient une estimation optimale des paramètres du modèle en présence de données contaminées à hauteur de  $h\%$ .

Cet estimateur de vraisemblance tamisé est ensuite utilisé pour réaliser la normalisation d'intensité robuste à la présence des lésions dans les images. Le premier temps est considéré comme la référence (source), les intensités des points temporels suivant (cibles)  $y$  sont alignées. Les hyper-paramètres de la référence et des points temporels cibles sont estimés de manière robuste par l'estimateur TLE. Une fois les hyper-paramètres ainsi estimés, ils sont alignés comme suit :

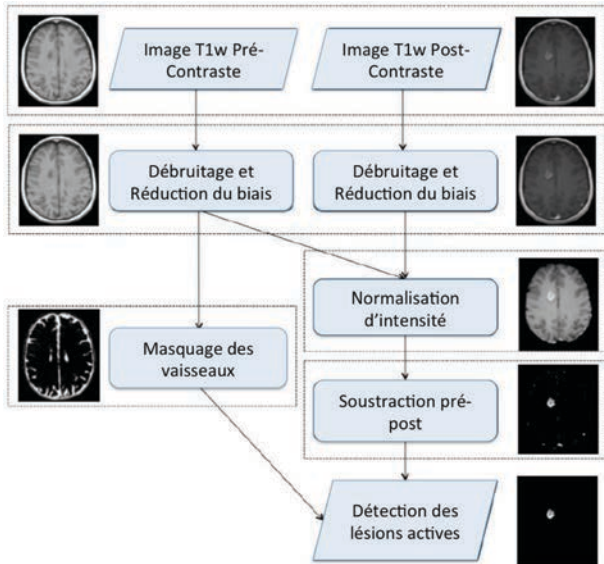
$$x_{new} = \sum_k \gamma_k \left[ \sum_{R_k}^{1/2} \sum_{m_k}^{-1/2} (x_m - \mu_{m_k}) + \mu_{R_k} \right]$$

Où  $k$  représente le nombre de classes,  $\gamma_k$  les poids respectifs de ces classes, et  $(\sum_{R_k}^{1/2}, \mu_{R_k})$  et  $(\sum_{m_k}^{-1/2}, \mu_{m_k})$  les hyper-paramètres (moyenne et covariance) des images sources et cibles.

## 2.2. Apprentissage automatique pour la prédiction d'évolution de la pathologie

### 2.2.1. Extraction des caractéristiques image

Le but de cette partie est de découvrir des motifs de lésion et de prise de contraste qui peuvent être utiles pour identifier les patients à fort risque d'évolution rapide de la maladie. Certains algorithmes ont été proposés pour segmenter les lésions SEP prenant le contraste en Gadolinium [5, 6]. Toutefois, compte tenu de la faible prise de contraste en USPIO, les algorithmes classiques ne sont plus aussi efficaces. Nous avons donc mis en œuvre une approche similaire à celle de la partie 2.1, mais ici pour obtenir une séparation robuste entre les séquences avant et après injection d'USPIO. Certaines techniques ont été proposées pour standardiser l'intensité des volumes IRM à partir d'un modèle d'intensité. Une comparaison de ces techniques est présentée dans [7]. Nous considérons ici que l'histogramme d'un volume IRM comporte un nombre prédéfini de modes d'intensités (typiquement 3 classes gaussiennes).



