



# Habilitation à diriger des recherches

opérée au sein de

**l'Institut National des Sciences Appliquées de Lyon**

*présentée et soutenue publiquement par*

**Carole FRINDEL**

le 13 décembre 2019

---

## **Approche computationnelle de l'imagerie médicale : application en neurosciences**

---

**Devant le jury composé de :**

<b>M. Alain Dieterlen,</b>	Professeur des Universités, Université de Haute-Alsace	Rapporteur
<b>Mme Su Ruan,</b>	Professeur des Universités, Université de Rouen	Rapporteur
<b>M. Cyril Poupon,</b>	Directeur de recherche, CEA NeuroSpin	Rapporteur
<b>M. Claude Castelluccia,</b>	Directeur de recherche, INRIA, Équipe Privatics	Examineur
<b>Mme Véronique Eglin,</b>	Professeur des Universités, INSA de Lyon	Examineur
<b>Mme Delphine Maucort-Boulch,</b>	Professeur des Universités, Université Lyon 1	Examineur
<b>M. Wiro Niessen,</b>	Full Professor, Erasmus MC and TU Delft	Examineur
<b>M. Tae-Hee Cho,</b>	Professeur des Universités, Université Lyon 1	Membre Invité
<b>M. David Rousseau,</b>	Professeur des Universités, Université d'Angers	Membre Invité

---

*À mes deux bonheurs, Marie-Marthe et Théophile*

---

# Remerciements

C'est avec beaucoup de reconnaissance que j'adresse mes plus sincères remerciements à toutes les personnes qui m'ont aidées et soutenues durant les années de recherche résumées dans ce mémoire. Mes premiers remerciements vont à mes rapporteurs Su Ruan, Alain Dieterlen et Cyril Poupon qui ont accepté la tâche de rapporter ce travail de synthèse et Véronique Eglin, Delphine Maucort-Boulch, Claude Castelluccia et Wiro Niessen de me faire l'honneur de participer à mon jury et d'évaluer mon travail.

Il est d'usage, dans un mémoire d'habilitation à diriger des recherches, d'utiliser la première personne du pluriel pour identifier l'auteur. J'aimerais profiter de ces remerciements pour préciser que ce "nous" revêt ici pour moi un caractère particulier. J'ai en effet eu la chance de travailler et d'encadrer un grand nombre d'étudiants motivés, curieux et avec un réel goût pour la recherche. Cela a été un honneur de les former à la recherche, de les voir évoluer et progresser, de partager avec eux de bonnes et mauvaises nouvelles et d'enfin les voir prendre leur envol. Les travaux présentés ici leur doivent beaucoup et que je ne peux écrire "nous" sans penser à eux. Je vous remercie tous du fond du coeur, car vous avez été et êtes une de mes motivations premières pour continuer à me battre pour décrocher des financements et avancer dans ce milieu académique compétitif. Je les cite ici par ordre d'arrivée. Un grand Merci donc à : Anaïs Collomb, Anaïs Rouanet, Hugo Rositi, Simon Mure, Mathilde Giacalone, Grégoire Colson, Chloé Murtin, Claudio Stamile, Adrian Ion-Margineanu, Hélène Daudet, Gilda Costantino, Clément Douarre, Timothée Jacquesson, Pierre Gard, Lucie Lalanne, Justine Bosc, Rosa Huaman, Méghane Decroocq, Noëlie Debs, Théo Jourdan, Léon Victor, Ali Ahmad, Yuhan Jing, Corentin Dauléac et Yutaro Kohata.

J'ai moi-même débuté dans le milieu de la recherche en imagerie médicale avec un travail de thèse portant sur un sujet innovant qu'était l'application de l'IRM du tenseur de diffusion au muscle cardiaque. Je remercie Marc Robini et Yue-Min Zhu mes directeurs de thèse à cette époque pour leur confiance et la liberté de réflexion et d'action qu'ils m'ont offert. Un très grand merci à Marc Robini particulièrement pour m'avoir donné le goût de la belle mathématique et m'avoir transmis son sens de la rigueur scientifique. La pluridisciplinarité a été un facteur déterminant durant cette thèse, ce qui s'est notamment traduit par des interactions avec des radiologues et médecins. Dans ce contexte, je tiens tout particulièrement à remercier Pierre Croisille qui a toujours su être disponible pour dégager du temps machine et expliquer de manière didactique ce qui était attendu en clinique. Enfin, merci à Isabelle Magnin, alors directrice du laboratoire CREATIS de m'avoir accueilli, d'avoir cru en moi et d'être une source d'inspiration pour la place des femmes dans la recherche.

Ce travail n'aurait pas été possible sans un certain nombre de soutiens. Tae-Hee Cho, Yves Berthezène et Norbert Nighoghossian qui nous ont accueilli en 2011 avec David Rousseau au sein de feu l'équipe d'imagerie cérébrale. Ils nous ont fait l'honneur de croire très tôt en notre démarche de modélisation. Leur accueil, leur ouverture d'esprit et leur pédagogie autour de l'AVC ont permis à ce travail de prendre son essor. Enfin, ce que je te dois à David Rousseau dépasse de loin le cadre de ce mémoire. Il aura été un guide, un compagnon de cordée et un garde-fou; et il est surtout devenu un ami cher.

Par ailleurs, je ne voudrais pas oublier de remercier mes collègues du Premier Cycle de l'INSA de Lyon qui sont toujours présents pour remplacer au pied levé, mutualiser du travail de pédagogie et surtout trouver de l'énergie pour lancer de nouveaux projets pour enthousiasmer la future génération d'ingénieurs. Un merci tout particulier à Denis Friboulet pour son énergie explosive, à Véronique Eglin ma compatriote alsacienne, à Guillaume Lavoué, Christophe Garcia, Christian Wolf, Sylvie Cazalens, Nicolas Stouls, Richard Moreau et Mathieu Cunche pour les discussions de couloir et leur amitié. Je tenais également à remercier les gestionnaires du laboratoire sans qui ce genre d'évènements ne serait pas possible. Et plus particulièrement, Anthony Merle, pour son efficacité et sa bonne humeur qui sont restées des constantes malgré un contexte difficile de grève.

Plus personnellement, un grand merci à mes parents et mon frère pour leur amour et soutien inconditionnels. Plus particulièrement merci à mon loulou pour sa bienveillance qui m'a accompagnée au quotidien pour tenir le cap! Et enfin une pensée pleine d'amour à mes deux bouchons, Marie-Marthe est Théophile, qui étaient encore trop petits pour comprendre l'excitation et les sauts d'humeur de leur maman.



# Résumé

Les images médicales sont très utilisées pour guider la pratique médicale. Par ailleurs, grâce aux progrès constants des industriels de l'acquisition d'images, la nature, le nombre et la résolution des images médicales ne cessent de croître. Les images se développent dans de nouvelles dimensions et à de nouveaux niveaux de détails pour lesquels les médecins n'ont pas été formés. C'est le champ d'action de l'imagerie médicale computationnelle qui – à la croisée de l'informatique, des mathématiques appliquées et de la médecine – fournit des outils de traitement et de visualisation adaptés.

Cette habilitation à diriger les recherches est donc une contribution à l'imagerie médicale computationnelle avec des applications concrètes en neurosciences. Trois grands types de problèmes en traitement d'images médicales y sont abordés : l'optimisation des hyperparamètres d'un algorithme de traitement d'images, la simulation d'images synthétiques réalistes et l'utilisation de l'apprentissage automatique afin de générer des modèles à partir d'images.

Après deux premiers chapitres, dans lesquels sont résumés mon rapport d'activités ainsi que la synthèse de mes activités pédagogiques, le chapitre 3 tente de dresser de manière très pédagogique le contexte de l'imagerie computationnelle, ainsi que les différentes problématiques scientifiques associées. Les chapitres 4 à 6 représentent chacun un volet des recherches que j'ai pu effectuer tout au long de mon parcours.

Le chapitre 4 traite de la difficulté de l'ajustement des hyperparamètres d'une méthode de traitement d'images dans le contexte médical étant donné que la vérité terrain n'est pas connue. Or cet ajustement est crucial afin de fournir des résultats de qualité, des résultats reproductibles et donc guider au mieux le praticien. Afin de pallier à l'absence de vérité terrain et donc de référence absolue, nous proposons d'effectuer l'optimisation des hyperparamètres pour une tâche informationnelle donnée et donc à partir d'une référence relative. Quelques exemples d'études sont présentés dans le chapitre 4.

Afin de comparer de façon objective les performances de différents algorithmes de traitement d'images existants et d'en valider des nouveaux, il est commun de passer par une vérité *in silico*, générée par un simulateur numérique. Un des enjeux majeurs de la simulation est d'injecter un niveau de réalisme suffisant pour s'assurer qu'il n'y ait pas d'écart trop important entre les performances relatives des algorithmes pouvant être mesurées sur données simulées et celles obtenues sur données réelles. En d'autres termes, il est nécessaire d'identifier les différentes sources de bruit et de variabilité dans les images médicales réelles. Quelques exemples d'études sont présentés dans le chapitre 5.

Enfin, les interprétations des images et le diagnostic sont effectués par des experts médicaux. Cependant, ces interprétations sont sujettes à erreur en raison de leur nature subjective, de la complexité de l'image ainsi que de la grande variabilité de l'évolution des maladies entre les patients. Une voie d'amélioration consiste à guider l'expert dans le diagnostic via l'utilisation de techniques d'apprentissage automatique. Ces techniques ont le grand avantage d'être flexibles, axées sur les données et capables de saisir des relations non linéaires entre plusieurs variables prédictives. Quelques exemples d'études sont présentés dans le chapitre 6.

Au sein de chacun de ces chapitres, un bref état de l'art est proposé et les différentes approches, théoriques, de modélisation et expérimentales sont présentées. Enfin, mon projet de recherche est présenté dans le chapitre 7. Il s'inscrit autour des axes développés dans les précédents chapitres ; pour chacun d'entre eux des perspectives sont proposées et priorisées.





# Table des matières

<b>Table des matières</b>	<b>ix</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>xi</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>xix</b>
<b>1 Rapport d'activités</b>	<b>1</b>
1.1 Notice individuelle . . . . .	2
1.2 Parcours . . . . .	2
1.3 Encadrement d'étudiants . . . . .	3
1.4 Diffusion des travaux et rayonnement scientifique . . . . .	8
1.5 Responsabilités collectives . . . . .	10
1.6 Publications personnelles . . . . .	12
<b>2 Synthèse des activités pédagogiques</b>	<b>21</b>
2.1 Synthèse . . . . .	22
2.2 Détail des enseignements . . . . .	22
2.3 Responsabilités collectives pédagogiques . . . . .	25
2.4 Publications et communications en lien avec la pédagogie . . . . .	27
<b>3 L'imagerie médicale computationnelle</b>	<b>29</b>
3.1 Premier exemple : optimisation des hyperparamètres d'un algorithme . . . . .	30
3.2 Deuxième exemple : simulation d'images réalistes . . . . .	32
3.3 Troisième exemple : apprentissage automatique à partir d'images . . . . .	34
3.4 Références . . . . .	37
<b>4 Optimisation pour l'imagerie médicale computationnelle</b>	<b>39</b>
4.1 Optimisation pour une tâche de détection : contribution thèse H. Rositi . . . . .	40
4.2 Optimisation pour une tâche de déconvolution : contribution thèse M. Giacalone . . . . .	48
4.3 Optimisation pour une tâche de visualisation : contribution thèse T. Jacquesson . . . . .	59
4.4 Références . . . . .	68
<b>5 Simulation pour l'imagerie médicale computationnelle</b>	<b>73</b>
5.1 Simulation pour la validation d'un algorithme de recalage : contribution thèse C. Murtin . . . . .	74
5.2 Simulation pour la validation d'un algorithme de déconvolution : contribution thèse M. Giacalone . . . . .	84
5.3 Simulation pour la validation de la tractographie : contribution thèse T. Jacquesson . . . . .	99
5.4 Références . . . . .	106
<b>6 Apprentissage automatique pour l'imagerie médicale computationnelle</b>	<b>113</b>
6.1 Apprentissage pour la classification des stades cliniques de la sclérose en plaques : contribution thèse C. Stamile . . . . .	114

6.2	Encodage spatio-temporel local de l'IRM de perfusion brute pour la prédiction de la lésion finale d'un AVC : contribution thèses M. Giacalone et N. Debs . . . . .	121
6.3	Classification bayésienne naïve appliquée à la prédiction de l'évolution de lésion dans l'AVC ischémique : contribution thèse N. Debs . . . . .	129
6.4	Références . . . . .	134
<b>7</b>	<b>Projet de recherche</b>	<b>139</b>
7.1	L'apport de la simulation pour l'apprentissage automatique : contribution thèse N. Debs . . . . .	140
7.2	Une simulation plus réaliste par l'interrogation de nouvelles échelles et l'intégration de modèles physiques . . . . .	149
7.3	Vers la fusion de l'imagerie avec des données issus de dispositifs portatifs intelligents : contribution thèse T. Jourdan . . . . .	158
7.4	Références . . . . .	164

# Liste des figures

1.1	Résumé visuel de la bibliographie personnelle en terme d'occurrence de mots clés. . . . .	12
3.1	Combinatoire résultant du problème de la salle de classe : dans une salle de classe où il y a 3 élèves et une rangée de 3 chaises alignées, les élèves peuvent s'asseoir selon 6 configurations différentes. Les 3 couleurs représentent chacune un élève. Image tirée du site suivant : <a href="https://mathigon.org/">https://mathigon.org/</a> . . . . .	31
3.2	Représentation de l'énergie libre (élévation et échelle de couleur) d'une molécules en fonction de ses coordonnées (coordonnées dans le plan). Ce paysage offre une grande complexité étant les nombreux puits (minima locaux) dans lequel une méthode d'optimisation peut se retrouver piégée. Image tirée de WALES [2018]. . . . .	32
3.3	Pipeline de simulation d'une image. A gauche, les différentes étapes de la simulation : objet, modèle puis image. Au milieu, un exemple pour un objet carré et à droite, pour un objet carré rouge. Image tirée du site suivant : <a href="https://interstices.info/">https://interstices.info/</a> . . . . .	33
3.4	Simulateur d'images IRM anatomiques du cerveau. La première ligne représente les différentes classes de tissus modélisés : respectivement la matière blanche, la matière grise, le liquide céphalo-rachidien et les lésions. La seconde ligne illustre des simulations pour différents contrastes en IRM et la dernière ligne différentes simulations pour différents niveaux de bruit. Image tirée de KWAN et collab. [1999]. . . . .	34
3.5	Grandes familles de l'apprentissage automatique : en haut, l'approche classique où des descripteurs sont extraits préalablement des images par des experts pour ensuite en apprendre la tâche et en bas, l'approche plus récente (apprentissage profond) qui vise à réaliser de manière conjointe les deux étapes. Image tirée du site suivant : <a href="https://www.quora.com/">https://www.quora.com/</a> . . . . .	35
3.6	Aperçu d'un pipeline d'apprentissage automatique. (a) Les images initiales sont des images de concentration d'agent de contraste en IRM. Pendant la phase d'entraînement et la phase de test, les images sont obtenues respectivement à partir d'un simulateur et de données réelles de patients. (b) Les images de concentration sont codées dans des patchs spatio-temporels. (c) Un modèle de réseau de neurones de convolution (CNN) est entraîné à partir de patchs des images. (d) Chaque voxel des images de concentration testées est classé comme étant sain ou infarci. Image tirée de travaux personnels. . . . .	36
4.1	Image IRM pondérée T2 d'un cerveau de souris in vivo avec une ischémie. La flèche rouge désigne le coeur ischémique en hypersignal. Les flèches blanches désignent la chute de signal provoquée par la présence de nanoparticules dans l'environnement local à la périphérie de la lésion. Image tirée de ROSITI [2015]. . . . .	41

4.2	La configuration de l'imagerie par contraste de phase de rayonnement synchrotron. Les rayons X proviennent d'un dispositif d'insertion, puis sont monochromatisés. La distance importante entre la source et l'échantillon donne un degré élevé de cohérence spatiale. L'échantillon est monté sur un support de rotation. Le détecteur, composé d'un scintillateur, d'une optique de microscope optique et d'un CCD, est monté sur un support de translation pour permettre la propagation libre du faisceau de rayons X après l'échantillon. Image tirée de LANGER et collab. [2010]. . . . .	42
4.3	Imagerie de contraste de phase d'un cerveau de souris ischémique. En hyposignal, la lésion ischémique. Les hypersignaux présents dans les zooms représentent des nanoparticules libres (zoom 1) ou internalisées par des macrophages (zoom 2). Image tirée de ROSITI [2015]. . . . .	42
4.4	Effets de la normalisation sur le détecteur de blobs, échelle caractéristique en rouge. Image tirée du site suivant : <a href="http://www.cs.unc.edu/~lazebnik">www.cs.unc.edu/~lazebnik</a> . . . . .	43
4.5	Approche multi-échelles de la détection de blobs. Le rayon du filtre gaussien (ici noté $r$ ) varie de 10 à 40 $\mu\text{m}$ (à gauche) pour réaliser des détections de structures circulaires de différentes tailles (à droite). Image tirée de ROSITI et collab. [2013]. . . . .	44
4.6	Influence du paramètre $\delta/\beta$ sur la qualité de la reconstruction de la phase. (A) est une coupe histologique extraite de l'atlas FRANKLIN et collab. [2008]. (B-F) sont des images de contraste de phase reconstruites avec différentes valeurs de $\delta/\beta = 50, 200, 321, 600, 1250$ . Les zooms 1 et 2 sont réalisés sur des zones de $80 \times 80 \mu\text{m}^2$ , respectivement dans une zone sans fibres nerveuses et sur un faisceau de fibres nerveuses. Image tirée de ROSITI [2015]. . . . .	45
4.7	A gauche, entouré en vert, rapport de Fisher (RF) représenté en fonction du coefficient $\delta/\beta$ . La ligne pleine représente le RF des nanoparticules par rapport à la lésion et la ligne en pointillés représente le RF des tissus de la lésion par rapport aux tissus sains environnants. A droite, entouré en rouge, courbes de sensibilité/spécificité, représentant la probabilité de bonne détection en fonction de la probabilité de fausse alarme. Chaque courbe représente un $\delta/\beta$ différent. Pour le graphique de gauche et de droite respectivement, les régions considérées sont les nanoparticules puis la lésion ischémique. Image tirée de travaux personnels. . . . .	46
4.8	Imagerie par résonance magnétique pondérée en perfusion : représentation d'une coupe de la série de volumes acquis en dynamique (dans le temps) en parallèle de l'injection intraveineuse d'un agent de contraste. Image tirée de GIACALONE [2017]. . . . .	49
4.9	Calcul des paramètres d'intérêt clinique par approches semi-quantitative (AT, rTTP, TTP, FWHM et moment d'ordre 1) et quantitative (CBF, CBV, MTT, TMAX). Image tirée de GIACALONE [2017]. . . . .	49
4.10	Visualisation de la déconvolution d'un point de vue physiologique : l'idée est de soustraire au signal de concentration $C_v(t)$ le signal d'entrée artérielle $C_a(t)$ . Ce dernier correspond à des phénomènes macro-vasculaires enregistrés dans l'artère tels que la fonction cardiaque du patient. La soustraction permet de mesurer uniquement la micro-circulation. Image tirée de GIACALONE [2017]. . . . .	50
4.11	Modèles de formes 2D utilisés pour les simulations : en gris, les tissus sains; en blanc, les tissus ischémiés. Image tirée de GIACALONE [2017]. . . . .	53
4.12	Vue générale de l'hypersurface et zoom de la région autour du coin du coude. L'étoile correspond au jeu de paramètres optimum, le cercle au coin sélectionné manuellement ('le vrai coin') et le diamant au coin détectée de façon automatique par la méthode proposée ici. Image tirée de GIACALONE [2017]. . . . .	55
4.13	Illustration de l'étape 1 de la méthode de sélection de l'origine pour la détection du coin de la L-hypersurface. Les points en blanc correspondent aux points dans les régions les plus sur- et sous-régularisées. Les points en rouge, sous le plan gris $\mathcal{P}$ , correspondent à l'ensemble des points candidats pour le coin. Image tirée de GIACALONE [2017]. . . . .	56