**Figure 2** : Chaîne d'extraction des lésions SEP prenant l'agent de contraste en IRM (Gd ou USPIO)

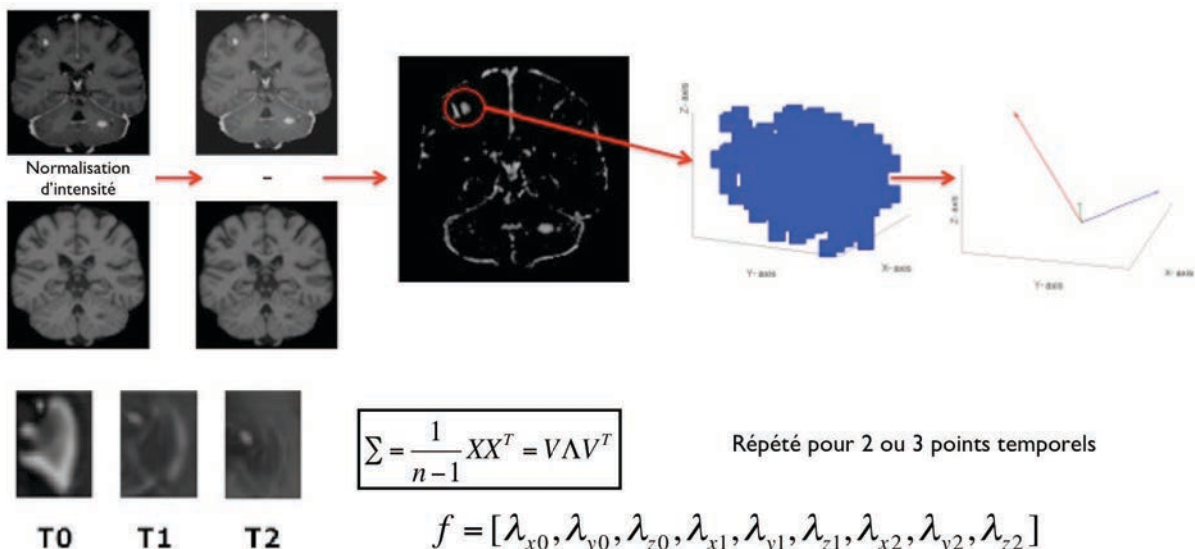
Dans cette partie, l'accent est mis sur la détection des lésions actives tout en gardant le nombre de faux positifs (FP) faible, et non une délimitation précise des frontières des lésions. L'approche classique consistant à faire une normalisation d'intensité suivie d'une soustraction du volume initial met en évidence les vaisseaux sanguins transportant l'agent de contraste. L'extraction de la lésion doit alors être affinée afin de demeurer robuste à la présence des vaisseaux sanguins. Inspiré par [5], une solution simple et efficace a été utilisée sur la base d'heuristiques. La **Figure 2** illustre le workflow utilisé pour cette chaîne de segmentation.

### 2.2.2. Représentation des caractéristiques-image

Une fois les lésions prenant le contraste USPIO et Gd extraites sur les différents points temporels (deux ou trois points temporels dans le cas présent), ils sont ensuite alignés sur le premier temps (image T1-w) servant de référentiel. Comme décrit sur la **Figure 1**, une représentation tensorielle des masques des lésions,

combinée avec un index topologique caractérisant les formes en anneaux, a été utilisée. En pratique, les lésions sont représentées comme des tenseurs spatiaux 3D et par un index d'anneau. Afin d'uniformiser la représentation, les formes annulaires ont été considérées comme remplies et le vide a été quantifié puis intégré à la représentation. L'indice d'anneau est donné par le rapport  $h_i = A_d / A_f$ , où  $A_d$  est le volume de la zone

lésionnelle obtenue directement par les segmentations, et  $A_f$  est le volume de la même zone avec les formes en anneaux remplis, ce ratio est inférieur à 1 si la lésion est une lésion annulaire. Les valeurs propres  $\lambda$  ordonnées des tenseurs 3D donnent une représentation des lésions invariante à la rotation. Pour chaque lésion et pour chaque point temporel, les coordonnées des  $n$  voxels appartenant à une lésion particulière sont représentées par la matrice  $X = [(x_1 - \mu_x), (y_1 - \mu_y), (z_1 - \mu_z) | (x_2 - \mu_x), (y_2 - \mu_y), (z_2 - \mu_z) | \dots | (x_n - \mu_x), (y_n - \mu_y), (z_n - \mu_z)]$ , indépendamment de l'intensité des voxels. Ici,  $\mu_x$ ,  $\mu_y$  et  $\mu_z$  sont la moyenne des coordonnées des  $n$  voxels appartenant à un masque de lésion. Ces valeurs sont utilisées pour définir une matrice de covariance  $\Sigma$ . Les trois valeurs propres  $\lambda$  obtenues par la décomposition de  $\Sigma$  ainsi que l'indice de forme en anneau  $h$ , pour chacun des  $m$  temps longitudinaux constituent la représentation de l'évolution temporelle des lésions. Ainsi, pour chaque lésion, un vecteur  $f_{Gd}$  et un vecteur  $f_{USPIO}$  du type  $f = [\lambda_{01}, \lambda_{02}, \lambda_{03}, h_0, \lambda_{11}, \lambda_{12}, \lambda_{13}, h_1]$ , contiennent les valeurs représentatives des lésions Gd et USPIO. Une fois les lésions ainsi représentées par agent de contraste, les vecteurs  $f_{Gd}$  et  $f_{USPIO}$  de chaque lésion sont concaténés dans un vecteur unique  $g_{Gd-USPIO}$ . Le vecteur de caractéristiques d'un patient est constitué des nombres d'occurrences des lésions des différents groupes pour ce patient : sachant que  $n_{C_i}$  représente la cardinalité d'occurrence d'un type de lésion  $C_i$  dans la population, le vecteur des caractéristiques d'un patient sera donné par  $q = [n_{C_1}, n_{C_2}, n_{C_3}]$ , avec  $n_{C_i} = 0$  si la classe de lésion  $C_i$  n'est pas présente chez ce sujet.



**Figure 1** : Représentation des points temporels des lésions sous forme tensorielle

### 2.2.3. Classification des types de lésion et des patients

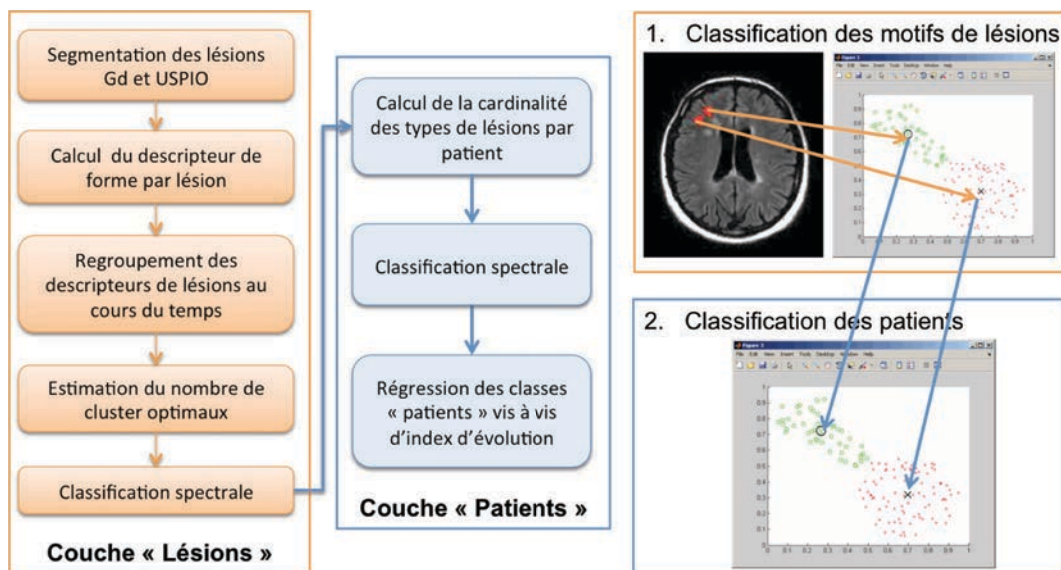
Comme illustré sur la **Figure 3**, la solution retenue repose sur une classification en deux étapes. Les motifs des lésions sont dans un premier temps identifiés et regroupés en classes homogènes au sens des caractéristiques retenues dans la partie 2.2.2. Les classes de lésion  $C_i$  ainsi découvertes sont utilisées pour classer les patients en groupes également homogènes. Ces groupes de patients sont enfin comparés à un index pris 24 mois plus tard et reconnu dans la littérature comme étant un signal précurseur d'une évolution rapide de la maladie (TLL où charge lésionnelle totale en T2). Ces deux étapes sont réalisées par un algorithme de classification non supervisé suivi d'une régression en utilisant la sortie de la première classification comme entrée de la seconde (**Figure 3**). Les deux étapes de classification sont basées sur la classification spectrale [8], car cette méthode est connue pour pouvoir gérer des configurations complexes comme par exemple des formes variées de structures ou encore des groupes de tailles différentes, ce qui peut être le cas ici. Cependant, même dans le contexte de la classification spectrale, il est nécessaire de définir a priori le nombre optimal de groupes recherchés. A cette fin, nous nous sommes basés sur le calcul d'*index de validité*. De nombreux index de validité ont été proposés dans la littérature. Dans notre cas, nous avons opté pour une variante de l'algorithme de Ng-Jordan-Weiss [9], cette méthode étant bien adaptée à la classification spectrale. Dans ce cas, le nombre de groupes est obtenu par l'analyse des valeurs propres de la matrice d'affinité qui représente les distances deux à deux entre tous les échantillons retenus. Une version robuste de cette approche a été proposée pour le cas de données mal séparées [9] : cette version estime tous les paramètres nécessaires et effectue la classification spectrale suivi par une k moyenne. Une fois le regroupement des formes de