4.14	Illustration de l'étape 2.a et 2.b de la méthode de sélection de l'origine pour la détection du coin de la L-hypersurface. Image tirée de GIACALONE [2017]. . . . .	57
4.15	Illustration de l'étape 2.c et 2.d de la méthode de sélection de l'origine pour la détection du coin de la L-hypersurface. Image tirée de GIACALONE [2017]. . . . .	57
4.16	Pourcentage d'erreur $100 * (\widehat{CBF}_v - CBF_v) / CBF_v$ sur les valeurs du CBF obtenues après déconvolution (a) lorsque le jeu de paramètres de régularisation optimum est utilisé, (b) lorsque le jeu de paramètres de régularisation correspondant au vrai coin de la L-hypersurface est utilisé et (c) lorsque le jeu de paramètres de régularisation correspondant au coin détecté automatiquement est utilisé. (d) montre les résultats obtenus avec l'algorithme de déconvolution de Tikhonov – algorithme de référence qui inclut uniquement un terme de régularisation temporelle – lorsque le paramètre de régularisation optimum est utilisé. Image tirée de GIACALONE [2017]. . . . .	58
4.17	Volumineux schwannome vestibulaire à gauche, paquet acoustico-facial visible à droite (flèche) mais pas à gauche à cause de la tumeur (pointillés). Image tirée de JACQUESSON [2018]. . . . .	59
4.18	Kyste épidermoïde géant de la base du crâne à gauche, la position du nerf oculomoteur ou du nerf trijumeau (flèches) est impossible à certifier à cause des modifications anatomiques liées à la tumeur. Image tirée de JACQUESSON [2018]. . . . .	59
4.19	RM T1 en coupe sagittale. Image tirée de données personnelles. . . . .	60
4.20	Tractographie - <i>Superior Longitudinal Fasciculus</i> , d'après CATANI et collab. [2005]. . . . .	60
4.21	Nerfs crâniens dans leur environnement anatomique. (A : abord chirurgical ptérional, et B : abord rétro-sigmoïde) d'après RHOTON [2002]. . . . .	60
4.22	Tenseur de diffusion : le mouvement dirigé des molécules d'H <sub>2</sub> O le long des fibres peut être modélisé par un tenseur positif symétrique de second ordre, d'après DESCOTEAUX et POUPON [2014]. . . . .	61
4.23	Reconstruction des fibres à partir du tenseur de diffusion ou de la fonction de distribution d'orientation ( <i>orientation distribution function, ODF</i> ), modifié d'après CHUNG et collab. [2011]; DESCOTEAUX et POUPON [2014] . . . . .	62
4.24	Histogrammes polaires correspondant à deux types de champs de vecteurs. La valeur d'entropie du vecteur central avec un voisinage 3x3 et 10 bins est plus élevée lorsque les vecteurs du voisinage ont des orientations variées (b) que lorsqu'ils présentent une direction privilégiée (a). Image tirée de DECROOCQ et collab. [2019]. . . . .	64
4.25	Projection d'entropie minimum (MEP) en vue axiale de matrices d'entropie obtenues à partir des données d'IRM-TD brutes pour le cas (a) et à partir du champ de vecteurs reconstruit pour le cas (b). Sur (a), les branches du nerf optique présentent une entropie élevée alors que l'anatomie prédit des fibres localement orientées de la même manière; sur (b), la matrice d'entropie obtenue est cohérente avec les a priori anatomiques. Image tirée de DECROOCQ et collab. [2019]. . . . .	64
4.26	Filtrages successifs obtenus pour différents pourcentages du nombre de fibres total pour le nerf V. La vignette notée "expert" correspond au nerf traqué par un expert en neuroanatomie. Image tirée de DECROOCQ et collab. [2019]. . . . .	65
4.27	Boxplot du score $QLT_{max}$ selon le nerf d'intérêt. Image tirée de DECROOCQ et collab. [2019]. . . . .	66
5.1	Importance du recalage pour éviter la discontinuité dans la pile d'images après fusion. Vue oblique de la reconstruction 3D après fusion de deux piles d'images. (a) Concaténation sans recalage précis. Des décalages (cercle en pointillé) sont observés dans les fibres neuronales qui devraient être continues à la limite entre les deux piles d'images (ligne pointillée). (b) Concaténation après recalage précis. Les fibres apparaissent continues. Image tirée de MURTIN et collab. [2018]. . . . .	75

5.2	Illustration des étapes de l'algorithme proposé pour le recalage et la fusion de piles d'images en microscopie confocale. Les étapes représentées en bleu foncé sont obligatoires alors que les étapes en bleu clair sont facultatives et ont été ajoutées afin de rendre l'outil logiciel plus générique. Image tirée de <a href="#">MURTIN et collab. [2018]</a> . . . . .	76
5.3	Détection de la zone de chevauchement : (a1) la dernière section de la sous-pile correspondant à l'avant de l'échantillon est comparée à chaque section de la sous-pile correspondant à l'arrière de l'échantillon le long de l'axe z en utilisant (a2) la comparaison basée sur les descripteurs SIFT jusqu'à ce que (a3) soit trouvée la meilleure correspondance. (a4) Courbe de correspondance, qui indique le nombre de descripteurs SIFT identifiés comme identiques entre les deux sections comparées. Le maximum de cette courbe correspond à la position du chevauchement (section rouge sur a3). Image tirée de <a href="#">MURTIN et collab. [2018]</a> . . . . .	77
5.4	Recalage 3D par trois comparaisons 2D consécutives : (a) Le volume de chevauchement entre les deux piles d'images est identifié (b – d) La comparaison SIFT est ensuite effectuée entre les paires de sous-volumes spatialement correspondants, d'abord dans le plan x-y (b), puis dans le plan y-z (c) et enfin dans le plan x-z (d). Image tirée de <a href="#">MURTIN et collab. [2018]</a> . . . . .	78
5.5	Vue d'ensemble de la simulation in silico de piles d'images en microscopie confocale. Tout d'abord, le masque binaire de la partie signal est généré à partir d'un jeu de données réel. Le masque apparaît net et brillant quelle que soit la profondeur de la section dans l'échantillon. Ensuite, le bruit simulé dans le signal (fibres) et le fond qui dépend de la profondeur est convolué aux masques binaires. Enfin, les images de signal et de fond sont fusionnées. Image tirée de <a href="#">MURTIN et collab. [2018]</a> . . . . .	79
5.6	Evolution des paramètres $k$ (panneau supérieur) et $\theta$ (panneau inférieur) de la loi gamma du bruit dans la partie signal (a) et la partie fond (b) de la pile d'images avant. Résultats pour cinq échantillons de cerveau différents et leur moyenne (rouge). Les 20 premiers micromètres, qui contiennent principalement l'image des corps cellulaires, sont exclus de l'évaluation. Image tirée de données personnelles. . . . .	80
5.7	Génération de piles d'images virtuelles à partir d'une seule pile d'images. (a) Une seule pile d'images (dans cet exemple, l'épaisseur est de 300 sections = 120 mm) est divisée en deux sous-piles se chevauchant (avec une épaisseur de 250 sections = 100 mm). La simulation de bruit est ensuite appliquée à la pile avant, de l'avant vers l'arrière, pour simuler l'imagerie du côté frontal, et de l'arrière à l'avant pour la pile arrière afin de simuler l'imagerie opposée. (b) Image réelle. (c) Masque binaire de la structure du signal. (d) Simulation in silico de la section d'image à 30 $\mu\text{m}$ de la surface. (e) Même section à 90 $\mu\text{m}$ de la surface. Notez que le signal apparaît plus sombre et plus flou dans (e) par rapport à (d), ce qui est cohérent avec la dégradation de l'image dans les piles d'images de microscopie confocale réelle. Image tirée de <a href="#">MURTIN et collab. [2018]</a> . . . . .	81
5.8	Paramètres de rotation, translation et erreurs associées après le recalage des données simulées . . . . .	82
5.9	Recalage des données simulées. Superposition de la courbe de correspondance pour zéro à cinq itérations. L'encadré correspond au zoom autour du pic pour mieux visualiser les lignes qui se chevauchent. Image tirée de <a href="#">MURTIN et collab. [2018]</a> . . . . .	83
5.10	Visualisation 3D des lésions des 4 groupes identifiés, respectivement en (A) des lésions plutôt grosses et fragmentées, en (B) des lésions plutôt moyennes et éclatées, en (C) des lésions plutôt petites et compactes et en (D) des lésions plutôt grosses et compactes. Ces lésions représentent les centroïdes de chaque groupe identifié. Image tirée de données personnelles. . . . .	85
5.11	Représentation des différentes fonctions d'entrées artérielles (AIF) obtenues après 10 estimations manuelles par un même opérateur pour un patient donné. Image tirée de données personnelles. . . . .	87

5.12	Approximation en fonction du RSB de la variation relative du biais introduit par un bruit ricien sur le signal IRM de perfusion entre la valeur du biais introduit au niveau du signal avant l'arrivée du bolus d'agent de contraste et la valeur du biais introduit au niveau du pic du signal, lorsque la concentration en agent de contraste est à son maximum. Image tirée de GIACALONE [2017]. . . . .	88
5.13	Troisième et quatrième moments d'une variable aléatoire log-ricienne en fonction du rapport signal sur bruit en dB (RSB). Image tirée de données personnelles. . . . .	89
5.14	Chaîne de simulation pour notre simulateur d'image de concentration en IRM de perfusion. Image tirée de GIACALONE [2017]. . . . .	90
5.15	Formes des réponses impulsionnelles obtenues en fonction du modèle de micro-circulation. De gauche à droite : le modèle porte, le modèle triangulaire et le modèle exponentiel. . . . .	91
5.16	Illustration, dans le cas où 3 classes de tissus sont présentes, des 12 (4x3) paramètres nécessaires à décrire la distribution d'un paramètre hémodynamique (ici le CBF). Image tirée de GIACALONE [2017]. . . . .	91
5.17	Illustration du modèle de bruit pour l'AIF proposé dans notre simulateur. Les courbes en couleur représentent 100 AIF bruitées, la courbe noire l'AIF non bruitée. Image tirée de GIACALONE [2017]. . . . .	92
5.18	Modèles de forme utilisés pour l'étude de robustesse. En rouge foncé, les tissus blancs sains; en rouge clair, le tissus gris sains; en noir, les tissus dans la zone de nécrose. Image tirée de GIACALONE [2017]. . . . .	93
5.19	Impact d'erreurs d'estimation sur $y_{\max}$ (en haut) ou sur $t_{\max}$ (en bas) sur les performances de l'algorithme de déconvolution, telles que quantifiées par le nMAE (à gauche) ou le nRMSE (à droite). Au total, les résultats des déconvolutions de 120 simulations (30 par modèle de forme) sont affichés. Image tirée de GIACALONE [2017]. . . . .	97
5.20	Premières descriptions anatomiques de Vesalius (A), Vieussens (B), Dejerine (C) à Ludwig et Klingler (D) . . . . .	99
5.21	Atlas de PAXINOS et FRANKLIN [2019] où l'histologie a été réalisée avec une coloration spécifique à la myéline. . . . .	100
5.22	Ellipsoïdes représentant la structure de l'image. Les demi-axes sont orientés selon les trois vecteurs propres $e_1$ , $e_2$ et $e_3$ et sont de dimensions $\lambda_1$ , $\lambda_2$ et $\lambda_3$ . . . . .	101
5.23	Visualisation des résultats de tractographie sur les orientations des fibres locales extraites de l'histologie classique (A) et de l'imagerie synchrotron (B) pour l'ensemble du cerveau de souris. Le cadre 1 affiche la distribution de l'angle de la fibre (angles entre l'orientation de la fibre primaire et l'axe z). Le cadre 2 est le zoom utilisé pour la Figure 2. Les couleurs représentent la direction dominante des fibres dans chaque voxel. Par convention, le rouge, le vert et le bleu sont respectivement associés aux axes x y et z. Image tirée de JACQUESSON et collab. [2018]. . . . .	103
5.24	Visualisation des résultats de tractographie sur les orientations des fibres locales extraites de l'imagerie synchrotron (A) et de l'histologie classique (B) pour le zoom du cadre 2 de la Figure 5.23. Le cadre 1 affiche la distribution de l'angle des fibres. Le même codage couleur que pour la Figure 5.23 est utilisé. Image tirée de JACQUESSON et collab. [2018]. . . . .	104
5.25	Vue d'ensemble de la procédure de simulation (à gauche) et des paramètres associés (à droite). Image tirée de JACQUESSON et collab. [2018]. . . . .	104
5.26	Résultats de simulation d'images de diffusion et de reconstruction par tractographie pour le nerf optique de la souris. (A) Représentation du nerf optique, (B) simulation à l'échelle cellulaire et (C) simulation à l'échelle macroscopique. Image tirée de JACQUESSON et collab. [2018]. . . . .	105
6.1	Algorithme de RELIEF-F : sélection du plus proche "quasi hit" et "quasi-erreur" avant le calcul de la pondération. Image tirée de Wikipédia. . . . .	117

6.2	Représentation éclatée des 17 faisceaux de fibres principaux de l'atlas de JHU <a href="#">HUA et collab. [2008]</a> . Les fibres du côté gauche et du corps calleux sont vus de gauche, tandis que les fibres de droite sont vus de droite. Les vues arrière, gauche et inférieure des faisceaux de fibres superposés sont indiquées au centre de la figure. Image tirée de <a href="#">JIN et collab. [2014]</a> . . . . .	118
6.3	(En haut) Fibres colorées selon leurs F-Mesures; les faisceaux de fibres avec une F-Mesure faible ou forte sont respectivement représentés en bleu et en rouge. (En bas) Tableau avec les performances en termes de F-Mesures obtenues à partir de la classification de chaque faisceau de fibres avec une métrique de diffusion particulière. Image tirée de <a href="#">STAMILE et collab. [2015]</a> . . . . .	119
6.4	Représentation du cerveau moteur. . . . .	120
6.5	Illustration de la signature spatio-temporelle des signaux bruts des voxels en IRM de perfusion. La région avec un comportement anormal en perfusion est mise en évidence par le cercle rouge. Image tirée de <a href="#">GIACALONE [2017]</a> . . . . .	123
6.6	Méthode d'encodage sous forme d'imagette de la signature spatio-temporelle des signaux bruts des voxels en IRM de perfusion. Image tirée de <a href="#">GIACALONE et collab. [2018]</a> . . . . .	123
6.7	Illustration des profils types des imagettes de type $I_1$ , $I_3$ et $I_5$ (de haut en bas) pour les tissus sains (à gauche) et pour les tissus situés dans la lésion finale (à droite). Images tirées de données personnelles. . . . .	124
6.8	Illustration de 6 imagettes $I_1$ de tissus infarcis qui ont été incorrectement classifiés comme tissus sains (faux négatifs). Image tirées de données personnelles. . . . .	126
6.9	Illustration de 6 imagettes $I_1$ de tissus sains qui ont été incorrectement classifiés comme tissus infarcis (faux positifs). Image tirée de données personnelles. . . . .	127
6.10	Vue globale de l'approche de classification proposée. Image tirée de <a href="#">GIACALONE et collab. [2018]</a> . . . . .	127
6.11	Illustration des performances de classification obtenues pour une coupe de patient avec (à gauche) les signaux de perfusion bruts, (au milieu) les signaux de concentration et (à droite) les signaux de concentration après déconvolution. Le modèle de classification utilisé ici a été entraîné sur tous les voxels (des quatre patients différents) n'appartenant pas à cette coupe spécifique. Image tirée de <a href="#">GIACALONE et collab. [2018]</a> . . . . .	128
6.12	Vraisemblances des 6 cartes binaires pour la classe lésion, pour toutes les combinaisons de patients possibles dans l'ensemble d'apprentissage. Image tirée de <a href="#">DEBS et collab. [2019]</a> . . . . .	131
6.13	DSC de la classe "lésion" en fonction du nombre de patients dans l'ensemble d'apprentissage, pour $N = 0$ . Les lignes vertes correspondent à un résultat DSC d'apprentissage individuel, tandis que les aires violettes représentent la distribution DSC pour plusieurs combinaisons de patients. Toutes les combinaisons possibles de patients sont représentées. Image tirée de <a href="#">DEBS et collab. [2019]</a> . . . . .	132
6.14	Résultats du modèle bayésien naïf pour une coupe d'un patient testé. Deux cartes hémodynamiques $X_i$ (DWI et CBF) des six utilisées pour l'apprentissage ainsi que l'imagerie FLAIR final $Y$ sont représentées binarisées. En rose sont représentés les voxels considérés "sain" et en violet les voxels considérés "lésion". Image tirée de <a href="#">DEBS et collab. [2019]</a> . . . . .	132
7.1	Paramètres par défaut du simulateur pour la variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques : débit sanguin cérébral (CBF, en mL / g / s) et temps de transit moyen (MTT, en s). La distribution de chaque paramètre est modélisée par une gaussienne de moyenne $\mu$ et d'écart type $\sigma$ . Nous avons examiné 3 classes de tissus : les tissus gris sains (HGT), les tissus blancs sains (HWT) et les tissus lésionnels (LT). Le fond (BG) a une distribution nulle. . . . .	141



7.2	Courbes d'AIF moyennes extraites sur chacun des 76 patients de la cohorte. Les lignes bleues correspondent aux AIF à distribution étroite. Les lignes rouges correspondent aux AIF à distribution large. Les lignes grises correspondent aux AIF intermédiaires. Cela témoigne de la grande variabilité et l'inhomogénéité des formes d'AIF. Image tirée de données personnelles. . . . .	142
7.3	Courbes d'AIF des 8 patients testés, indiqués en couleur, parmi toutes les AIF de la cohorte. Les patients choisis présentent de grandes différences de forme d'AIF. Image tirée de données personnelles. . . . .	143
7.4	Aperçu du pipeline de prédiction proposé. (a) Les images initiales sont des images en concentration d'agent de contraste. Durant la phase d'entraînement et de test les images de concentration sont obtenues respectivement à partir du simulateur et de l'IRM de perfusion brute du patient testé. (b) Les images de concentration sont codées dans des patchs spatio-temporels. (c) Un modèle CNN est entraîné à partir de patchs des images de concentration. (d) Chaque voxel des images de concentration testées est classé comme étant sain ou infarcté. Image tirée de données personnelles. . . . .	144
7.5	Distance de Hausdorff (HD) et similarité de Dice (DSC) après avoir effectué 10 fois l'expérience 1 (1ère colonne), 2 (2ème colonne) et 3 (3ème colonne). Toutes les mesures sont moyennées sur les 10 fois et affichées pour chaque patient testé (moyenne $\pm$ écart-type). Les DSC et HD pour TMAX sont indiqués (4ème colonne). Nous avons montré en gras quand l'expérience 3 donnait la meilleure performance à l'échelle du patient. Pour les trois expériences, l'écart type HD est faible, voire nul, car certains voxels aberrants ont été systématiquement mal prédits. . . . .	145
7.6	DSC obtenu en fonction du nombre de patchs injecté durant la phase d'apprentissage de l'expérience 3. Chaque point correspond au DSC moyen de 10 expériences répétées sur chaque patient testé et à son écart-type. La ligne pointillée rouge indique le nombre optimal de patchs pour atteindre un régime stable. Image tirée de données personnelles. . . . .	146
7.7	Cartes de prédiction associées à l'expérience 1 (1ère colonne), l'expérience 2 (2ème colonne) et l'expérience 3 (3ème colonne) pour les patients testés. Les voxels dans les tons bleus ont été prédits sains et les voxels dans les tons rouges ont été prédits infarctés. Le biomarqueur classique TMAX seuillé à 6 secondes est présenté en 4ème colonne. Les colonnes 1 à 4 doivent être comparées à l'IRM FLAIR final (5ème colonne). . . . .	148
7.8	Ensemble des AIF extraites manuellement (en noir) et leur signal médian associé (en rouge) pour 2 patients de notre étude. À titre d'illustration, la variabilité intra-patient de l'AIF est plus grande à droite qu'à gauche. Image tirée de données personnelles. . . . .	150
7.9	Carte de délai calculée pour une coupe axiale d'un patient avec des seuils de délai allant croissant. Cette représentation fournit des informations sur la propagation de l'agent de contraste des artères principales aux tissus. Image tirée de <a href="#">DEBS et collab. [2019]</a> . . . . .	150
7.10	Prédictions de la lésion d'AVC lors d'un apprentissage à partir de la base de données C (2ème colonne) et de la base de données D (3ème colonne) pour deux patients testés. L'IRM de perfusion (1ère colonne) est l'image donnée en entrée au CNN. Les colonnes 2 et 3 doivent être comparées à la vérité terrain (4ème colonne). Les voxels en bleu et rouge ont été prédits respectivement sains ou infarctés. Le deuxième patient (2ème ligne), contrairement au premier, bénéficie de vaisseaux auxiliaires d'où l'importance de l'information de délai. Image tirée de <a href="#">DEBS et collab. [2019]</a> . . . . .	152
7.11	Représentation 3D du réseau artériel cérébral et des différents territoires vasculaires associés. Image tirée de Wikipédia. . . . .	152
7.12	Représentation 3D du réseau artériel cérébral et des différents territoires vasculaires associés. Image tirée de données personnelles. . . . .	153
7.13	Représentation simplifiée du flux en aval de la sténose pour les formes symétriques et asymétriques avec 60% et 90%. Image tirée de données personnelles. . . . .	154