lésions réalisé, les vecteurs de caractéristiques  $q$ , représentant le nombre de chacun des clusters détectés chez un patient, peuvent être utilisés pour catégoriser la population et identifier les patients avec une forte probabilité d'évolution sévère de la maladie (i.e. forte corrélation avec le TLL à 24 mois). Cette corrélation est réalisée en utilisant un modèle de régression  $TLL = \beta_1 (n_{C1}) + \beta_2 (n_{C2}) + \beta_3 (n_{C3})$ , où le nombre de coefficients  $\beta_i$  dépend du nombre de groupes-homogènes de patients recherché (ici trois). Les paramètres  $\beta_i$  sont estimés par régression aux moindres carrés de l'expression  $\sum \|QB - T\|^2$ , où  $B$  est le vecteur contenant toutes les  $\beta_i$ ,  $Q$  est la matrice contenant tous les vecteurs de caractéristiques  $q_j$  et  $T$  est le vecteur contenant l'ensemble des TLL de la population.

## 3. Résultats

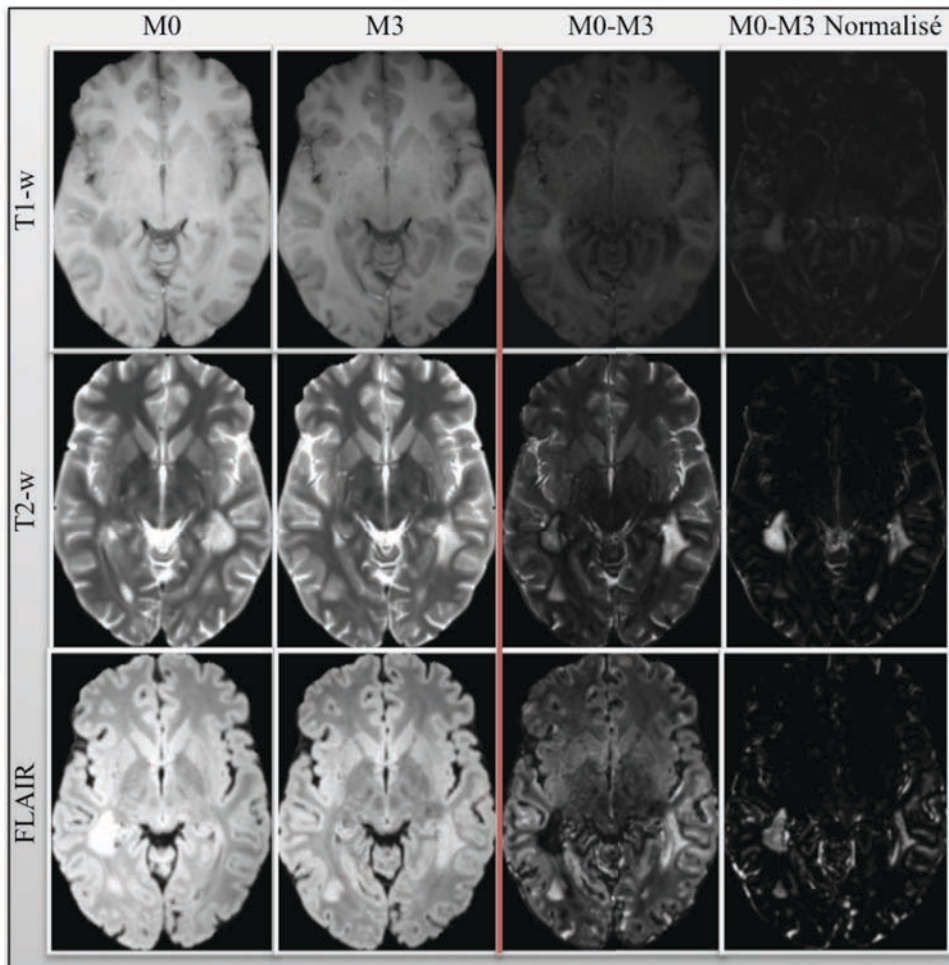
### 3.1. Normalisation d'intensité pour le suivi longitudinal

La méthode de normalisation d'intensité a été évaluée sur les données longitudinales du groupe de patients décrit dans la partie 2. Le premier instant est considéré comme la référence pour l'alignement des intensités des autres temps. Nous avons utilisé cette méthode sur les images pondérées en T1w, T2w, FLAIR et T1-Gd. Comme le montre la **Figure 4**, l'analyse qualitative des images IRM longitudinales permet de mettre en évidence à la fois les lésions évoluant au cours du temps mais est également en mesure de différencier ces lésions des tissus sains. Ces nouvelles lésions peuvent conserver, croître ou restreindre leur extension au cours du temps en fonction de l'état courant de la maladie, fournissant de la sorte un marqueur visuel et quantitatif de l'évolution de la maladie.



**Figure 3:** Principe général pour l'apprentissage automatique pour la prédiction d'évolution de la sclérose en plaques

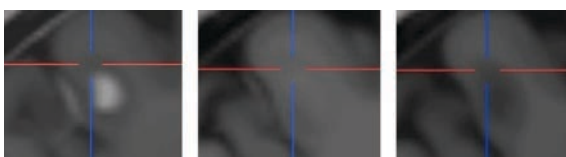




**Figure 4 :** (Gauche) Images sources de deux points temporels espacés de 3 mois (M0 et M3). (Droite) Résultat des différences temporelles sans et avec normalisation d'intensité, on peut constater la mise en évidence des lésions.

### 3.2. Apprentissage automatique pour la prédiction d'évolution de la pathologie

La **Figure 5** donne une illustration d'une prise de contraste Gd et USPIO pour une même lésion. Sur le plan radiologique, on peut y voir que la prise de contraste en USPIO est plutôt en forme d'anneau autour des contours de la lésion vu par le Gd avec un contraste plus faible. La **Figure 7** montre l'importance de la phase de normalisation d'intensité entre les images pré- et post-contraste. La significativité statistique des motifs détectés a été évaluée en calculant la distance moyenne entre chaque centroïde d'un groupe versus les centroïdes des autres groupes de motifs. Cette analyse a été répétée plus de 1000000 fois par des tests de permutations conduisant à des valeurs de p significatives ( $p < 0,0001$ ). La charge lésionnelle en T2 (TLL) et le nombre de groupes de lésions détectés sont

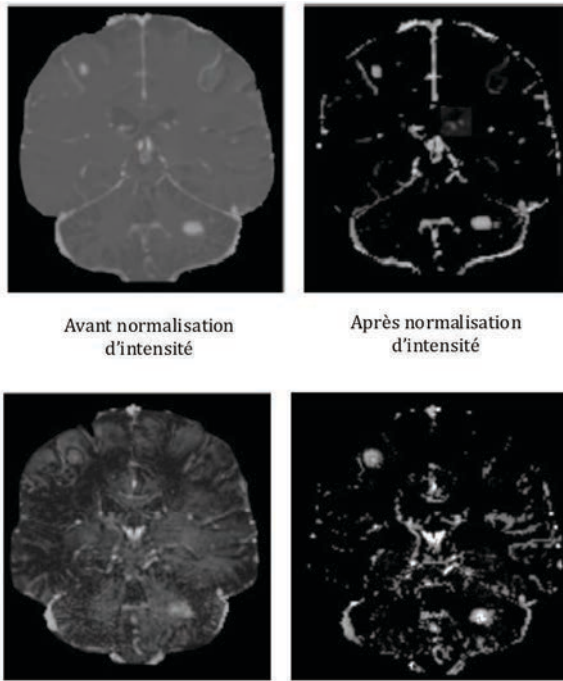


**Figure 5 :** Motif d'une lésion avec contraste Gd (gauche), avec contraste USPIO (centre) et avant prise de contraste (droite)

utilisés pour construire le modèle de régression de l'équation définie dans la partie 2.2.3. Cette régression donne une moyenne des coefficients  $R^2$  après validation croisée de 0,65 pour les lésions détectées automatiquement. L'indice de validité utilisé pour déterminer le nombre de groupes de lésions homogènes est de 3. Sur cette base, le regroupement spectral des lésions donne un groupe C1 comprenant principalement les lésions prenant seulement le contraste Gd, les deux autres groupes C2 et C3, représentant des lésions de tailles moyennes à grandes avec à la fois des prises de contraste en Gd et USPIO. Ces deux derniers groupes, même s'ils s'avèrent discriminants au regard de la classification des patients, ne permettent pas de fournir une interprétation radiologique simple. Il apparaît en revanche que ces deux groupes possèdent une bonne corrélation avec l'indice de charge lésionnelle TLL calculé après 24 mois (cf **Figure 6**).