---

7.14	Panneau A : Image en 2D réelle d'une cellule cancéreuse C2C12 immuno-colorée à l'aide des anticorps Alexa Fluor 488 et acquise à l'aide d'un microscope à super résolution N-SIM (Nikon Instruments) équipé d'un objectif à immersion dans l'huile CFI Apo TIRF 100x 1.49 N.A et caméra. Échelle : $4\mu m$ . Panel B : Image synthétique générée avec une distribution aléatoire de marqueurs et convoluée par un noyau gaussien simulant la fonction d'étalement de point. Image tirée de données personnelles. . .	157
7.15	Pipeline de traitement de données IoT pour la reconnaissance d'activités. Un adversaire peut également utiliser un classificateur pour faire de la ré-identification de l'utilisateur. Image tirée de <a href="#">JOURDAN et collab. [2018]</a> . . . . .	159
7.16	Mesures du domaine temporel et fréquentiel sélectionnées pour calculer les vecteurs de descripteurs. N : taille en nombre d'échantillons du signal issu d'un canal, Q : quartile. Image tirée de <a href="#">JOURDAN et collab. [2018]</a> . . . . .	160
7.17	Distribution cumulative de la précision pour la tâche de ré-identification : les utilisateurs peuvent être facilement ré-identifiés à partir de leurs données. Image tirée de données personnelles. . . . .	161
7.18	Notre approche fournit un meilleur compromis utilité versus confidentialité que les approches de l'état de l'art. Image tirée de <a href="#">JOURDAN et collab. [2018]</a> . . . . .	162

# Liste des tableaux

4.1	Moyenne $\pm$ écart-type de l'indice de performance (%) défini à l'équation 4.16 obtenu sur 30 réalisations de bruits pour différents modèles de forme. . . . .	55
4.2	Diamètre estimé par l'observation en anatomie des nerfs étudiés. . . . .	65
5.1	Compilation des valeurs trouvées dans la littérature pour les paramètres hémodynamiques CBF, CBV et MTT au sein de tissus sains de la substance grise (SG), de la substance blanche (SB) ou d'un mélange des deux (mixte). Dans le tableau, $\overline{\sigma}_{inter}$ fait référence à la moyenne des écarts-types inter-patients trouvés dans la littérature tandis que $\overline{\sigma}_{intra}$ fait référence à la moyenne des écarts-types intra-patients. . . . .	86
5.2	Jeu de paramètres de régularisation optimum $\Lambda_{R_i} = (\lambda_t, \lambda_s)$ sélectionné pour le modèle de forme $R_i$ dans un contexte de régularisation spatio-temporelle (ST) et dans un contexte de régularisation temporelle simple (T) de l'algorithme de déconvolution de <b>FRINDEL et collab. [2014]</b> . . . . .	95
5.3	Performances (Moyenne $\pm$ Écart-type) de l'algorithme de déconvolution de <b>FRINDEL et collab. [2014]</b> pour la déconvolution, avec la vraie fonction d'entrée artérielle, de n=6 images de concentration en agent de contraste simulées pour chaque modèle de forme $R_i$ , lorsque le jeu de paramètres de régularisation utilisé est optimal ( $\Lambda_{R_i}$ pour images simulées avec $R_i$ ), ou lorsque le jeu de paramètres de régularisation utilisé est sous-optimal ( $\Lambda_{R_j}$ pour images simulées avec $R_i$ , avec $j \neq i$ ). Pour chaque modèle de forme, le pire résultat obtenu dans le contexte de régularisation spatio-temporelle entre les quatre jeux de paramètres de régularisation est systématiquement de meilleure qualité que le meilleur résultat obtenu dans un contexte de régularisation temporelle simple. Ceci est illustré en gris pour le patient $R_1$ et le critère de qualité nMAE. . . . .	95
5.4	Quantification de l'impact de la variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques – Performances (Moyenne $\pm$ Écart-type) de l'algorithme pour la déconvolution, avec la vraie fonction d'entrée artérielle, de n=30 images de concentration en agent de contraste simulées à partir de chaque modèle de forme $R_i$ . Les images de concentration en agent de contraste sont simulées en générant une nouvelle réalisation des cartes de paramètres hémodynamiques à chaque fois, tout en conservant toutes les autres variables de simulation identiques. Code de pertinence statistique pour les tests de Student appariés : *** pour une p-value $\leq$ 0.001, sinon ** pour une p-value $\leq$ 0.01, sinon * pour une p-value $\leq$ 0.05, sinon • pour une p-value $\leq$ 0.1, sinon † pour une p-value $\leq$ 1. . . . .	96

5.5	Quantification de l'impact du bruit dans le système d'acquisition IRM – Performances (Moyenne±Écart-type) de l'algorithme pour la déconvolution, avec la vraie fonction d'entrée artérielle, de n=30 images de concentration en agent de contraste simulées à partir de chaque modèle de forme $R_i$ . Les images de concentration en agent de contraste sont simulées en générant une nouvelle réalisation de bruit dans le système d'acquisition IRM à chaque fois, tout en conservant toutes les autres variables de simulation identiques. Code de pertinence statistique pour les tests de Student appariés : *** pour une p-value≤0.001, sinon ** pour une p-value≤0.01, sinon * pour une p-value≤0.05, sinon • pour une p-value≤0.1, sinon † pour une p-value≤1. . . . .	96
5.6	Quantification de l'impact d'erreurs d'estimation sur l'AIF – Performances (Moyenne±Écart-type) de l'algorithme pour la déconvolution d'une image de concentration en agent de contraste simulée à partir de chaque modèle de forme $R_i$ avec n=30 différentes fonctions d'entrée artérielle bruitées, où des perturbations sont introduites sur $y_{\max}$ et $t_{\max}$ . Code de pertinence statistique pour les tests de Student appariés : *** pour une p-value≤0.001, sinon ** pour une p-value≤0.01, sinon * pour une p-value≤0.05, sinon • pour une p-value≤0.1, sinon † pour une p-value≤1. . . . .	97
5.7	Différentes possibilités de formes d'objets dans une image 3D, en fonction de la norme des valeurs propres et de leur signe. . . . .	102
6.1	Matrice de confusion moyenne obtenue sur les 100 jeux de test avec le classifieur SVM.	126
6.2	Indicateurs de fiabilité des classifieurs SVM obtenus pour les 100 jeux de test. La précision correspond au nombre de voxels qui sont classifiés correctement sur le nombre total de voxels dans le jeu test. La sensibilité correspond au nombre de voxels qui sont correctement classifiés comme appartenant à la classe 1 (infarctis), sur le nombre total de voxels appartenant effectivement à la classe 1 dans le jeu test. La spécificité correspond au nombre de voxels qui sont correctement classifiés comme appartenant à la classe 0 (sains), sur le nombre total de voxels appartenant effectivement à la classe 0 dans le jeu test. . . . .	126
6.3	Encodage en 6 valeurs pour les cartes binaires prenant en compte, pour chaque voxel, l'état des voxels de son voisinage $N \times N$ . . . . .	130
6.4	Coefficient de similarité DSC des tissus infarctés et des tissus sains en fonction de l'échelle d'observation N de chaque voxel. Les mesures sont moyennées sur toutes les combinaisons de patients possibles (moyenne ± écart-type). . . . .	133
7.1	Métriques Dice et Hausdorff entre les voxels prédits infarctis et la lésion finale. Toutes les mesures sont moyennées sur le jeu de données test (moyenne ± écart type). . . .	151
7.2	Les activités des utilisateurs peuvent être reconnues avec un fort taux de précision. .	161

# Chapitre 1

## Rapport d'activités

*« Lorsque tu ne sais pas où tu vas,  
regarde d'où tu viens »*

---

Proverbe africain

### Sommaire

---

<b>1.1 Notice individuelle</b> . . . . .	<b>2</b>
<b>1.2 Parcours</b> . . . . .	<b>2</b>
1.2.1 Formation et diplômes . . . . .	2
1.2.2 Expériences professionnelles passées . . . . .	3
<b>1.3 Encadrement d'étudiants</b> . . . . .	<b>3</b>
1.3.1 Thèses soutenues : 6 . . . . .	3
1.3.2 Thèses en cours : 5 . . . . .	5
1.3.3 Autres encadrements . . . . .	6
<b>1.4 Diffusion des travaux et rayonnement scientifique</b> . . . . .	<b>8</b>
1.4.1 Travaux d'expertise et visibilité internationale . . . . .	8
1.4.2 Collaborations internationales . . . . .	9
<b>1.5 Responsabilités collectives</b> . . . . .	<b>10</b>
1.5.1 Responsabilités collectives scientifiques . . . . .	10
1.5.2 Financement de projets de recherche . . . . .	10
1.5.3 Autres financements obtenus . . . . .	11
1.5.4 Participation à l'organisation d'évènements ou de journées scientifiques . . . . .	11
<b>1.6 Publications personnelles</b> . . . . .	<b>12</b>

---

## 1.1 Notice individuelle

◇ <i>Nom</i> .....	Carole FRINDEL
<i>Date et lieu de naissance</i> .....	15 juin 1983 à Strasbourg (67)
<i>Nationalité</i> .....	Française
<i>Situation de famille</i> .....	Union libre, 2 enfants
<i>Situation actuelle</i> .....	Maître de Conférences, INSA-Lyon et Université de Tohoku
◇ <i>Unité de recherche</i> .....	Laboratoire CREATIS UMR 5220 – U1206 – Université Lyon 1 – INSA Lyon - Université Saint-Etienne. 7 Avenue Jean Capelle Bat. Blaise Pascal, 69621 VILLEURBANNE
<i>Téléphone</i> .....	04 72 43 75 48
◇ <i>Unité d'enseignement</i> .....	INSA-Lyon, Département Premier Cycle INSA-Lyon, Département Biosciences
◇ <i>Mél</i> .....	carole.frindel@creatis.insa-lyon.fr
<i>Page web</i> .....	www.creatis.insa-lyon.fr/~frindel
◇ <i>PEDR</i> .....	Titulaire depuis 2018
<i>ORCID ID</i> .....	0000-0003-4570-0994
<i>Researcher ID</i> .....	H-6484-2014

## 1.2 Parcours

### 1.2.1 Formation et diplômes

- ◇ **2006 - 2009** DOCTORAT, Spécialité Sciences de l'information, des dispositifs et des systèmes
  - Affiliation* ..... INSA de Lyon – Laboratoire CREATIS
  - Titre de la thèse* ..... Imagerie par résonance magnétique du tenseur de diffusion (IRM-TD) en imagerie cardiaque humaine : traitements et premières interprétations
  - Directeurs* ..... Yue-Min ZHU et Marc ROBINI
  - Soutenue* ..... le 4 décembre 2009
  - Mention* ..... Très honorable avec félicitations
  - Jury* .....
 

<i>rapporteur</i>	Nicole VINCENT	Professeur
<i>rapporteur</i>	Jiang TIANZI	Professeur
	Cyril POUPON	Chercheur CEA
	Rachid DERICHE	Directeur de recherche INRIA
	Jens GUEHRING	Docteur
	Pierre CROISILLE	Praticien Hospitalier
<i>directeur</i>	Yue-Min ZHU	Directeur de Recherche CNRS
<i>directeur</i>	Marc ROBINI	Maître de conférences
- ◇ **2005 - 2006** MASTER RECHERCHE, à l'Université de Montréal, Canada, département Physique, spécialité Biophysique.
- ◇ **2001 - 2006** DIPLÔME D'INGÉNIEUR à l'Institut National des Sciences Appliquées de Lyon (INSA), département Biosciences, spécialité Bioinformatique.

## 1.2.2 Expériences professionnelles passées

- ◇ **Depuis 2019** MAÎTRE DE CONFÉRENCES à temps partiel, Université de Tohoku, Japon, UMI ElyT-Max.
- ◇ **Depuis 2011** MAÎTRE DE CONFÉRENCES, Institut National des Sciences Appliquées de Lyon (INSA), Laboratoire CREATIS.  
Membre de l'équipe "Imagerie cérébrale" de 2011 à 2017 puis de l'équipe "Images et Modèles" depuis 2017. Enseignement au département du Premier Cycle et Biosciences dans l'équipe pédagogique d'informatique.
- ◇ **2010 - 2011** INGÉNIEUR R&D, ORTEN, Groupe LECANTE, Lyon.  
Développement de solutions CAO/FAO pour des appareillages orthopédiques externes. Plus particulièrement d'un système de modélisation 3D du tronc par stéréovision.
- ◇ **2009 - 2010** INGÉNIEUR R&D, INTRASENSE, Montpellier.  
Conception et développement d'algorithmes avancés pour un logiciel d'analyse d'images médicales et d'aide au diagnostic. Différents sujets traités : masquage des os en angio-CT, détection de nodules pulmonaires en CT, tractographie du sein en IRM.
- ◇ **2006 - 2009** DOCTORANTE, Institut National des Sciences Appliquées de Lyon (INSA), Laboratoire CREATIS.  
Thèse CIFRE avec SIEMENS Healthcare. Spécialité : Sciences de l'information, des dispositifs et des systèmes. Sujet : application de l'IRM du tenseur de diffusion au coeur afin d'en extraire son architecture. La méthode proposée est basée sur un débruitage des images pondérées en diffusion afin d'en améliorer la qualité [R4] et une représentation par graphe afin d'effectuer de la tractographie globale du muscle cardiaque [R5].
- ◇ **2005 - 2006** MASTER RECHERCHE, Groupe d'étude des protéines membranaires, Université de Montréal, Canada  
Sujet : Electrophysiologie et prédiction de la structure du transporteur membranaire Na<sup>+</sup>/Glucose [R1,R2,R3]. Direction : Jean-Yves Lapointe.
- ◇ **2004 - 2005** STAGE RECHERCHE, European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg, Allemagne  
Sujet : Développement d'un algorithme de reconstruction avec a priori pour la tomographie cryoélectronique. Direction : Achilleas Frangakis.

## 1.3 Encadrement d'étudiants

### 1.3.1 Thèses soutenues : 6

ANNÉE	NOM	TITRE DE LA THÈSE	ENCADREMENT.
12-15	H. Rositi	Imagerie multimodale de l'inflammation cérébrale : Exploration de l'échelle tissulaire à l'échelle cellulaire	33%
13-16	C. Murtin	Traitement d'images de microscopie confocale 3D haute résolution du cerveau de la mouche Drosophile	25%
13-17	C. Stamile	Unsupervised Models for White Matter Fiber-Bundles Analysis in Multiple Sclerosis	40%
13-17	A. Ion-Margineanu	Machine learning for classifying abnormal brain tissue progression based on multi-parametric Magnetic Resonance data	10%
14-17	M. Giacalone	Traitement et simulation d'images d'IRM de perfusion pour la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique dans l'accident vasculaire cérébral	40%
15-18	T. Jacquesson	Tractographie des nerfs crâniens : état de l'art, développement et application en chirurgie des tumeurs de la base du crâne	50%

**Hugo Rositi**, de octobre 2012 à octobre 2015.

Titre : Imagerie multimodale de l'inflammation cérébrale : Exploration de l'échelle tissulaire à l'échelle cellulaire.

Taux d'encadrement : 33% avec D. Rousseau, PU Lyon 1 (33%) et M. Wiart, DR CNRS (33%).

Financement : Allocation de recherche du ministère et région Rhône-Alpes et monitorat.

Jury : A. Dieterlen (PU, Rap), D. Sage (CR, Rap), J.-C. Olivo-Marin (DR, Pres), F. Peyrin (DR, Inv), M. Wiart (DR, Dir), D. Rousseau (PU, Co-dir), C. Frindel (MCU, Co-dir).

Position actuelle : MCU au ISIT Clermont-Ferrand.

Publications associées : 3 articles [R6, R8, R9], 4 communications internationales [C10, C15, C22, C27] et 4 nationales [N2, N4, N7, N16]

**Chloé Murtin**, de décembre 2013 à décembre 2016.

Titre : Traitement d'images de microscopie confocale 3D haute résolution du cerveau de la mouche *Drosophila*.

Taux d'encadrement : 25% avec D. Rousseau, PU Lyon 1 (25%) et K. Ito, PU Université de Tokyo (50%).

Financement : Bourse de l'université de Tokyo.

Jury : A. Dieterlen (PU, Rap), C. Daul (PU, Rap), N. Loménie (DR, Pres), J.-L. Bessereau (DR, Inv), T. Epicier (DR, Inv), K. Ito (PU, Dir), D. Rousseau (PU, Co-dir), C. Frindel (MCU, Co-dir).

Position actuelle : Ingénieur R &D, Asics, Kobé, Japon.

Publications associées : 1 article [R17], 1 communication internationale [C13] et 2 nationales [N12, N13].

**Claudio Stamile**, de septembre 2013 à septembre 2017.

Titre : Unsupervised Models for White Matter Fiber-Bundles Analysis in Multiple Sclerosis.

Taux d'encadrement : 40% avec D. Sappey-Marinié, MCU-PH Lyon 1 (60%).

Financement : Projet européen FP7-PEOPLE TRANSACT.

Jury : J.-P. Thiran (PU, Rap), S. Achard (CR, Rap), F. Cotton (PU, Exam), C. Guttmann (MCU, Exam), S. Van Huffel (PU, Co-dir), D. Sappey-Marinié (MCU-PH, Dir), Frederik Maes (PU, Co-dir), C. Frindel (MCU, Co-dir).

Position actuelle : Machine Learning Scientist, Secteur de la finance, Paris.

Publications associées : 1 article [R11], 3 communications internationales [C16, C17, C18] et 1 nationale [N11].

**Adrian Ion-Margineanu**, de octobre 2013 à octobre 2017.

Titre : Machine learning for classifying abnormal brain tissue progression based on multi-parametric Magnetic Resonance data.

Taux d'encadrement : 10% avec D. Sappey-Marinié, MCU-PH Lyon 1 (10%), Sabine Van Huffel, PU KU Leuven (30%), Frederik Maes, PU KU Leuven (30%) et de Diana Sima (20%).

Financement : Projet européen FP7-PEOPLE TRANSACT.

Jury : D. Maucort-Boulch (PU, Rap), J. Vandewalle (PU, Rap), J. Suykens (PU, Exam), A. Heerschap (PU, Pre), S. Van Huffel (PU, Dir), D. Sappey-Marinié (MCU-PH, Co-dir), F. Maes (PU, Co-dir), D. Sima (Dr, Inv), C. Frindel (MCU, Co-dir).

Position actuelle : Image Analysis Scientist, Philips, Belfast, Irlande.

Publications associées : .

**Mathilde Giacalone**, de octobre 2014 à octobre 2017.

Titre : Traitement et simulation d'images d'IRM de perfusion pour la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique dans l'accident vasculaire cérébral.

Taux d'encadrement : 40% avec E. Grenier, PU ENS (20%) et D. Rousseau, PU Lyon 1 (40%).

Financement : Appel à projet du LabEx PRIMES.

Jury : O. Michel (PU, Rap), S. Ruan (PU, Rap), S. Allassionié (PU, Pres), T.-H. Cho (PU-PH, Inv),



D. Rousseau (PU, Dir), E. Grenier (PU, Co-dir), C. Frindel (MCU, Co-dir).

Position actuelle : Enseignante dans le secondaire.

Publications associées : 1 chapitre de livre [L1], 4 articles [R10, R13, R15, R21], 3 communications internationales [C21, C23, C28] et 3 nationales [N10, N18, N20].

**Timothée Jacquesson**, de décembre 2015 à décembre 2018.

Titre : Tractographie des nerfs crâniens : état de l'art, développement et application en chirurgie des tumeurs de la base du crâne.

Taux d'encadrement : 50% avec François Cotton, PU-PH Lyon 1 (50%).

Financement : Assistant hospitalo-universitaire en neurochirurgie avec temps dédié à la recherche et bourses de recherche des fondations Nuovo Soldati, Medtronic et Servier.

Jury : A. Krainik (PU-PH, Rap), C. Poupon (PU, Rap), C. Tilikete (PU-PH, Exam), A. Attie (Dr, Exam), E. Jouanneau (PU-PH, Inv), P. Mertens (PU-PH, Pres), F. Cotton (Pu-PH, Dir), C. Frindel (MCU, Co-dir).

Position actuelle : Praticien hospitalier en neurochirurgie et stage post-doctoral au CHU de tours.

Publications associées : 6 articles [R14, R16, R19, R20, R22, R23], 2 communications internationales [C27, C29] et 3 nationales [N17, N24, N29].

### 1.3.2 Thèses en cours : 5

ANNÉE	NOM	TITRE DE LA THÈSE	ENCADREMENT.
17-20	N. Debs	Prédiction de l'issue lésionnelle et clinique de l'accident vasculaire cérébral par des approches d'apprentissage automatique	40%
18-21	T. Jourdan	Vie privée et transparence dans les systèmes d'apprentissage dans le domaine de la santé	50%
18-21	A. Ahmad	Simulation and Machine Learning for chromatin phenotyping through 3D Lattice Light-Sheet Fluorescence Microscopy	30%
18-21	Y. Jing	Simulation of the water molecules motion through the cardiac multiscale architecture	50%
19-22	M. Decroocq	Computational fluid dynamics-based simulation of perfusion imaging for the prediction of stroke lesions evolution	50%

**Noëlie Debs**, de novembre 2017 à novembre 2020 (date prévisionnelle de soutenance).

Titre : Prediction de l'issue lésionnelle et clinique de l'accident vasculaire cérébral par des approches d'apprentissage automatique.

Taux d'encadrement : 40% avec D. Rousseau, PU Université d'Angers (10%) et T.-H. Cho, PU Lyon 1 (50%).

Financement : Allocation de recherche du ministère.

Publications associées : 1 article [R21], 2 communications internationales [C28, C34] et 2 nationales [N23, N28].

**Théo Jourdan**, de octobre 2018 à octobre 2021 (date prévisionnelle de soutenance).

Titre : Vie privée et transparence dans les systèmes d'apprentissage dans le domaine de la santé.

Taux d'encadrement : 50% avec A. Boutet, MCU INSA de Lyon (50%).

Financement : Appel à projet de l'INRIA et l'INSERM.

Publications associées : 2 communications internationales [C30, C31] et 3 nationales [N22, N25, N26].

**Ali Ahmad**, de octobre 2018 à octobre 2021 (date prévisionnelle de soutenance).

Titre : Simulation and Machine Learning for chromatin phenotyping through 3D Lattice Light-Sheet Fluorescence Microscopy.

Taux d'encadrement : 30% avec D. Rousseau, PU Université d'Angers (30%) et D. Sarrut, DR CNRS (40%).

Financement : Projet européen FET-OPEN PROCHIP.

Publications associées : 1 communication internationale [C32] et 1 nationale [N27].

**Yuhan JING**, de octobre 2018 à octobre 2021 (date prévisionnelle de soutenance).

Titre : Simulation of the water molecules motion through the cardiac multiscale architecture.

Taux d'encadrement : 50% avec I. Magnin, DR INSERM (50%).

Financement : Bourse du China Scholarship Council (CSC).

**Méghane DECROOCQ**, de octobre 2019 à octobre 2022 (date prévisionnelle de soutenance).

Titre : Computational fluid dynamics-based simulation of perfusion imaging for the prediction of stroke lesions evolution.

Taux d'encadrement : 50% avec G. Lavoué, MCU HDR INSA (50%). Et un double diplôme avec l'Université de Tohoku, Japon.

Financement : Bourse ministérielle INSA fléchée UMI ELYTMax.

Publications associées : 2 communications internationales [C33, C34].

### 1.3.3 Autres encadrements

#### Post-Doc

**Pierre Leclerc**, de mars 2018 à mars 2019. Recrutement et encadrement d'un étudiant post-doc financé par le WP4 du LabEx PRIMES afin de prédire les marges tumorales de gliome à partir de données de spectroscopie par approche d'apprentissage automatique. Publications associées : 1 communication internationale [C35].

#### Master Recherche 2ième année

ANNÉE	NOM	ORIGINE	ENCADREMENT.
12-13	A. Rouanet	Ecole Centrale Marseille, Statistiques, Master 2 B3S	50%
12-13	S. Mure	Telecom Saint-Etienne, Vision, Master 2 IOVM	50%
13-14	G. Colson	INSA de Lyon, Bioinformatique, Master 2 IAAD	50%
13-14	M. Giacalone	INSA de Lyon, Bioinformatique, Master 2 EEAP	50%
14-15	G. Costantino	Université de Milan, Physique	50%
15-16	C. Douarre	INSA de Lyon, Bioinformatique	50%
16-17	L. Lalanne	INSA de Lyon, Télécom	50%
16-17	R. Huaman	INSA de Lyon, Bioinformatique, Master 2 INSA	50%
17-18	T. Jourdan	INSA de Lyon, Bioinformatique	100%
17-18	L. Victor	UT Belfort-Montbéliard, Informatique	100%
18-19	C. Dauléac	Université de Lyon 1, Internat neurochirurgie, Master 2 SC	100%
18-19	M. Decroocq	INSA de Lyon, Bioinformatique	100%

**Anaïs ROUANET**, de mars 2013 à août 2013. Co-encadrement du stage avec DAVID ROUS-SEAU (50%). Le stage portait sur l'utilisation de descripteurs 3D pour suivre l'évolution des lésions d'accident vasculaire cérébral en imagerie par résonance magnétique. Publications associées : 1

article [R10], 1 communication internationale [C12] et 1 nationale [N5].

**Simon MURE**, de mars 2013 à août 2013. Co-encadrement du stage avec DAVID ROUSSEAU (50%). Le stage portait sur la description de l'arbre vasculaire par imagerie par résonance magnétique dans le cadre de la sclérose en plaques.

**Grégoire COLSON**, de février 2014 à juillet 2014. Co-encadrement du stage avec DAVID ROUSSEAU (50%). Le stage portait sur la reconnaissance de formes en microscopie électronique pour la caractérisation de la contamination de cellules par un virus.

**Mathilde GIACALONE**, de mars 2014 à août 2014. Co-encadrement du stage avec DAVID ROUSSEAU (50%). Le stage portait sur de nouvelles approches basées sur les voxels pour le traitement et l'analyse de l'imagerie de perfusion par IRM dans le cadre de l'accident vasculaire cérébral.

**Gilda COSTANTINO**, de novembre 2014 à avril 2015. Co-encadrement du stage avec DAVID ROUSSEAU (50%). Le stage portait sur le recalage d'images multi-vues en microscopie à feuille de lumière. Publications associées : 2 communications nationales [N13, N21].

**Clément DOUARRE**, de février 2016 à juillet 2016. Co-encadrement du stage avec DAVID ROUSSEAU (50%). Le stage portait sur l'utilisation de la théorie des graphes en imagerie 3D. Publications associées : 1 article [R18] et 2 communications internationales [C19, C20].

**Lucie LALANNE**, de décembre 2016 à avril 2017. Encadrement du stage à 100%. Le stage portait sur le développement d'une base de données et d'une application web dédiée dans le domaine de la réadaptation de patients neurologiques. Publications associées : 1 communication internationale [C24] et 1 nationale [N19].

**Rosa HUAMAN**, de février 2017 à juillet 2017. Co-encadrement du stage avec DAVID ROUSSEAU (50%). Le stage portait sur le traitement d'images et le machine learning pour la caractérisation de cultures cellulaires 3D en microscopie à feuille de lumière. Publications associées : 1 communication internationale [C26].

**Théo JOURDAN**, de février 2018 à juillet 2018. Encadrement du stage à 100%. Le stage portait sur la préservation de la vie privée dans le cadre de l'utilisation de dispositifs mobiles pour quantifier la démarche. Publications associées : 1 communication nationale [N22].

**Léon VICTOR**, de février 2018 à juillet 2018. Encadrement du stage à 100%. Le stage portait sur l'apport de la simulation dans le cadre de la prédiction par machine learning de la lésion finale en AVC.

**Corentin DAULEAC**, de février 2019 à novembre 2019. Encadrement du stage à 50% avec FRANÇOIS COTTON (50%). Le stage portait sur la tractographie des fibres de substance blanche de la moëlle épinière. Publications associées : 1 article [R24].

**Méghane DECROOCQ**, de mars 2019 à août 2019. Encadrement du stage à 100%. Le stage portait sur l'enrichissement d'un simulateur numérique de l'imagerie de perfusion par un modèle physique d'arbre vasculaire. Publications associées : 2 communications internationales [C33, C34].

**Master 1ère année**

ANNÉE	NOM	ORIGINE	ENCADREMENT.
16-17	P. Gard	Étudiant INSA de Lyon, Département Biosciences	100%
16-17	J. Bosc	Étudiante INSA de Lyon, Département Biosciences	100%
17-18	M. Decroocq	Étudiante INSA de Lyon, Département Biosciences	100%
19-20	Y. Kohata	Étudiant Université de Tohoku, Biomedical engineering	50%

**Pierre GARD**, de avril 2017 à août 2017. Encadrement du stage à 100%. Le stage portait sur le développement de descripteurs pour quantifier la démarche à partir de signaux d'accélération et de gyration. Publications associées : 1 communication internationale [C24] et 1 nationale [N19].

**Justine BOSCH**, de avril 2017 à août 2017. Encadrement du stage à 100%. Le stage portait sur l'optimisation des paramètres de la tractographie la tractographie des nerfs crâniens à partir d'acquisition IRM sur des patients atteints de tumeurs complexes de la base du crâne. Publications associées : 1 article [R22], 2 communications internationales [C27, C29] et 1 nationale [N24].

**Méghane DECROOCQ**, de avril 2018 à août 2018. Encadrement du stage à 100%. Le stage portait sur la visualisation optimale des nerfs crâniens extraits à partir d'acquisition IRM sur des patients atteints de tumeurs de la base du crâne. Publications associées : 2 communications nationales [N24, N29].

**Yutaro KOHATA**, de septembre 2019 à novembre 2019. Encadrement du stage à 50%. Le stage portait sur la modélisation par dynamique des fluides et simulation d'images RX dans le cadre de malformation artério-veineuse.

## Niveau Licence

ANNÉE	NOM	ORIGINE	ENCADREMENT.
11-12	A. Collomb	Étudiante INSA de Lyon, Département Informatique	50%
12-13	H. Daudet	Université de Lyon 1, Médecine, 3ème année	50%
15-16	P. Gard	Étudiante INSA de Lyon, Département Biosciences	100%

**Anaïs COLLOMB**, de mai 2012 à août 2012. Co-encadrement du stage avec DAVID ROUSSEAU (50%). Le stage portait sur le développement de différentes méthodes de normalisation d'images IRM en lien avec l'accident vasculaire cérébral. Publications associées : 1 communication internationale [C11].

**Hélène DAUDET**, de novembre 2013 à avril 2013. Co-encadrement du stage avec YVES BERTHEZENE (50%). Le stage portait sur la comparaison de différentes stratégies de normalisation d'images IRM en lien avec l'accident vasculaire cérébral, notamment en terme de régions d'intérêt. Publications associées : 1 communication internationale [C11].

**Pierre GARD**, de juin 2016 à août 2016. Encadrement du stage à 100%. Le stage portait sur le développement d'une application mobile sous Android pour suivre la démarche à partir de signaux d'accélération et de gyration.

## 1.4 Diffusion des travaux et rayonnement scientifique

### 1.4.1 Travaux d'expertise et visibilité internationale

**Relectrice régulière pour diverse revues et congrès internationaux.** Depuis 2019, mes actions de relectrice sont synchronisées dans Publons (<https://publons.com/researcher/1755764/>).

-Revue : Medical Image Analysis, Magnetic Resonance in Medicine, Frontiers in Neurology, Sensors

-Conférences internationales : European Signal Processing Conference (EUSIPCO), IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference (EMBC), IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)

-Conférences nationales : Colloque francophone de traitement du signal et des images (GRETSI), Journées Recherche en Imagerie et Technologies de la Santé (RITS)

**Invitation à des conférences ou symposiums :**

- 7ème workshop AMINA : Applications médicales de l'informatique, Séminaire sans Acte, Novembre 2014, Monastir, Tunisie.

- Invitation à la Graduate School of Frontier of Science, Omics Symposia, Janvier 2016, Tokyo, Japon.

**Appartenance aux sociétés savantes** Société Française du Génie Biologique et Médical (SFGBM), International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), Club EEA.

### 1.4.2 Collaborations internationales

**Kei ITO**, Université de Tokyo, Japon. 2013-2016. Thèse en cotutelle de Chloé Murtin : nous avons encadré ensemble cette étudiante en double diplôme entre l'INSA de Lyon et l'Université de Tokyo. Kei a développé avec elle un système d'acquisition en microscopie confocale pour étudier les cerveaux de mouches drosophiles. Et j'ai encadré cette étudiante sur le recalage des volumes d'images générés et le tracé de neurones. Publications associées : 1 article de journal [R17] et des communications dans des conférences internationales et nationales [C13, N12, N13].

**Juan FERNANDEZ-MIRANDA**, Université de Stanford, USA. Depuis 2017. Séjour de mon étudiant en thèse Timothée Jacquesson lors de sa 3ème année de thèse : Juan a formé Timothée au logiciel de tractographie développé dans son laboratoire "DSI Studio". Publications associées : 1 article de journal [R23].

**Andrea BASSI**, Université de Milan, Italie. Depuis 2014. Séjour d'une étudiante en master Gilda Costantino de l'Université de Milan à CREATIS : Andrea a acquis avec Gilda des images de sphéroïdes en mode multi-vues sur un système d'acquisition en microscopie à feuille de lumière. Et j'ai encadré cette étudiante de novembre 2014 à avril 2015 sur le recalage des vues pour bénéficier d'une meilleure visibilité des structures dans le sphéroïde. Publications associées : 1 article de conférence internationale [C26] et 1 article de conférence nationale [N21]. Cette collaboration a permis le dépôt et l'obtention d'un projet européen FET-OPEN intitulé "Chromatin organization Profiling with high-throughput super-resolution microscopy on a CHIP" (PROCHIP) en 2018.

**Makoto OHTA**, Université de Tohoku, Japon. Depuis 2018. Séjour d'une étudiante en master Méghane Decroocq de l'INSA de Lyon à l'Université de Tohoku de octobre 2018 à mars 2019 : Makoto a formé Méghane aux modèles physiques de dynamique des fluides dans la perspective de les appliquer en stage de Master 2 avec moi de mars à août 2019 pour une modélisation dynamique de l'arbre vasculaire en lien avec l'accident vasculaire cérébral. Cette collaboration a permis la continuation en thèse de Méghane Decroocq en double diplôme entre Lyon et Tohoku en septembre 2019 et l'obtention d'un projet "Pack Ambition Internationale" avec la région Région Auvergne-Rhône-Alpes. Séjour d'un étudiant en master Yutaro Kohata de l'Université de Tohoku à l'INSA de Lyon de septembre à novembre 2019 pour le former aux techniques de simulation et de reconstruction d'images CT.

## 1.5 Responsabilités collectives

### 1.5.1 Responsabilités collectives scientifiques

**2013** : Membre du Comité de Sélection (recrutement MCU 61) : Université de Lyon 1.

**Depuis 2013** : Membre élu (représentant du collège MCU) au conseil d'unité de CREATIS.

**2016** : Membre du Comité de Sélection (recrutement MCU 61) : Université de Lyon 1.

**2016** : Membre du Comité de Sélection (recrutement MCU 27) : Université de Bourgogne.

**2017** : Membre du Comité de Sélection (recrutement MCU 27) : Université de Mulhouse.

**2018** : Membre du Comité de Sélection (recrutement MCU 61) : Université de Mulhouse.

**2019** : Membre du Comité de Sélection (recrutement MCU 27/61) : INSA de Lyon.

### 1.5.2 Financement de projets de recherche

#### En tant que porteuse :

**2016** : contrat d'expertise avec l'entreprise S.M.A.I.O (6 K€) pour travailler sur la détection automatique des vertèbres à partir de clichés radiographiques.

**2017** : financement PEPS "Objets communicants : algorithmes, architectures et applications" (OC3A) (18 K€) pour travailler sur la quantification adaptée au suivi de la réadaptation de patients neurologiques via un réseau de capteurs sans fil.

**2018** : obtention d'un don d'une carte graphique NVIDIA dans le cadre du programme "Nvidia GPU grant request" pour travailler par approches d'apprentissage automatique sur le profilage de cellules cancéreuses (prix public de la carte graphique 7 K€).

**2018-2021** : participation au projet européen FET-OPEN "Chromatin organization PROFiling with high-throughput super-resolution microscopy on a CHIP" (PROCHIP) sur le profilage de l'organisation de la chromatine dans les cellules cancéreuses par microscopie super-résolution (<http://pro-chip.eu/>). Dans ce cadre, je suis responsable du projet au niveau de CREATIS et du workpackage WP1 "Protocols for imaging, sample preparation and image processing". Le consortium est composé de 5 partenaires académiques (Istituto di Fotonica e Nanotecnologie (Italie), Imperial College (UK), University of Trento (Italie), INSA Lyon (France) et Université de Angers (France)) et 1 partenaire industriel (Elvesys, France). La part du budget pour CREATIS est de 391 K€ (2,5 M€ au total).

**2019-2022** : financement de la région Auvergne-Rhône-Alpes "Soutien aux coopérations universitaires et scientifiques internationales" (SCUSI) (21 K€) pour construire un simulateur physique d'imagerie de perfusion dans le contexte de la prédiction de la lésion dans l'accident vasculaire cérébral.

#### En tant que partenaire :

**2019-2024** : participation au projet RHU BOOSTER "Brain clOt personalized therapeutic Strategies for sTroke Emergent Reperfusion" porté par Mikael Mazighi de la Fondation A. de Roth-

schild et Hôpital Lariboisière (9,8 M€). Ma mission est de piloter avec Tae-Hee Cho et David Rousseau les travaux sur la mise en place d'apprentissage automatique pour la prédiction de l'issue lésionnel et clinique de l'AVC après une thrombectomie. Nous encadrerons à cet effet un étudiant en thèse, un post-doc et un ingénieur.

**2016-2021** : participation au projet RHU MARVELOUS "Nouvelle imagerie IRM pour le traitement des infarctus cardiaques et cérébraux" porté par Michel Ovize du laboratoire CARMEN (5,5 M€). Ma mission a été de mettre en place des outils pour la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique et pour les traitements des images issues de la Cohorte HIBISCUS-STROKE.

**2015** : participation au projet BQR INSA "Caractérisation de l'immunité cellulaire du charançon par l'analyse d'images" porté par Anna Zaidman du laboratoire BF2I (75 K€). Ma mission a été de mettre en place des outils pour la segmentation d'images de cellules avec 2 étudiants PFE et un étudiant post-doc.

**2013-2017** : participation au projet européen FP7-PEOPLE "Transforming Magnetic Resonance Spectroscopy into a Clinical Tool" (TRANSACT). Dans ce cadre, je suis intervenue au sein du groupe de travail WP6 "Multimodal fusion" notamment de données d'IRM de spectroscopie avec des données IRM structurales et anatomiques (<http://www.transact-itn.eu/>) et l'encadrement de deux doctorants.

### 1.5.3 Autres financements obtenus

#### Financement de mobilité :

**2017-2018** : accueil en délégation CNRS à temps-plein section 7 au laboratoire CREATIS en partenariat avec l'entreprise ASICS (Kobe, Japon).