## 4. Conclusion

Deux exemples d'application analysant les signatures longitudinales des IRM dans le contexte de l'analyse spatio-temporelle des lésions de Sclérose en Plaques ont été présentés. Ces approches permettent à la fois d'identifier les évolutions temporelles des lésions, de segmenter ces lésions lorsqu'elles prennent le contraste par un agent spécifique (Gd et USPIO ici). Nous



**Figure 7** : Images de différences de contraste en IRM après rehaussement en Gd (haut) et USPIO (bas), avec (gauche) ou sans (droite) normalisation d'intensité.

montrons enfin comment l'analyse longitudinale des motifs des lésions peut servir d'information à un classifieur à deux niveaux afin de reconstruire des groupes de lésions homogènes, non perceptibles par l'œil du radiologue mais pouvant néanmoins servir de marqueur pour identifier des groupes de patients homogènes quant à leur évolution dans la maladie. Ce schéma de traitement des données IRM en SEP pourrait conduire à un pronostic plus précis et des traitements

plus appropriés pour une catégorie à risque de patients entrant dans la maladie.

## Remerciements

Les auteurs remercient G. Edan et tous les membres du consortium USPIO-6 pour l'étude clinique utilisée dans cet article. Cette recherche a été soutenue par la fondation ARSEP, l'ERCIM, et la plateforme Neurinfo (Région Bretagne, FEDER, ...).

## Bibliographie

1. Pugliatti, M., et al., *The epidemiology of multiple sclerosis in Europe*. Eur J Neurol, 2006. **13**(7): p. 700-22.
2. Leray, E., et al., *Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis*. Brain, 2010. **133**(Pt 7): p. 1900-13.
3. Garcia-Lorenzo, D., et al., *Trimmed-Likelihood Estimation for Focal Lesions and Tissue Segmentation in Multi-Sequence MRI for Multiple Sclerosis*. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2011. **30**(8): p. 1455-67.
4. Neykov, N., et al., *Robust fitting of mixtures using the trimmed likelihood estimator*. Computational Statistics & Data Analysis, 2007. **52**(1): p. 299-308.
5. Bedell, B.J. and P.A. Narayana, *Automatic segmentation of gadolinium-enhanced multiple sclerosis lesions*. Magnetic Resonance in Medicine, 1998. **39**(6): p. 935-940.
6. Karimaghloo, Z., et al., *Automatic detection of gadolinium-enhancing multiple sclerosis lesions in brain MRI using conditional random fields*. IEEE Trans Med Imaging, 2012. **31**(6): p. 1181-94.
7. Goerner, F.L., et al., *A comparison of five standard methods for evaluating image intensity uniformity in partially parallel imaging MRI*. Med Phys, 2013. **40**(8): p. 082302.
8. von Luxburg, U., *A tutorial on spectral clustering*. Statistics and Computing, 2007. **17**(4): p. 395-416.
9. Zelnik-Manor, L. and P. Perona. *Self-tuning spectral clustering*. in *NIPS*. 2004.

Patient ID	lesion clusters (and multiplicity)	TLL in $cm^3$ after 1 year (at $m_{18}$ )
6	$C_2(\times 1), C_3(\times 1), C_1(\times 35)$	28.9
11	$C_1(\times 1)$	9.70
9	$C_2(\times 1)$	6.72
10	$C_2(\times 1), C_1(\times 9)$	5.70
16	$C_3(\times 1)$	4.70
24	no active lesions in the first 2 time points	4.63
13	$C_1(\times 1), C_2(\times 1)$	4.44
4	$C_2(\times 1), C_1(\times 2)$	4.29
21	$C_1(\times 2)$	3.50
18	$C_1(\times 4)$	3.40
25	$C_1(\times 2)$	3.32
12	$C_1(\times 6)$	2.10
7	$C_1(\times 9)$	2.10
2	$C_1(\times 1)$	1.90
19	$C_1(\times 1)$	1.73
5	$C_1(\times 1)$	1.70
22	$C_1(\times 4)$	1.27
1	no active lesions in the first 2 time points	1.18
17	$C_1(\times 1)$	1.18
8	$C_1(\times 1)$	1.14
3	no active lesions in the first 2 time points	0.98
15	no active lesions in the first 2 time points	0.68
20	no active lesions in the first 2 time points	0.54
23	no active lesions in the first 2 time points	0.49
14	no active lesions in the first 2 time points	0.29

**Figure 6** : Tableau de résultat de la classification des patients ordonné par la charge lésionnelle totale après 24 mois. La couleur indique les groupes cohérents de patients.