#### Financement de ressources humaines :

**2013** : financement d'un master M2 par le LabEx PRIMES pour Anaïs Rouanet durant l'été 2013.

**2014** : financement d'une thèse par le LabEx PRIMES pour Mathilde Giacalone sur la période 2014-2017.

**2018** : financement d'un post-doc par le LabEx PRIMES pour Pierre Leclerc sur la période 2018-2019.

### 1.5.4 Participation à l'organisation d'évènements ou de journées scientifiques

**2013** : intervention aux Journées Démonstrateurs du club EEA, Angers, 2013.

**2014** : intervention à Agrosup Dijon dans le cadre de l'école d'été IMAPHEN "la physique de l'imagerie et l'analyse d'images pour le phénotypage des végétaux", Juillet, 2014, Dijon, France.

**2015** : participation à l'organisation du congrès annuel du club EEA, Lyon, 2015. (<http://eea2015lyon.sciencesconf.org/>)

**2014** : animation d'un atelier (Utilisation du logiciel KNIME en traitement d'images) dans le cadre de l'Ecole Thématique Interdisciplinaire du CNRS : Microscopie Fonctionnelle en Biologie (MiFoBio), Octobre, 2014, Seignosse, France. (<http://gdr-miv.fr/fr/mifobio2014/>)





*Revue internationale avec comité de lecture*

- [R1] D.G. Gagnon, **C. Frindel**, and J.Y. Lapointe. The effect of glucose on voltage-clamp fluorometry and presteady-state currents reveals new features in the action mechanism of Na<sup>+</sup>-glucose cotransport. *Biochemistry and Cell Biology* 84(6), 1060-1061, 2006.
- [R2] D.G. Gagnon, **C. Frindel**, and J.Y. Lapointe. Channels, Receptors, and Electrical Signaling-Voltage-Clamp Fluorometry in the Local Environment of the C255-C511 Disulfide Bridge of the Na<sup>+</sup>/Glucose Cotransporter. *Biophysical Journal* 92(7), 2403-2411, 2007.
- [R3] D.G. Gagnon, **C. Frindel**, and J.Y. Lapointe. Effect of Substrate on the Pre-Steady-State Kinetics of the Na<sup>+</sup>/Glucose Cotransporter. *Biophysical Journal* 92(2), 461-472, 2007.
- [R4] **C. Frindel**, M. Robini, P. Croisille, and Y.M. Zhu. Comparison of regularization methods for human cardiac diffusion tensor MRI. *Medical image analysis* 13(3), 405-418, 2009.
- [R5] **C. Frindel**, M. Robini, J. Schaerer, P. Croisille, and Y.M. Zhu. A graph-based approach for automatic cardiac tractography. *Magnetic resonance in medicine* 64(4), 1215-1229, 2010.
- [R6] H. Rositi, **C. Frindel**, M. Langer, M. Wiart, C. Olivier, F. Peyrin, and D. Rousseau. Information-based analysis of X-ray in-line phase tomography with application to the detection of iron oxide nanoparticles in the brain. *Optics express* 21(22), 27185-27196, 2013.
- [R7] **C. Frindel**, M. Robini, and D. Rousseau. A 3-D spatio-temporal deconvolution approach for MR perfusion in the brain. *Medical image analysis* 18(1), 144-160, 2014.
- [R8] L. Berner, H. Rositi, F. Vadcard, R. Bolbos, J.B. Langlois, S. Parola, D. Rousseau, N. Nighoghossian, **C. Frindel**, Y. Berthezène, and M. Wiart. Characterization in MRI of a new bimodal contrast agent for in vivo cerebral imaging : first experimental results in mice. *Journal of Neuroradiology* 41(1), 36-37, 2014.
- [R9] H. Rositi, **C. Frindel**, M. Wiart, M. Langer, C. Olivier, F. Peyrin, and D. Rousseau. Computer vision tools to optimize reconstruction parameters in X-ray in-line phase tomography . *Physics in Medicine & Biology* 59 (24), 7767, 2014.
- [R10] **C. Frindel**, A. Rouanet, M. Giacalone, T.H. Cho, L. Østergaard, J. Fiehler, S. Pedraza, J.C. Baron, M. Wiart, Y. Berthezène, N. Nighoghossian, and D. Rousseau. Validity of shape as a predictive biomarker of final infarct volume in acute ischemic stroke. *Stroke* 46(4), 976-981, 2015.
- [R11] C. Stamile, G. Kocevar, F. Cotton, F. Durand-Dubief, S. Hannoun, **C. Frindel**, C.R.G. Guttman, D. Rousseau, and D. Sappey-Marinié. A sensitive and automatic white matter fiber tracts model for longitudinal analysis of diffusion tensor images in multiple sclerosis. *PLoS One* 11(5), e0156405, 2016.
- [R12] M. Robini, M. Ozon, **C. Frindel**, F. Yang, and Y.M. Zhu. Global diffusion tractography by simulated annealing. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 64(3), 649-660, 2017.
- [R13] M. Giacalone, **C. Frindel**, E. Grenier, and D. Rousseau. Multicomponent and Longitudinal Imaging Seen as a Communication Channel—An Application to Stroke. *Entropy* 19(5), 187, 2017.
- [R14] T. Jacquesson, **C. Frindel**, and F. Cotton. Diffusion Tensor Imaging Tractography Detecting Isolated Oculomotor Nerve Damage After Traumatic Brain Injury. *World neurosurgery* 100, 707.e5-

707.e7, 2017.

[R15] M. Giacalone, **C. Frindel**, M. Robini, F. Cervenansky, E. Grenier, and D. Rousseau. Robustness of spatio-temporal regularization in perfusion MRI deconvolution : An application to acute ischemic stroke. *Magnetic resonance in medicine* 78(5), 1981-1990, 2017.

[R16] T. Jacquesson, P. Mertens, **C. Frindel**, E. Jouanneau, and F. Cotton. Is that tractography applicable to cranial nerves : Interest in neuroanatomy and skull base surgery. *Morphologie* 101(335), 195-196, 2017.

[R17] C. Murtin, **C. Frindel**, D. Rousseau, and K. Ito. Image processing for precise three-dimensional registration and stitching of thick high-resolution laser-scanning microscopy image stacks. *Computers in biology and medicine* 92, 22-41, 2018.

[R18] C. Douarre, R. Schielein, **C. Frindel**, S. Gerth, and D. Rousseau. Transfer Learning from Synthetic Data Applied to Soil-Root Segmentation in X-Ray Tomography Images. *Journal of Imaging* 4(5), 65, 2018.

[R19] T. Jacquesson, **C. Frindel**, G. Kocevar, M. Berhouma, E. Jouanneau, A. Attyé, and F. Cotton. Overcoming challenges of cranial nerve tractography : a targeted review. *Neurosurgery* 84(2), 313-325, 2018.

[R20] T. Jacquesson, F. Cotton, and **C. Frindel**. MRI Tractography Detecting Cranial Nerve Displacement in a Cystic Skull Base Tumor. *World neurosurgery* 117, 363-365, 2018.

[R21] M. Giacalone, P. Rasti, N. Debs, **C. Frindel**, T.H. Cho, E. Grenier, and D. Rousseau. Local spatio-temporal encoding of raw perfusion MRI for the prediction of final lesion in stroke. *Medical image analysis* 50, 117-126, 2018.

[R22] T. Jacquesson, F. Cotton, A. Attyé, S. Zaouche, S. Tringali, J. Bosc, P. Robinson, E. Jouanneau, and **C. Frindel**. Probabilistic Tractography to Predict the Position of Cranial Nerves Displaced by Skull Base Tumors : Value for Surgical Strategy Through a Case Series of 62 Patients. *Neurosurgery*, 85(1), E125-E136, 2018.

[R23] T. Jacquesson, F. C. Yeh, S. Panesar, J. Barrios, A. Attyé, **C. Frindel**, F. Cotton, P. Gardner, E. Jouanneau, and J. C. Fernandez-Miranda. Full tractography for detecting the position of cranial nerves in preoperative planning for skull base surgery. *Journal of neurosurgery*, 1(aop), 1-11, 2019.

[R24] C. Dauléac, **C. Frindel**, F. Cotton, and I. Pelissou-Guyotat. Tractography-based surgical strategy for cavernoma of the conus medullaris : a case report. *Journal of Neurosurgery : Spine*.

### *Conférences internationales avec comité de lecture*

[C1] **C. Frindel**, M. Robini, S. Rapacchi, E. Stephant, Y.M. Zhu, and P. Croisille. Towards in vivo diffusion tensor MRI on human heart using edge-preserving regularization. 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Lyon, France, August 2007.

[C2] **C. Frindel**, J. Schaerer, P. Gueth, P. Clarysse, Y.M. Zhu, and M. Robini. A global approach to cardiac tractography. 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging, Paris, France, May 2008.

[C3] **C. Frindel**, S. Rapacchi, M. Robini, L. Fanton, M. Viallon, and P. Croisille. In vivo cardiac NMR Diffusion Weighted Imaging (DWI) for the human heart : improved quantification of FA and MD by edge-preserving regularization. 17th Annual Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine, Hawaii, USA, April 2009.

[C4] E. Stephant, **C. Frindel**, M. Robini, L. Fanton, M. Viallon, and P. Croisille. Analytic description of MR diffusion indices in exvivo human hypertrophic cardiomyopathy. 17th Annual Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), Hawaii, USA, April 2009.

[C5] **C. Frindel**, M. Robini, J. Schaerer, P. Croisille, and Y.M. Zhu. Cardiac fibre trace clustering for the interpretation of the human heart architecture. 5th International Conference on Functional Imaging and Modeling of the Heart, Nice, France, June 2009.

[C6] **C. Frindel**, M. Robini, J. Schaerer, P. Croisille, and Y.M. Zhu. Improved global cardiac tractography with simulated annealing. 16th IEEE International Conference on Image Processing, Cairo, Egypt, November 2009.

[C7] **C. Frindel**, D. Rousseau, D. Ressenkoff, F. Chapeau-Blondeau, and Y. Tourneur. Scale analysis of multicomponent biomedical images with ImageJ software. 4th ImageJ User and Developer Conference 2012, Luxembourg, Luxembourg, October 2012.

[C8] **C. Frindel**, D. Rousseau, and M. Wiart. Computer vision tools for the quantification of iron oxide nanoparticle in the brain. 6th annual Winter Conference of the European Society for Molecular Imaging : hot TOPics in molecular IMaging (TOPIM), Les Houches, France, April 2012.

[C9] M. Ozon, M. Robini, P. Croisille, **C. Frindel**, and Y.M. Zhu. Toward temporal fiber, 39th Computing in Cardiology Conference (CinC), pp.567-570, Zaragoza, Spain, September 2013.

[C10] A. Chabrol, H. Rositi, M. Marinescu, M. Langer, C. Olivier, F. Peyrin, **C. Frindel**, M. Wiart, and Y. Berthezène. Synchrotron radiation micro-CT imaging of the mouse brain. 1st European Congress of Radiology (ECR), Vienna, Austria, March, 2013.

[C11] H. Daudet, A. Collomb, F. Chauveau, M. Wiart, Y. Berthezène, N. Nighoghossian, and **C. Frindel**. Comparison of different normalization strategies in cerebral perfusion MRI. 30th Annual Scientific Meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB), Toulouse, France, October, September 2013.

[C12] A. Rouanet, **C. Frindel**, F. Denis, M. Wiart, T. Ritzenthaler, Y. Berthezène, N. Nighoghossian, and D. Rousseau. Shape descriptors to characterize the evolution of cerebral ischemic lesions in longitudinal follow up with perfusion weighted MRI. 30th Annual Meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB), Toulouse, France, 03-05 September 2013.

[C13] C. Murtin, **C. Frindel**, D. Rousseau, and K. Ito. Image Registration for Confocal Fluorescence Microscopy 3-Dimensional Stack of Images of Drosophila Melanogaster Central Nervous System. 11th International Congress of Neuroethology (ICN), Sapporo, Japon. August, 2014.

[C14] C. Caredda , D. Rousseau, Y. Morille, **C. Frindel**, E. Belin, F. Chapeau Blondeau, and D. Gindre. Low cost biospeckle imaging applied in plant sciences. 3rd International Workshop on Image Analysis Methods for the Plant Sciences, Aberystwyth, UK, September, 2014.

[C15] H. Rositi, V. Desestret, F. Chauveau, T. H. Cho, E. Ong, L. P. Berner, L. Weber, M. Langer, C.

Olivier, N. Nighoghossian, Y. Berthezène, F. Peyrin, **C. Frindel**, D. Rousseau, and M. Wiart. Fast virtual histology of unstained mouse brains using in-line X-ray phase tomography. 10th European Molecular Imaging Meeting, Tuebingen, Germany, March, 2015.

[C16] C. Stamile, G. Kocevar, F. Cotton, F. Durand Dubief, S. Hannoun, D. Rousseau, **C. Frindel**, and D. Sappey-Marinièr. Detection of Longitudinal DTI Changes in Multiple Sclerosis Patients Based on Sensitive WM Fiber Modeling. 23rd Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ISMRM), Toronto, CA, June, 2015.

[C17] C. Stamile, G. Kocevar, F. Durand Dubief, F. Cotton, S. Hannoun, **C. Frindel**, and D. Sappey-Marinièr. Multiple Sclerosis Clinical Classification Based on DTI Fiber Analysis. 23rd Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ISMRM), Toronto, CA, June, 2015.

[C18] C. Stamile, G. Kocevar, F. Cotton, S. Hannoun, F. Durand-Dubief, **C. Frindel**, D. Rousseau, and D. Sappey-Marinièr. A longitudinal model for variations detection in white matter fiber-bundles. 22nd International Conference on Systems, Signals and Image Processing (IWSSIP), London, UK, September, 2015.

[C19] C. Douarre, R. Schielein, **C. Frindel**, S. Gerth, and D. Rousseau. Machine learning applied to soil root segmentation in X-ray computed tomography. 5th International Workshop on Image analysis methods for the plant sciences, Angers, France, September, 2016.

[C20] C. Douarre, **C. Frindel**, and D. Rousseau. Scale analysis in 2D projections of 3D root systems. 5th International Workshop on Image analysis methods for the plant sciences, Angers, France, September, 2016.

[C21] M. Giacalone, **C. Frindel**, M. Robini, and D. Rousseau. Interest of Non-Negativity Constraint in Perfusion DSC-MRI Deconvolution for Acute Stroke. 23rd IEEE International Conference on Systems, Signals and Image Processing (IWSSIP), Bratislava, Slovak Republic, May, 2016.

[C22] S. Di Tommaso, H. Rositi, M. Langer, **C. Frindel**, C. Olivier, F. Peyrin, and D. Rousseau. Comparison of propagation-based phase contrast tomography and full-field optical coherence tomography on bone tissue. 16th European Microscopy Conference, Lyon, France, September, 2016.

[C23] M. Giacalone, **C. Frindel**, and D. Rousseau. An Unsupervised Spatio-Temporal Regularization for Perfusion MRI Deconvolution in Acute Stroke. 24th European Signal Processing Conference (EUSIPCO), Budapest, Hungary, September, 2016.

[C24] P. Gard, L. Lalanne, A. Ambourg, D. Rousseau, F. Lesueur, and **C. Frindel**. A secured smartphone-based architecture for prolonged monitoring of neurological gait. 4th International Conference on IoT Technologies for HealthCare (pp. 3-9), Angers, France, October, 2017.

[C25] **C. Frindel**, and D. Rousseau. How Accurate Are Smartphone Accelerometers to Identify Intermittent Claudication? 4th International Conference on IoT Technologies for HealthCare (pp. 19-25), Angers, France, October, 2017.

[C26] R. Huaman, C. Riviere, **C. Frindel**, A. Bassi, and D. Rousseau. On the use of image quality measures of multi-views in light sheet fluorescence 3D microscopy. International Society for Optics and Photonics. In Unconventional Optical Imaging (Vol. 10677, p. 106772V), Strasbourg, France, April, 2018.

[C27] T. Jacquesson, J. Bosc, H. Rositi, M. Wiart, F. Chauveau, F. Peyrin, D. Rousseau, and **C. Frindel**. Synchrotron X-Ray Phase-Contrast Imaging To Simulate Diffusion Tensor MRI : Application to Tractography. 26th Annual Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), Paris, France, June, 2018.

[C28] N. Debs, M. Giacalone, P. Rasti, T. H. Cho, **C. Frindel**, and D. Rousseau. Perfusion MRI in stroke as a regional spatio-temporal texture. 26th Annual Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), Paris, France, June, 2018.

[C29] T. Jacquesson, F. Cotton, J. Bosc, M. Berhouma, E. Jouanneau, A. Attye, and **C. Frindel**. The challenge of tractography applied to cranial nerves : our experience on design of regions of interest. 26th Annual Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), Paris, France, June, 2018.

[C30] T. Jourdan, A. Boutet, and **C. Frindel**. Toward privacy in IoT mobile devices for activity recognition. 15th EAI International Conference on Mobile and Ubiquitous Systems : Computing, Networking and Services (pp. 155-165). New York City, USA, November, 2018.

[C31] T. Jourdan, A. Boutet, and **C. Frindel**. Toward privacy in IoT mobile devices for activity recognition. Privacy Preserving Machine Learning - Neural Information Processing Systems (NeurIPS) Workshop, (pp.1-6). Montréal, CA, December, 2018.

[C32] A. Ahmad, P. Rasti, **C. Frindel**, D. Sarrut, and D. Rousseau. Deep learning based detection of cells in 3D light sheet fluorescence microscopy. 6th Quantitative BioImaging Conference. Rennes, France, January, 2019.

[C33] M. Decroocq, M. Ohta, **C. Frindel**, and G. Lavoue. Computational fluid dynamics for perfusion MRI simulation. 10th annual ELYT Workshop, Osaka, Japan, March, 2019.

[C34] N. Debs, M. Decroocq, T. H. Cho, D. Rousseau, and **C. Frindel**. Evaluation of the realism of an MRI simulator for stroke lesion prediction using convolutional neural network. Simulation and Synthesis in Medical Imaging : Fourth International Workshop, SASHIMI 2019, Held in Conjunction with MICCAI 2019, Shenzhen, China, October 13, 2019.

[C35] P. Leclerc, C. Ray, L. Mahieu-Williams, L. Alston, **C. Frindel**, P-F. Brevet, D. Meyronet, J. Guyotat, B. Montcel and D. Rousseau. 5-ALA induced PpIX fluorescence guided surgery of gliomas : comparison of expert and machine learning based models. SPIE BIOS, San Francisco, USA, 1-6 February, 2020.

### *Conférences nationales*

[N1] S. Rapacchi, **C. Frindel**, E. Stephant, L. Fanton, Y.M. Zhu, and P. Croisille. Vers un modèle statistique des fibres du myocarde chez l'homme en IRM de tenseur de diffusion. Journées sur la Recherche en Imagerie Médicale, Dijon, Septembre 2007.

[N2] A. Chabrol, H. Rositi, M. Marinescu, F. Peyrin, C. Olivier, M. Langer, **C. Frindel**, M. Wiart, and Y. Berthezène. Synchrotron Radiation Micro-Computed Tomography Imaging of the mouse brain. Association française d'histopathologie, Lyon, Juin, 2012.

[N3] **C. Frindel**, D. Rousseau, T. H. Cho, Y. Berthezène, M. Wiart, and N. Nighoghossian. Application d'une mesure de similarité locale pour la segmentation du système ventriculaire cérébrale en IRM de perfusion. 1er congrès de la Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et

Médecine (SFRMBM), Marseille, Mars 2012.

[N4] **C. Frindel**, H. Rositi, M. Sdika, F. Chauveau, T. H. Cho, B. Neyran, D. Rouseay, M. Wiart, Y. Berthezène, and N. Nighoghossian, Démonstrateur en imagerie à vocation diagnostique dans le cadre de l'AVC. 4ème Journées Démonstrateurs du club EEA, Angers, Juin 2013.

[N5] A. Rouanet, **C. Frindel**, and D. Rousseau. Corrélations entre maillages 3D au moyen du logiciel R : application à l'imagerie par IRM de l'accident vasculaire cérébral. 2ème rencontres R, Lyon, Juin, 2013.

[N6] **C. Frindel**, D. Rousseau, and M. Robini, Approche 3D Spatio-temporelle pour la déconvolution en imagerie de perfusion du cerveau. XXIVème Colloque francophone de traitement du signal et des images (GRETSI), Brest, Septembre, 2013.

[N7] H. Rositi, **C. Frindel**, M. Langer, M. Wiart, C. Olivier, F. Peyrin, and D. Rousseau. Tomographie de phase par rayonnement synchrotron appliquée à la détection de nanoparticules dans le cerveau. Journées d'imagerie optique non conventionnelle - 9e édition, Paris, Mars, 2014.

[N8] **C. Frindel**, and D. Rousseau. Découverte du logiciel graphique KNIME pour la mise en place de pipelines d'analyse d'images. Ecole Thématique Interdisciplinaire du CNRS : Microscopie Fonctionnelle en Biologie (MiFoBio), Seignosse, Octobre, 2014.

[N9] H. Rositi, **C. Frindel**, M. Wiart, C. Olivier, F. Peyrin, and D. Rousseau. Analyse en échelles pour l'optimisation du paramètre de reconstruction en tomographie X de phase; application à l'imagerie du cerveau du petit animal. XXVème Colloque francophone de traitement du signal et des images (GRETSI), Lyon, Septembre, 2015.

[N10] M. Giacalone, **C. Frindel**, M. Robini, E. Grenier, and D. Rousseau. Simulations numériques en IRM de perfusion cérébrale : bruit log-ricien ou bruit gaussien? XXVème Colloque francophone de traitement du signal et des images (GRETSI), Lyon, Septembre, 2015.

[N11] C. Stamile, G. Koccevar, S. Hannoun, **C. Frindel**, F. Cotton, F. Durand-Dubief, and D. Rousseau. A Random Forest Based Method for classification of White Matter Fiber-Bundles in Multiple Sclerosis. XXVème Colloque francophone de traitement du signal et des images (GRETSI), Lyon, Septembre, 2015.

[N12] C. Murtin, **C. Frindel**, D. Rousseau, and I. Kei. Three-dimensional image analysis of high resolution confocal microscopy data of the drosophila melanogaster brain. Journée Traitement du signal et des images pour la biologie, GdR CNRS ISIS, Paris, Juin, 2016.

[N13] G. Costantino, C. Murtin, **C. Frindel**, C. Riviere, T. Homan, I. Kei, and D. Rousseau. Multiple-view image registration based on landmarks without fluorescence beads in 3D light sheet microscopy. 1st French Light Sheet Microscopy Conference, Bordeaux, Avril, 2016.

[N14] **C. Frindel**, and D. Rousseau. Recalage rapide d'images en microscopie à feuille de lumière. Ecole Thématique Interdisciplinaire du CNRS : Microscopie Fonctionnelle en Biologie (MiFoBio), Seignosse, Octobre, 2016.

[N15] **C. Frindel**, and D. Rousseau. Débruitage d'images : application à la microscopie. Ecole Thématique Interdisciplinaire du CNRS : Microscopie Fonctionnelle en Biologie (MiFoBio), Seignosse, Octobre, 2016.

- [N16] H. Rositi, V. Hubert, L. Weber, E. Ong, L. P. Berner, **C. Frindel**, D. Rousseau, C. Olivier, M. Langer, T. H. Cho, N. Nighoghossian, Y. Berthezène, F. Peyrin, F. Chauveau, and M. Wiart. High throughput three-dimensional imaging of myelin fibers in the whole mouse brain. 2nd User-dedicated Microsymposium - European Synchrotron Radiation Facility, Grenoble, Février, 2017.
- [N17] T. Jacquesson, F. Cotton, and **C. Frindel**. DTI and Tractography of Cranial Nerves : Feasibility, Development and Interest in skull base tumors Surgery. 6ème congrès de la Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine (SFRMBM), Bordeaux, Mars 2017.
- [N18] C. Daviller, M. Giacalone, **C. Frindel**, T. Boutelier, P. Croisille, and M. Viallon. Etude de la perfusion myocardique et évaluation de nouvelles approches bayésiennes et spatio-temporelles. Journées de la Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé (RITS), Lyon, Mars, 2017.
- [N19] L. Lalanne, P. Gard, D. Rousseau, F. Lesueur, and **C. Frindel**. Système de surveillance à distance de la démarche humaine dans le cadre des maladies neurologiques. Journées de la Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé (RITS), Lyon, Mars, 2017.
- [N20] M. Giacalone, C. Angel, **C. Frindel**, F. Cervenansky, M. Robini, T.H. Cho, Y. Berthezène, N. Nighoghossian, D. Rousseau. Suite logicielle pour l'imagerie de perfusion dans l'étude de l'accident vasculaire cérébral. Journées de la Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé (RITS), Lyon, Mars, 2017.
- [N21] G. Costantino, C. Rivière, **C. Frindel**, D. Rousseau. Mesure de qualité d'images pour le recalage multivues en microscopie à feuille de lumière. Journées de la Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé (RITS), Lyon, Mars, 2017.
- [N22] T. Jourdan, and **C. Frindel**. Toward privacy in wearable devices for activity recognition Atelier pour la protection de la vie privée (APVP), Porquerolles, Juin, 2018.
- [N23] N. Debs, D. Rousseau, T. H. Cho, **C. Frindel**. Intelligence artificielle pour la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique de l'AVC par imagerie de perfusion. 3ème édition du Congrès National d'Imagerie du Vivant, Paris, Février 2019.
- [N24] T. Jacquesson, M. Decroocq, J. Bosc, F. Cotton, and C. Frindel. Le défi de la tractographie appliquée aux nerfs crâniens : conception des régions d'intérêt. Journées de la Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé (RITS), Tours, Mai, 2019.
- [N25] R. C. Ngueveu, S. Gambs, **C. Frindel**, T. Jourdan, and A. Boutet. Protecting motion sensor data against sensitive inferences. Atelier pour la protection de la vie privée (APVP), Cap Hornu, Juillet, 2019.
- [N26] T. Jourdan, A. Boutet, and **C. Frindel**. Activity recognition : keeping sensory data private by local model-based reinforcement learning – Experimental report. Atelier pour la protection de la vie privée (APVP), Cap Hornu, Juillet, 2019.
- [N27] A. Ahmad, **C. Frindel**, and D. Rousseau. Détection de différence de densité de marqueurs fluorescents en microscopie superrésolue : approche pointilliste ou texturale? XXVIIème Colloque francophone de traitement du signal et des images (GRETSI), Lille, Août, 2019.
- [N28] N. Debs, **C. Frindel**, T. H. Cho, and D. Rousseau. Classification bayésienne naïve appliquée à la prédiction de l'évolution de lésion dans l'accident vasculaire cérébrale ischémique. XXVIIème Colloque francophone de traitement du signal et des images (GRETSI), Lille, Août, 2019.

[N29] M. Decroocq, T. Jacquesson, D. Rousseau, and **C. Frindel**. Filtrage des fibres de substance blanche basé sur l'entropie de Shannon. XXVIIème Colloque francophone de traitement du signal et des images (GRETSI), Lille, Août, 2019.

*Publications de pédagogie*

[A1] V. Eglin, M. Perez, S. Casanova, **C. Frindel**, D. Jacques, Y. Ricotti, M. Vives, A. Toumine, and L. Jarrier. Décloisonnement disciplinaire et mise en situation par projet : expérience d'une semaine en immersion autour de la découverte pluridisciplinaire de la loi des gaz parfaits. 3ème colloque pédagogie et formation du groupe INSA, Strasbourg, Avril, 2013.

[A2] **C. Frindel**, and D. Rousseau. Modules d'initiation au traitement numérique des images pour des élèves ingénieurs « informaticiens » : un retour d'expérience dans deux contextes différents. J3eA, Volume 14, Numéro 1003, Février, 2015.

[A3] V. Kaftandjian<sup>1</sup>, T. Monnier, J. Antoni, J. B. Aubin, D. Baillis, O. Bernard, C. Berthet, V. Botton, P. Bousquet, N. Bovetto, S. Bres, S. Cawston, M. Q. Cottinet, N. Freud, D. Friboulet, **C. Frindel**, E. Garay-Oyarzo, B. Gautier, C. Goutaland, T. Grenier, P. Guy, N. Hamzaoui, J. Lachambre, C. Langlois, L. Lebrun, K. Masenelli-Varlot, V. Massardier-Jourdan, N. Mihara-Teyssier, S. Meille, S. Moulin, C. Odet, E. Parizet, H. Redarce, F. Sturm, B. Ter-Ovanessian, and D. Vray. Mise en place d'un parcours pluridisciplinaire d'initiation à l'ingénierie industrielle et médicale (IMAGINE) : retour d'expérience. 5ème colloque pédagogie et formation du groupe INSA, Lyon, Mars 2017.



## Chapitre 2

# Synthèse des activités pédagogiques

*« L'enseignement de l'araignée n'est pas pour la mouche. »*

---

Henri Michaux

### Sommaire

---

<b>2.1 Synthèse</b> .....	<b>22</b>
<b>2.2 Détail des enseignements</b> .....	<b>22</b>
2.2.1 Enseignement durant la thèse .....	22
2.2.2 Formation continue dans l'industrie .....	23
2.2.3 Enseignement dans le cadre de mon activité de maître de conférences . . .	23
<b>2.3 Responsabilités collectives pédagogiques</b> .....	<b>25</b>
<b>2.4 Publications et communications en lien avec la pédagogie</b> .....	<b>27</b>

---

## 2.1 Synthèse

Depuis mon recrutement à l'INSA de Lyon et au département du Premier Cycle (PC) en 2011, j'effectue une activité d'enseignement oscillant entre 192 et 240 heures avec quelques années exceptionnelles (deux congés maternité et une délégation CNRS). Je fais partie de l'équipe pédagogique de la discipline "Informatique" composée de 25 permanents et 15 doctorants. De plus, afin de diversifier mes activités d'enseignement et d'effectuer des liens avec mon activité de recherche, je me suis aussi impliquée au sein du département Biosciences de l'INSA de Lyon, du Parcours Pluridisciplinaire d'initiation à l'Ingénierie "Imagerie Industrielle et Médicale". Enfin, je suis impliquée dans la formation continue en analyse d'images et microscopie quantitative proposée par l'Université de Lyon 1 (FOCAL) pour des biologistes et médecins. Le tableau ci-dessous donne une vision globale de mes activités pédagogiques et des volumes effectués depuis ma prise de poste.

	Poste	Particularité	Département	Type	Vol.
19-20	MCU		Premier Cycle, Biosciences	CM, TD, TP	200h
18-19	MCU	Congé maternité	Premier Cycle	CM, TD, TP	116h
17-18	MCU	Délégation CNRS			0h
16-17	MCU		Premier Cycle, Biosciences	CM, TD, TP	211h
15-16	MCU	Congé maternité	Premier Cycle, Biosciences	CM, TD, TP	150h
14-15	MCU		Premier Cycle, Biosciences	CM, TD, TP	239h
13-14	MCU		Premier Cycle, Biosciences	CM, TD, TP	228h
12-13	MCU		Premier Cycle, Biosciences	CM, TD, TP	202h
11-12	MCU	Décharge de 50 %	Premier Cycle	CM, TD, TP	126h
10-11	Formateur		Formation continue	TD	60h
06-09	Vacataire		Premier Cycle	TD, TP	156h

Plus concrètement, mes activités d'enseignement ont commencé durant ma thèse pendant laquelle j'ai été vacataire durant 3 ans, au Premier Cycle (PC) de l'INSA Lyon, au sein des équipes pédagogiques pour les disciplines "Physique" et "Informatique". Cette première expérience était centrée pour la physique sur l'enseignement de la mesure et des incertitudes et pour l'informatique sur l'enseignement de la programmation orientée objet.

A l'issue de mon doctorat, j'ai intégré l'industrie en tant qu'ingénieur R&D dans l'édition de logiciels. Mon rôle d'ingénieur R&D m'a conduit à occuper le rôle de formatrice en interne afin d'animer des ateliers ciblés notamment sur le traitement et la formation d'images. Depuis 2011, j'enseigne aux départements Premier Cycle (PC) et Biosciences (BS) de l'INSA de Lyon. J'enseigne principalement quatre thématiques : l'algorithmie et la programmation orientée objet au travers du langage de programmation Java, le traitement du signal et de l'image, et l'intelligence artificielle.

En parallèle, je suis responsable de la discipline "Informatique" dans la filière « Sport de Haut Niveau » et de deux modules au département Biosciences. Ils sont marqués d'une étoile \* dans ce qui suit.

## 2.2 Détail des enseignements

### 2.2.1 Enseignement durant la thèse

#### Travaux pratiques de mesures physiques (2006-2009)

Cette série de travaux pratiques est fortement liée à l'enseignement théorique : alors que les cours présentent l'ensemble des méthodes et connaissances de la discipline "Physique", les travaux pratiques ont pour objectif de fournir les bases techniques et informatiques dans le domaine des mesures.

### **TD/TP programmation orientée objet sous Pascal en ASINSA (2006-2009)**

En 2<sup>ème</sup> année ASINSA, la programmation orientée objet sous Pascal constitue la partie principale de l'enseignement en informatique. Dans un premier temps, des séances de cours en petits groupes permettent d'introduire les notions fondamentales du programme (compilation séparée, pointeurs et structures de données dynamiques, programmation événementielle et programmation orientée objet). Puis des séances de travaux pratiques de 2 heures sont réparties sur l'année afin de mettre en application les concepts introduits lors des cours. L'enseignement se termine par un projet dans lequel les étudiants doivent modéliser et résoudre un problème d'ingénierie par la programmation orientée objet. A la fin du projet, les étudiants sont amenés à rendre un rapport et à effectuer une courte présentation de leur programme.

### **2.2.2 Formation continue dans l'industrie**

#### **Atelier sur le traitement d'images (2010-2011)**

Le but de cet atelier était de donner aux auditeurs les connaissances et les outils nécessaires au traitement des images depuis leur acquisition jusqu'à leur interprétation sous forme de données quantitatives. La structuration de l'atelier était le suivant : 1- Traitement d'images (Généralités sur les images, Les images en noir et blanc et couleurs, Transformations utilisées en traitement d'image, Amélioration de l'image, Filtre spatial et fréquentiel, Transformations géométriques d'une image); 2- Analyse d'image (Segmentation : Binarisation, Etiquetages en composantes connexes; Extraction de mesures et paramétrisations : Volumes, Statistiques sur l'intensité, Analyse des formes). L'atelier comprenait également quelques travaux pratiques avec la librairie OpenCV (utilisée en interne).

#### **Séminaire sur la stéréovision et la reconstruction 3D (2011)**

Le but de ce séminaire était de survoler les techniques de base en vision par ordinateur afin de reconstruire une forme en 3D à partir d'une série d'images issues de différentes caméras. La structuration du séminaire était le suivant : 1- Etudier les principes d'interprétation de l'image (primitives de base, descripteurs locaux); 2- Découvrir les techniques de base en appariement et fusion d'images (fusion, recalage, principe de la stéréo-correspondance); 3- Mettre en oeuvre la stéréovision en introduisant le concept de caméra, de modèle projectif et de reconstruction 3D.

### **2.2.3 Enseignement dans le cadre de mon activité de maître de conférences**

#### **Outils numériques PC-S1-ON (1<sup>ère</sup> année, S1, Premier Cycle)**

Le but de cet enseignement est d'apprendre aux étudiants à se servir d'un ordinateur pour les besoins de leurs études. Entre autres, comprendre l'environnement numérique dans lequel ils devront travailler à l'INSA, comprendre le fonctionnement général interne d'un ordinateur et savoir utiliser l'ordinateur pour faire des productions numériques bureautiques, seul ou en groupe.

#### **Algorithmie et programmation - Niveau 1 - PC-S1-IF (1<sup>ère</sup> année, S1, Premier Cycle)**

Le but de cet enseignement est d'apprendre aux étudiants à écrire, à partir de la description en langage usuel des grandes lignes d'une solution, des algorithmes et des programmes Java commentés, utilisant des structures conditionnelles et répétitives, des méthodes et la structure de données tableau 1D.

#### **Algorithmie et programmation - Niveau 2 - PC-S2-IF (1<sup>ère</sup> année, S2, Premier Cycle)**

Le but de cet enseignement est d'apprendre aux étudiants à analyser un problème simple décrit en langage naturel et d'en programmer une solution en Java, qui peut utiliser les structures

de contrôles usuelles, les tableaux 1D ou 2D ainsi que des éléments de programmation orientée objet (définition de classes et instanciation). De même, ils devront être capable de réduire un problème à un ensemble de sous-problèmes plus simples, pour définir une solution sous la forme d'un ensemble de sous-programmes (méthodes et classes) ainsi que d'élaborer un jeu de tests pour valider leur programme.

### **Algorithmie et programmation - Niveau 3 - PC-S3-IF (2ème année, S3, Premier Cycle)**

A l'issue de cet enseignement, l'étudiant est capable d'écrire un programme Java comportant plusieurs classes, en utilisant l'héritage et le polymorphisme. Il sait utiliser des bibliothèques et programmer des événements simples. Il sait aussi concevoir et interroger une base de données relationnelle (SQL), notamment lire/modifier un modèle Entité-Association (syntaxe UML) et vérifier sa cohérence par rapport à un texte.

### **Algorithmie et programmation - Niveau 4 - PC-S4-IF (2ème année, S4, Premier Cycle)**

A l'issue de cet enseignement, l'étudiant est capable d'écrire des algorithmes et programmes Java pour mettre en oeuvre des structures de données dynamiques (ex : liste). Il sait poser et analyser un problème complexe, en concevoir et programmer une solution orientée objet, pouvant inclure une interface graphique. Enfin, il est capable d'écrire un rapport de projet (besoins et les objectifs recherchés, modélisation de la solution retenue et justification, caractéristiques des algorithmes programmés).

### **Programmation d'applications mobiles Android (2ème année, Premier Cycle, section SHN)\***

Cet enseignement est une variante des enseignements PC-S3-IF et PC-S4-IF pour la filière des étudiants de la filière "Sport de Haut Niveau". Le but de cet enseignement est de fournir dans un premier temps des bases solides aux étudiants vis-à-vis des concepts de programmation orientée objet, notamment au travers de l'apprentissage des diagrammes UML, de la notion de classe, d'héritage et de polymorphisme. Cet apprentissage est réalisé au travers du langage de programmation Java. Une fois ces bases acquises, les différents concepts sont consolidés et appliqués au travers de séances de projet basées sur l'utilisation du système d'exploitation Android et de la suite logicielle Android Studio pour la gestion d'interfaces graphiques et des capteurs (accéléromètre, gyroscope, etc) des appareils mobiles.

### **Parcours pluridisciplinaire d'initiation à l'ingénierie - PC-S4-P2I8 (2ème année, S4, Premier Cycle)**

Ce parcours s'intéresse au domaine de l'Imagerie Médicale (comme par exemple, l'échographie, la radiologie, l'IRM), et Industrielle (contrôle non destructif et caractérisation de matériaux) avec des questions d'ingénierie telles que : Comment vérifier qu'une aile d'avion ne contient pas de fissure? détecter des débris de verre dans un pot d'aliment pour bébé? détecter des tumeurs cancéreuses? contrôler la croissance d'un fœtus? ...toutes ces questions sont actuellement résolues (ou en partie) grâce à des ondes (élastiques, électromagnétiques, corpusculaires...) qui interagissent avec la matière. L'analyse des signaux ou des images résultant de la réception de ces ondes permet alors d'extraire les informations désirées sur la matière traversée. L'objectif de ce parcours est de comprendre les principales méthodes physiques d'acquisition d'image, et de donner les bases de traitement du signal nécessaires à leur obtention, leur optimisation, leur analyse. Il s'agit d'un parcours hautement pluridisciplinaire qui associe les aspects "physiques et mathématiques", "signal et image" et "technologie et logiciel" pour les systèmes de vision en imagerie médicale ou industrielle. Dans ce cadre, j'interviens dans le module "Bases de traitement du Signal" qui abordent les notions de signaux continus et discrets, systèmes linéaires et convolution, échantillonnage, Transformée de Fourier, domaines directs et fréquentiels, analyse fréquentielle et filtrage. De même, j'effectue un TP couplés physique et traitement numérique sous Matlab sur

la thématique "filtrage analogique et numérique d'une image" et j'encadre des étudiants sur la partie projet.

#### **Intelligence artificielle - BS-4-BIM.IA (4ème année, Département Biosciences)\***

Cet enseignement s'articule autour de deux thèmes : l'apprentissage automatique et l'optimisation combinatoire. Il vise à faire connaître le vocabulaire et les étapes de prise de décision, par un ordinateur ou un expert, à partir de données. A l'issue de cet enseignement, l'étudiant est capable de comprendre, analyser, développer et mettre en oeuvre des méthodes classiques d'apprentissage automatique, ainsi que de comprendre la classification générale des méthodes d'optimisation et leur concepts sous-jacents et de décrire les méthodes d'optimisation classiques.

#### **Traitement et analyse de l'image - BS-5-BIM.TRSIGN (5ème année, Département Biosciences)\***

A l'issue de ce module, l'étudiant aura des connaissances théoriques et pratiques nécessaires à la définition d'un problème de traitement et d'analyse de signal et/ou d'image et à sa résolution de la manière la plus efficace possible. A titre d'application, les aspects techniques de microscopie optique et d'acquisition d'images seront également sommairement abordés. Concernant la partie traitement du signal, l'objectif de cet enseignement est de fournir les bases de l'analyse du signal afin de caractériser un signal, afin d'éliminer les éléments indésirables (filtrage) et de réaliser son acquisition (échantillonnage, théorème de Shannon). Concernant la partie traitement de l'image, les concepts abordés sont la représentation des images, les prétraitements, l'extraction de caractéristiques, la morphologie mathématique, les détecteurs de contours, la segmentation, la reconnaissance et la détection de formes. L'enseignement se termine par un projet sur des cas concrets d'application en biologie ou médecine.

#### **Analyse d'images et microscopie quantitative en biologie et en médecine (Formation continue)**

La formation est conçue initialement pour des biologistes ou des médecins désirant acquérir une formation générale en analyse d'images, et particulièrement pour ses applications en microscopie optique. Le but de ce stage de 5 jours est de donner aux chercheurs et techniciens une palette d'outils pour comprendre les étapes du traitement depuis la saisie d'image jusqu'au tableau de données, sans manipuler d'outils mathématiques. L'enseignement fait appel à des concepts simples sans développements mathématiques et avec des illustrations directes en cours au moyen d'un logiciel intuitif et largement répandu dans la communauté de microscopistes (ImageJ). Des TP par petits groupes (3 stagiaires maximum par ordinateur) permettent d'approfondir ces concepts et une demi-journée est consacrée au traitement des images apportées par des stagiaires sous forme d'études de cas.

## **2.3 Responsabilités collectives pédagogiques**

#### **Responsabilité du module BS-5-BIM.TRSIGN (5ème année, Département Biosciences)**

Depuis 2013, je suis responsable du module "Traitement du signal et analyse d'image" au département Biosciences de l'INSA Lyon. Concrètement, je suis responsable d'une trentaine d'étudiants chaque année. Mon travail consiste entre autres à monter et faire évoluer la plaquette pédagogique du module (le module n'existant pas à mon arrivée, j'ai monté l'intégralité des supports de cours et de travaux pratiques en 2013) et de renouveler chaque année les sujets de projets (les projets se basent sur des cas réels de recherche en imagerie pour lesquels je fais une veille en maintenant un contact étroit avec les laboratoires utilisant de l'imagerie dans la région lyonnaise). La responsabilité du module occupe de façon effective 20% de mon temps de travail au premier semestre de chaque année universitaire.

### **Co-responsable d'un module de formation continue en analyse d'images de la plateforme IBISA Lyon Bio Image**

Depuis 2013, je suis co-responsable d'un module de formation continue en analyse d'images de la plateforme IBISA Lyon Bio Image. Concrètement, j'interviens dans deux sessions (par année universitaire) de formation continue de 3 à 5 jours impliquant deux autres intervenants et une dizaine de participants. Cette responsabilité implique différentes missions : élaborer un projet pédagogique cohérent en lien avec des objectifs globaux et identifier les axes de formation à développer en rapport avec les orientations stratégiques des entreprises qui nous contactent.

### **Responsabilité de la formation informatique au sein de la filière « Sport de Haut Niveau » au Premier Cycle de l'INSA de Lyon**

Depuis 2014, je suis responsable de la discipline "Informatique" au sein de la filière « Sport de Haut Niveau » au Premier Cycle de l'INSA Lyon. Concrètement, je suis responsable d'une centaine d'étudiants chaque année. Mon travail consiste entre autres à faire évoluer la plaquette pédagogique de la discipline tout en m'assurant que celle-ci soit en adéquation avec les attentes des différents départements du Deuxième cycle de l'INSA Lyon et qu'elle soit motivante pour les étudiants. J'ai donc pris à ma charge le renouvellement de 30% des supports en incluant une partie sur la programmation d'applications mobiles pour Android et la mise en place de projets informatiques en rapport avec la pratique sportive des étudiants (applications mobiles utilisant les capteurs du smartphone). Ces travaux seront valorisés dans le cadre du projet "Sciences 2024" qui vise à développer des thématiques en lien avec les besoins des sportifs pour les Jeux olympiques de 2024 à Paris.

### **Membre du comité de gestion et d'animation de la discipline Informatique du département Premier Cycle**

Depuis 2014, je suis membre de gestion et d'animation de la discipline Informatique du département Premier Cycle. Cette fonction me permet, lors de réunions régulières, de participer aux décisions prises pour le bon fonctionnement et l'évolution de la discipline Informatique au département Premier Cycle de l'INSA Lyon.

### **Responsabilité du module BS-4-BIM.IA (4ème année, Département Biosciences)**

Depuis 2018, je suis responsable du module "Intelligence artificielle" au département Biosciences de l'INSA Lyon. Ce module est né de la fusion d'un module d'optimisation combinatoire que je pilotais et d'un module de data mining piloté par un collègue. Il a donc fallu fusionner les deux plaquettes pédagogiques en faisant un pont entre les deux précédents modules. De même, ce nouveau module étant doté d'une dizaine d'heures supplémentaires, j'ai proposé au comité pédagogique du département de les consacrer à une illustration pratique de l'intelligence artificielle à des données médicales issues de CREATIS et une introduction à l'apprentissage profond.

### **Membre de Jury de Comités de Sélection en 61ème et 27ème section CNU**

J'ai participé en Avril 2012, Avril et Mai 2016, Mai 2017 et 2018 et Mai 2019 à des Jurys de Comité de Sélection pour l'attribution de postes de Maître de Conférences en 61ème et 27ème sections, respectivement à l'Université Lyon 1, à l'Université de Dijon, à l'Université de Haute Alsace et à l'INSA de Lyon. Pour chaque jury, j'ai notamment effectué 3-5 rapports d'expertise sur des candidats puis j'ai participé aux auditions des candidats retenus afin d'effectuer un classement des 3 meilleurs candidats.

## 2.4 Publications et communications en lien avec la pédagogie

[A1] V. Eglin, M. Perez, S. Casanova, **C. Frindel**, D. Jacques, Y. Ricotti, M. Vives, A. Toumine, and L. Jarrier. Décloisonnement disciplinaire et mise en situation par projet : expérience d'une semaine en immersion autour de la découverte pluridisciplinaire de la loi des gaz parfaits. 3ème colloque pédagogie et formation du groupe INSA, Strasbourg, Avril, 2013.

[A2] C. Donas. La pédagogie du futur s'invente à Lyon. Le Monde, 29 janvier 2014. [Lien vers l'article](#).

[A3] **C. Frindel**. Innovation pédagogique : un cours de traitement d'images pour les informaticiens. En Vue, La lettre d'information de l'INSA Lyon | INSA Lyon, Mars, 2014. [Lien vers l'article](#).

[A4] **C. Frindel**, and G. Athanaze. Un pont érigé entre l'informatique et les mathématiques grâce aux étudiants d'ASINSA 2e année. En Vue, La lettre d'information de l'INSA Lyon | INSA Lyon, Juin, 2014. [Lien vers l'article](#).

[A5] **C. Frindel**, and D. Rousseau. Modules d'initiation au traitement numérique des images pour des élèves ingénieurs « informaticiens » : un retour d'expérience dans deux contextes différents. J3eA, Volume 14, Numéro 1003, Février, 2015.

[A6] V. Kaftandjian<sup>1</sup>, T. Monnier, J. Antoni, J. B. Aubin, D. Baillis, O. Bernard, C. Berthet, V. Botton, P. Bousquet, N. Bovetto, S. Bres, S. Cawston, M. Q. Cottinet, N. Freud, D. Friboulet, **C. Frindel**, E. Garay-Oyarzo, B. Gautier, C. Goutaland, T. Grenier, P. Guy, N. Hamzaoui, J. Lachambre, C. Langlois, L. Lebrun, K. Masenelli-Varlot, V. Massardier-Jourdan, N. Mihara-Teyssier, S. Meille, S. Moulin, C. Odet, E. Parizet, H. Redarce, F. Sturm, B. Ter-Ovanessian, and D. Vray. Mise en place d'un parcours pluridisciplinaire d'initiation à l'ingénierie industrielle et médicale (IMAGINE) : retour d'expérience. 5ème colloque pédagogie et formation du groupe INSA, Lyon, Mars 2017.





## Chapitre 3

# L'imagerie médicale computationnelle

*« Il faut deviner le peintre pour  
comprendre l'image. »*

---

Friedrich Nietzsche

### Sommaire

---

<b>3.1 Premier exemple : optimisation des hyperparamètres d'un algorithme</b>	<b>30</b>
<b>3.2 Deuxième exemple : simulation d'images réalistes</b>	<b>32</b>
<b>3.3 Troisième exemple : apprentissage automatique à partir d'images</b>	<b>34</b>
<b>3.4 Références</b>	<b>37</b>

---

L'imagerie médicale computationnelle est un champ de recherche récent, à la croisée de l'informatique, des mathématiques appliquées et de la médecine et qui a su être mis en valeur par un cycle de conférences au Collège de France par Pr. Nicholas Ayache en 2013 et 2014 [AYACHE \[2013-2014 \(accessed July, 2019\)\]](#). Son principal objectif est de concevoir des approches de traitement automatique des images médicales pour l'aide au diagnostic et au suivi thérapeutique de patients.

Les images médicales sont aujourd'hui très utilisées pour guider la pratique médicale libérale et hospitalière. Elles sont notamment employées pour le diagnostic, la prise de décision et la conduite de l'intervention thérapeutique [SCHELLINGER et collab. \[2003\]](#); [SMISETH et collab. \[2015\]](#). Les images médicales ont longtemps été interprétées en 2D et de manière qualitative par les médecins radiologues. Cependant, grâce aux progrès constants des industriels de l'acquisition d'images, la nature, le nombre et la résolution des images médicales ne cessent de croître. Les images se développent dans de nouvelles dimensions (3D, temps, multi-spectral, etc) et à de nouveaux niveaux de détails pour lesquels les médecins radiologues n'ont pas été formés et qui réclament des outils de traitement et de visualisation adaptés. De plus, d'autres spécialités médicales s'y intéressent également, comme par exemple les chirurgiens qui s'en servent pour guider leur geste chirurgical en amont de l'opération par de la simulation et pendant l'opération par de la navigation. Face à cette profusion d'informations complexes délivrées par les images médicales, l'informatique et les mathématiques appliquées sont devenues indispensables pour les exploiter de façon rigoureuse et optimale.

Depuis longtemps, les sciences numériques sont à l'oeuvre dans la reconstruction des images, obtenues grâce à des algorithmes qui utilisent la physique et la géométrie du processus d'acquisition. Ensuite et surtout, l'informatique et les mathématiques appliquées permettent l'analyse des images reconstruites afin d'en extraire l'information cliniquement pertinente et la présenter dans un cadre unifié et intuitif pour le médecin. Enfin, les sciences numériques permettent de construire un modèle numérique du patient pour la simulation : simulation de l'évolution d'une pathologie ou de l'effet d'une thérapie par exemple, ou encore simulation de gestes chirurgicaux pour l'entraînement et le choix de la voie d'abord chirurgicale du praticien.

L'analyse et la simulation des images médicales reposent sur des algorithmes qui doivent prendre en compte la spécificité de l'anatomie et de la physiologie humaines à l'aide de modèles mathématiques, physiques ou biologiques, adaptés à l'échelle d'observation des images. Ces modèles numériques dépendent eux-mêmes de paramètres permettant de modifier la géométrie, la topologie et la texture des organes numériques. Utilisés avec un jeu de paramètres standard, les modèles sont génériques : ils décrivent et simulent les caractéristiques moyennes des organes dans une population. Confrontés aux images médicales d'un patient spécifique, les paramètres du modèle doivent être ajustés pour produire plus précisément les caractéristiques des organes de cet individu. On dispose alors d'un modèle patient-spécifique.

Afin d'illustrer la motivation et l'apport de l'imagerie médicale computationnelle trois exemples de problèmes concrets à traiter dans ce cadre sont présentés. La section 3.1 expose le problème de l'optimisation des hyperparamètres d'un algorithme de traitement d'images. La section 3.2 traite de la simulation d'images réalistes. Enfin, la section 3.3 expose l'utilisation de l'apprentissage automatique afin de générer des modèles mathématiques ou statistiques à partir d'images. La présentation de ces exemples se veut pédagogique et a été optimisée pour des lecteurs non familiers avec l'informatique et les mathématiques appliquées. Nous renvoyons aux chapitres 4, 5 et 6 les lecteurs du domaine vision par ordinateur et traitement d'images qui développent les contributions principales de ce mémoire.

### 3.1 Premier exemple : optimisation des hyperparamètres d'un algorithme

Le mot "optimisation" est dérivé du mot latin "optimum" qui signifie le choix le plus favorable étant donné les circonstances. On comprend donc que l'optimisation soit au coeur de tout problème de prise de décision, que ce soit en ingénierie ou en économie. La tâche de la prise de déci-

sion implique de choisir entre différentes alternatives. Ce choix est régi par la volonté de prendre la "meilleure" décision. La mesure de la qualité des alternatives est décrite par une fonction objectif ou un indice de performance. La théorie et les méthodes d'optimisation traitent de la sélection de la meilleure alternative au sens de la fonction objectif donnée. Ceci résume bien la complexité de cette branche des mathématiques qui consiste à modéliser, à analyser et à résoudre analytiquement ou numériquement les problèmes qui consistent à minimiser ou maximiser une fonction sur un ensemble. Dans le cadre de l'imagerie médicale computationnelle, nous nous plaçons le plus souvent dans la branche "numérique" où l'optimisation devient combinatoire et consiste à trouver un "meilleur" choix parmi un ensemble fini (souvent très grand) de possibilités.

Pour se représenter les choses, le but de la combinatoire est d'aider à compter le nombre de fois où un certain événement se produit. Prenons l'exemple suivant : "Dans une salle de classe, il y a 3 élèves et une rangée de 3 chaises alignées. Dans combien de configurations différentes les élèves peuvent-ils s'asseoir sur ces chaises?". Il s'agit d'un exemple simple, pour lequel nous pouvons énumérer les possibilités comme illustré sur la Figure 3.1 et où les 3 élèves différents sont représentés par 3 couleurs différentes.

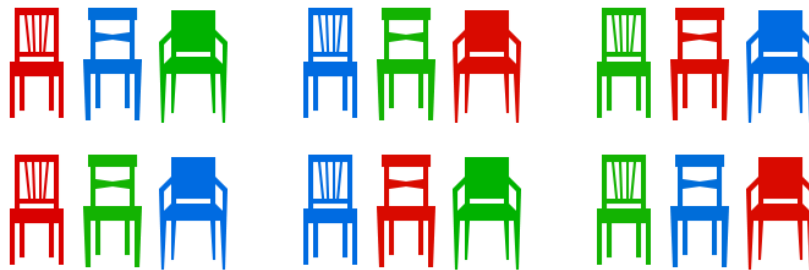


FIGURE 3.1 – Combinatoire résultant du problème de la salle de classe : dans une salle de classe où il y a 3 élèves et une rangée de 3 chaises alignées, les élèves peuvent s'asseoir selon 6 configurations différentes. Les 3 couleurs représentent chacune un élève. Image tirée du site suivant : <https://mathigon.org/>.

Il y a donc 6 différentes configurations possibles des 3 élèves dans la rangée de 3 chaises. Notez que le nombre de configurations possibles augmente très rapidement avec le nombre d'élèves. Avec 6 élèves et 6 chaises, il y a 720 possibilités différentes et il devient très difficile pour un être humain de toutes les énumérer. Une alternative consiste à trouver une formule simple qui modélise le nombre de configurations possibles pour que  $n$  élèves s'assoient sur  $n$  chaises. Ensuite, nous pouvons simplement substituer 3, 4 ou tout autre nombre à  $n$  pour obtenir la bonne réponse. Supposons que nous ayons 4 chaises et que nous voulions y placer 4 élèves. Il y a 4 élèves qui pourraient s'asseoir sur la première chaise. Ensuite, il y a 3 élèves qui pourraient s'asseoir sur la deuxième chaise. Il y a deux choix pour le troisième fauteuil et un seul pour la dernière chaise. Au total, il y a donc  $4 \times 3 \times 2 \times 1 = 24$  possibilités. Pour simplifier la notation, les mathématiciens utilisent un "!" appelé factoriel.

Partant de cet exemple, on comprend donc que l'optimisation combinatoire vise tout d'abord à construire un modèle approprié. La modélisation est le processus d'identification et d'expression mathématique de la fonction objectif, des variables et des contraintes du problème **KORTE et collab. [2010]**. Une fonction objectif est une mesure quantitative de la performance du système que nous voulons minimiser ou maximiser. Dans le domaine de l'imagerie médicale computationnelle, nous pouvons vouloir minimiser l'écart total entre les données observées et les données prédites. Les variables sont les composants du système pour lesquels nous voulons trouver des valeurs. En imagerie médicale computationnelles, les variables sont les paramètres de l'algorithme de traitement des images. Enfin, les contraintes sont les fonctions qui décrivent les relations entre les variables et définissent les valeurs autorisées pour les variables. En imagerie médicale computationnelles, les gammes des valeurs possibles pour les paramètres de l'algorithme de traitement sont généralement bornées à un intervalle connu.

Dans ce contexte, trouver une solution optimale dans un ensemble discret et fini est un problème facile en théorie, comme illustré par le problème de la salle de classe. Reprenons cet exemple

pour lequel nous avons développé la combinatoire mais sans parler de la fonction objectif. Disons par exemple que la meilleure configuration est celle qui permet de séparer les élèves rouges et verts qui ont tendance à se disputer. Une solution pour trouver la configuration idéale est d'essayer toutes les solutions, et de comparer leurs qualités pour trouver la meilleure. Autrement dit, on liste toutes les possibilités comme sur la Figure 3.1 pour se rendre compte que seules deux configurations offrent la possibilité de tenir les élèves rouges et verts à distance.

Cependant, en pratique, et pour une combinatoire importante, l'énumération de toutes les solutions peut prendre beaucoup de temps; or, le temps est un facteur très important dans le domaine de l'imagerie médicale. En effet, si un temps de traitement ou d'analyse est très grand, la méthode développée aura peu de chance d'être appliquée dans la routine clinique où le temps est compté pour poser un diagnostic et prendre la décision de traiter ou non un patient. La théorie de la complexité donne des outils pour mesurer le temps de recherche d'une solution à partir des éléments de modélisation du problème. Une alternative consiste à parcourir de manière intelligente l'ensemble des solutions afin de guider l'algorithme localement et de ne pas avoir à balayer tout l'ensemble PHAM et KARABOGA [2012]. C'est le champ d'application des métaheuristiques qui visent à résoudre des problèmes d'optimisation difficile pour lesquels on ne connaît pas de méthode classique plus efficace (comprendre le parcours de toutes les solutions n'est pas envisageable). Les métaheuristiques sont généralement des algorithmes stochastiques itératifs, qui tentent d'apprendre la complexité du paysage de l'ensemble des solutions pour s'orienter et s'approcher de la meilleure solution. Cependant en dehors de l'aspect combinatoire, toute la difficulté pour ces méthodes est d'apporter des preuves de convergence et ce même dans le cas de paysages complexes comme celui illustré à la Figure 3.2.

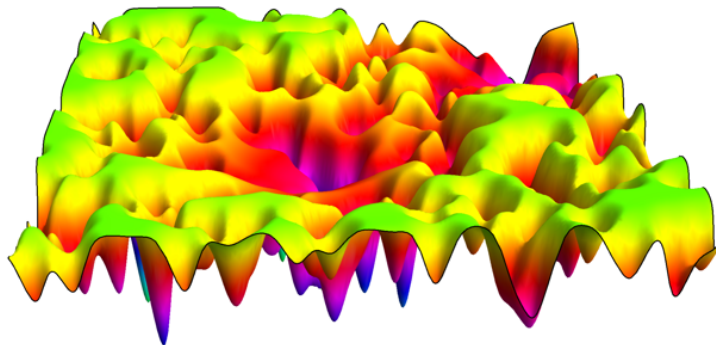


FIGURE 3.2 – Représentation de l'énergie libre (élévation et échelle de couleur) d'une molécule en fonction de ses coordonnées (coordonnées dans le plan). Ce paysage offre une grande complexité étant les nombreux puits (minima locaux) dans lequel une méthode d'optimisation peut se retrouver piégée. Image tirée de WALES [2018].

### 3.2 Deuxième exemple : simulation d'images réalistes

L'homme a toujours cherché à représenter visuellement tant son environnement réel que son monde imaginaire. Depuis les fresques rupestres des hommes préhistoriques jusqu'aux œuvres des artistes contemporains, la représentation visuelle a connu de très nombreuses évolutions. Ces variations sont souvent liées à l'apparition de nouveaux outils (pinceau, spatule, aérographe, etc) et de nouvelles techniques (soufflage de pigment, perspective, pointillisme, cubisme, etc). Il n'est donc pas surprenant que l'apparition de l'ordinateur et des sciences numériques ait aussi suscité des réflexions débouchant sur l'utilisation de ce nouvel outil pour créer des images. Pourquoi simule-t-on des images aujourd'hui? Pour un nombre croissant de domaines d'application, que l'on peut essayer de regrouper autour de quelques objectifs principaux :

1. la conception : grâce à l'image simulée, les concepteurs ont une meilleure perception d'un objet en cours de définition donc encore inexistant,

2. la compréhension : une image simulée permet de mieux comprendre et appréhender certains phénomènes physiques complexes,
3. la formation : les apprenants saisissent plus facilement un objet ou un environnement qu'ils devront manipuler (simulateur de conduite, atlas anatomique),

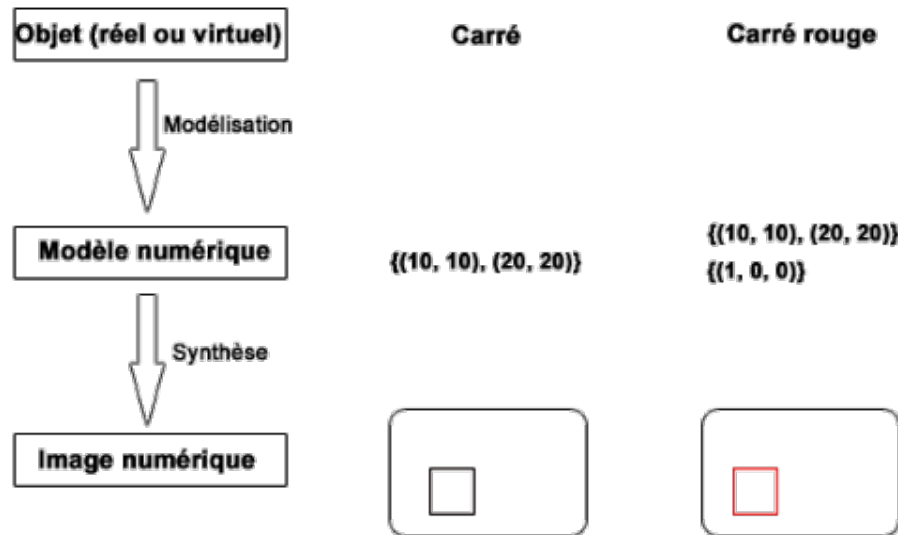


FIGURE 3.3 – Pipeline de simulation d'une image. A gauche, les différentes étapes de la simulation : objet, modèle puis image. Au milieu, un exemple pour un objet carré et à droite, pour un objet carré rouge. Image tirée du site suivant : <https://interstices.info/>.

La simulation d'images est omniprésente dans la visualisation scientifique. Aujourd'hui, on utilise des images pour visualiser des résultats de calculs de simulation complexe (résistance des matériaux, dynamique des fluides, aérodynamique, etc) pour concevoir de nouveaux avions, de nouvelles voitures ou de nouveaux bâtiments. L'image de synthèse est également prépondérante dans la détermination de la forme d'objets industriels très complexes. On désigne ce processus global par l'expression Conception Assistée par Ordinateur (CAO). Le monde médical fait également appel de plus en plus souvent à la synthèse d'images, pour visualiser en 3D une partie de l'anatomie humaine par exemple, que ce soit pour la formation des étudiants, la simulation de gestes chirurgicaux ou encore l'aide à la compréhension d'une pathologie et in fine du diagnostic.

La question centrale autour de la simulation d'images est donc "Comment obtient-on une image simulée réaliste d'un objet?". Cette série d'étapes est résumée dans la Figure 3.3. La première étape, la modélisation, consiste à décrire l'objet visé à l'aide d'une représentation non ambiguë, que l'ordinateur pourra utiliser pour effectuer ses calculs. Par exemple, si l'on veut modéliser un carré, il peut être représenté par les coordonnées de deux de ses sommets opposés. Comme cette représentation doit être parfaitement compréhensible par l'ordinateur, elle est composée de valeurs numériques et on la qualifie de modèle numérique. La deuxième étape, dite de synthèse (ou simulation), consiste à calculer l'image de l'objet à partir de son modèle, en exécutant un logiciel spécialisé. Par exemple, on obtient un carré en traçant avec l'algorithme de Bresenham 4 segments de droite qui relient les sommets du carré. Cet algorithme détermine quels sont les points d'un plan discret qui doivent être tracés afin de former une approximation de segment de droite entre deux points donnés.

La plupart des objets réels ne sont malheureusement pas aussi faciles à décrire qu'un carré. On adopte alors souvent une démarche reposant sur la description des classes de pixels appartenant aux mêmes objets (voir Figure 3.4) ou de l'enveloppe extérieure des objets **MAGNENAT-THALMANN et THALMANN [2012]**. Pour cette dernière, cela revient couramment à produire une approximation de cette surface extérieure en la décomposant en un ensemble de petits polygones connectés par leurs sommets. La couleur et la texture de l'objet sont deux autres propriétés qu'il faut prendre en

compte pour obtenir des images de bonne qualité. De la même façon que la modélisation géométrique a permis de décrire sa forme, la modélisation colorimétrique va permettre de spécifier sa couleur. La représentation la plus utilisée repose sur le modèle RVB, qui associe à une couleur un triplet donnant les proportions de 3 couleurs : le rouge, le vert et le bleu.

L'étape de modélisation, tant géométrique que colorimétrique, est très longue dès lors que l'on veut représenter un objet ou un ensemble d'objets complexes. Concrètement, cette phase requiert d'observer des images réelles en grand nombre pour pouvoir en extraire des propriétés statistiques, comme par exemple un modèle géométrique moyen et ses variations et la distribution des couleurs dans celui-ci. Dans le cadre de l'imagerie médicale, cela peut comprendre un grand nombre d'autres paramètres, notamment liés au système d'acquisition (comme le bruit ou la modalité d'imagerie qui sont illustrés pour un simulateur d'IRM sur la Figure 3.4) ou encore liés à la variabilité physiologique observée d'un sujet/patient à un autre. La qualité de l'image dépend donc en tout premier lieu de la qualité du modèle construit : A partir de quelles observations celui-ci a-t-il été construit ? Quels paramètres y sont représentés ? Si celui-ci est pauvre ou de mauvaise qualité, il sera impossible d'en obtenir une bonne image. C'est pour cette raison que beaucoup de temps est investi dans cette étape de modélisation où une grosse base de données de départ est nécessaire pour apprendre les propriétés statistiques des paramètres à représenter à partir d'images réelles, qui seront ensuite à simuler.

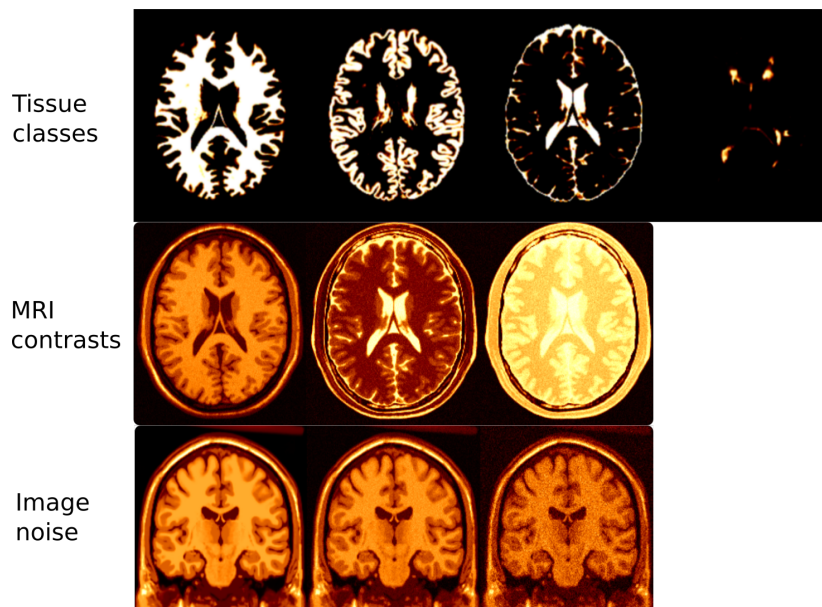


FIGURE 3.4 – Simulateur d'images IRM anatomiques du cerveau. La première ligne représente les différentes classes de tissus modélisés : respectivement la matière blanche, la matière grise, le liquide céphalo-rachidien et les lésions. La seconde ligne illustre des simulations pour différents contrastes en IRM et la dernière ligne différentes simulations pour différents niveaux de bruit. Image tirée de [KWAN et collab. \[1999\]](#).

### 3.3 Troisième exemple : apprentissage automatique à partir d'images

L'apprentissage automatique est un champ d'étude de l'intelligence artificielle qui vise à donner aux ordinateurs la capacité de reproduire un comportement grâce à des algorithmes alimentés par un grand nombre de données. Confronté à de nombreuses situations, l'algorithme apprend quelle est la décision à adopter et crée un modèle. L'apprentissage automatique est une branche des mathématiques appliquées qui se fonde sur des approches statistiques pour donner aux ordinateurs la capacité d'"apprendre" à partir de données [LUTZ et BIERNAT \[2015\]](#). Plus concrètement, l'apprentissage automatique comporte généralement deux phases comme illustré sur la Figure 3.6. La première consiste à estimer un modèle à partir de données, qui sont disponibles et en nombre fini, lors de la phase d'apprentissage du système. L'estimation du modèle consiste

à résoudre une tâche pratique, telle que reconnaître la présence d'un chat dans une image. Cette phase dite "d'apprentissage" ou "d'entraînement" est généralement réalisée préalablement à l'utilisation pratique du modèle. La seconde phase dite de "test" correspond à la mise en production du modèle : de nouvelles données (comprendre non disponibles lors de la phase d'apprentissage) peuvent être soumises au modèle afin d'obtenir le résultat correspondant à la tâche souhaitée.

Durant la phase d'apprentissage, l'apprentissage est qualifié de différentes manières selon les informations disponibles. Si les données sont annotées (c'est-à-dire que le chat est contouré pour ces données), il s'agit d'un apprentissage supervisé. On parle alors de classification si les étiquettes sont discrètes, ou de régression si elles sont continues. La qualité de la méthode d'apprentissage est mesurée par sa capacité à retrouver les annotations. Dans le cas le plus général, sans annotation, on cherche à extraire des classes ou groupes de pixels présentant des caractéristiques communes et il s'agit alors d'apprentissage non supervisé. La qualité de la méthode d'apprentissage est alors mesurée par sa capacité à découvrir certains ou tous les motifs cachés.

L'apprentissage automatique a des liens étroits avec l'optimisation : de nombreux problèmes d'apprentissage sont formulés sous forme de minimisation de fonctions de perte (loss function en anglais) sur un jeu d'apprentissage basé sur des exemples. Les fonctions de perte expriment la discordance entre les prédictions du modèle en cours d'apprentissage et les cas réels (par exemple, pour une tâche de classification, on veut attribuer une étiquette à des pixels, et les modèles sont formés pour prédire correctement les étiquettes attribuées au jeu d'exemples). La différence entre apprentissage automatique et optimisation découle de l'objectif de généralisation : alors que les algorithmes d'optimisation peuvent minimiser la fonction de perte sur un jeu d'apprentissage, l'apprentissage automatique consiste à minimiser la fonction de perte sur des échantillons invisibles (comprendre non disponibles au moment de l'apprentissage).

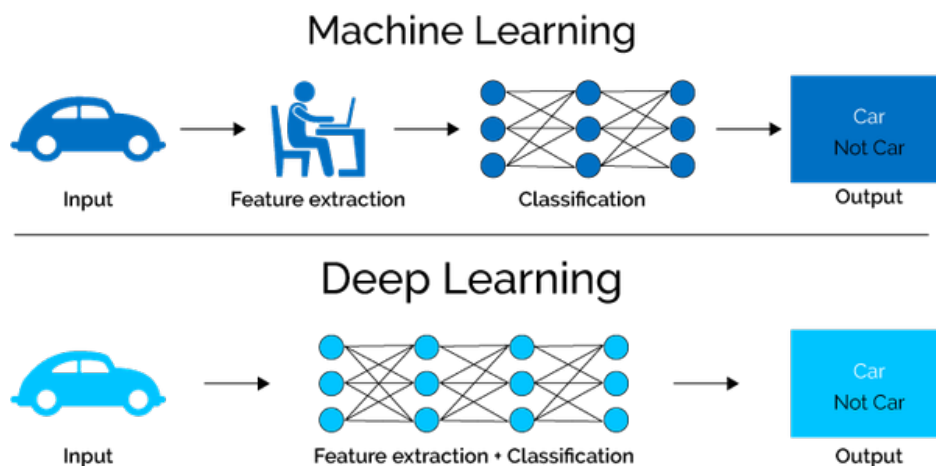


FIGURE 3.5 – Grandes familles de l'apprentissage automatique : en haut, l'approche classique où des descripteurs sont extraits préalablement des images par des experts pour ensuite en apprendre la tâche et en bas, l'approche plus récente (apprentissage profond) qui vise à réaliser de manière conjointe les deux étapes. Image tirée du site suivant : <https://www.quora.com/>.

L'apprentissage automatique peut être appliqué à différents types de données, tels des images, ou plus simplement des descripteurs, qui peuvent être extraits préalablement des images comme représenté sur la Figure 3.5 en haut. Aux débuts de la classification d'images, l'apprentissage du modèle se basait sur des descripteurs manuels élaborés par des "experts". Les premiers descripteurs proposés étaient des descripteurs bas-niveaux (couleurs, textures) mais ceux-ci étaient insuffisants pour représenter de manière efficace le contenu sémantique d'une image. La communauté s'est ensuite intéressée à des descripteurs locaux plus complexes fournissant une nouvelle représentation du contenu de l'image TREIBER [2010]. Ces descripteurs ont permis des progrès en classification mais sont restés de "fabrication" manuelle, élaborés pour mesurer des critères précis motivés par des connaissances conceptuelles a priori et donc difficilement généralisables à tout type d'images.

L'étape suivante a été l'apparition des descripteurs adaptés aux données obtenus par apprentissage profond [ZHOU et collab. \[2017\]](#). L'apprentissage profond repose sur des nouveaux réseaux de neurones dits convolutifs qui permettent d'extraire de manière automatique des descripteurs adaptés aux données (comme représenté sur la Figure 3.5 en bas) mais nécessite de grandes bases d'apprentissage. L'apprentissage en profondeur tente d'imiter le cerveau humain utilisant des neurones et en particulier l'interconnexion des neurones. Les réseaux de neurones artificiels consistent en une structure en couches de neurones où chaque couche correspond à une échelle d'observation de l'image et chaque neurone est associé à un descripteur. Le réseau de neurones apprend et utilise conjointement les descripteurs pour identifier les objets de l'image. L'aspect profond vient de la superposition multiple des couches et donc d'une vision multi-échelles de l'image.

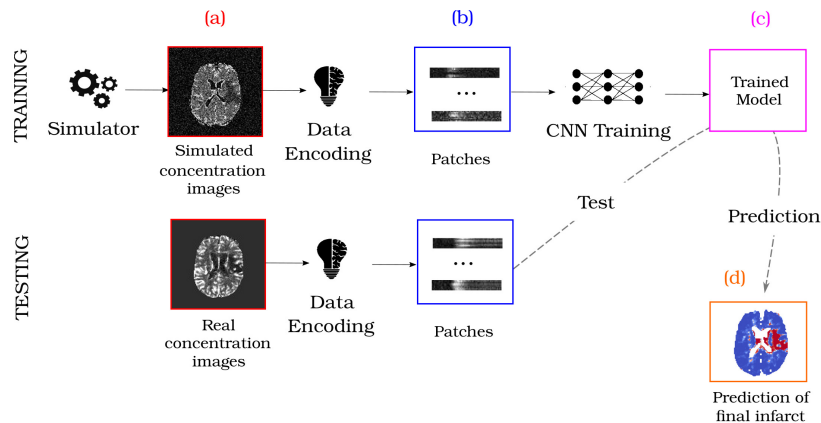


FIGURE 3.6 – Aperçu d'un pipeline d'apprentissage automatique. (a) Les images initiales sont des images de concentration d'agent de contraste en IRM. Pendant la phase d'entraînement et la phase de test, les images sont obtenues respectivement à partir d'un simulateur et de données réelles de patients. (b) Les images de concentration sont codées dans des patches spatio-temporels. (c) Un modèle de réseau de neurones de convolution (CNN) est entraîné à partir de patches des images. (d) Chaque voxel des images de concentration testées est classé comme étant sain ou infarcti. Image tirée de travaux personnels.

Cependant, une limitation à l'utilisation de l'apprentissage profond dans le domaine de l'imagerie médicale est la quantité limitée de données. Ce manque de données est principalement dû à la mauvaise qualité des bases de données cliniques (images corrompues ou manquantes), à la quantité insuffisante de données étiquetées (bases de données actuelles limitées à quelques centaines de patients) et au déséquilibre entre les classes (plus de pixels sains pixels pathologiques). Cela peut être considéré comme un goulot d'étranglement, en particulier lors de l'utilisation d'algorithmes hautement discriminants au prix d'un grand nombre de paramètres. C'est le cas des réseaux de neurones qui sont capables d'apprendre des tâches très complexes grâce à plusieurs centaines de milliers voir de millions de paramètres qui seront à déterminer lors de la phase d'apprentissage. Un moyen de contourner cette limitation et de pallier l'over-fitting (c'est-à-dire une mauvaise performance du modèle du fait du manque de données) consiste à générer davantage de données à partir d'un simulateur comme illustré sur la Figure 3.6.



### 3.4 Références

- AYACHE, N. 2013-2014 (accessed July, 2019), *Des images médicales au patient numérique*. URL [www.college-de-france.fr/site/nicholas-ayache/](http://www.college-de-france.fr/site/nicholas-ayache/). 30
- KORTE, B., J. FONLUPT et J. VYGEN. 2010, *Optimisation combinatoire : Théorie et algorithmes*, Springer Science & Business Media. 31
- KWAN, R.-S., A. C. EVANS et G. B. PIKE. 1999, «Mri simulation-based evaluation of image-processing and classification methods», *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 18, n° 11, p. 1085–1097. xi, 34
- LUTZ, M. et E. BIERNAT. 2015, *Data Science : fondamentaux et études de cas : Machine Learning avec Python et R*, Editions Eyrolles. 34
- MAGNENAT-THALMANN, N. et D. THALMANN. 2012, *Image synthesis : theory and practice*, Springer Science & Business Media. 33
- PHAM, D. et D. KARABOGA. 2012, *Intelligent optimisation techniques : genetic algorithms, tabu search, simulated annealing and neural networks*, Springer Science & Business Media. 32
- SHELLINGER, P. D., J. B. FIEBACH et W. HACKE. 2003, «Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke : present status.», *Stroke*, vol. 34, n° 2, p. 575–583. 30
- SMISETH, O. A., H. TORP, A. OPDAHL, K. H. HAUGAA et S. URHEIM. 2015, «Myocardial strain imaging : how useful is it in clinical decision making?», *European heart journal*, vol. 37, n° 15, p. 1196–1207. 30
- TREIBER, M. A. 2010, *An introduction to object recognition : selected algorithms for a wide variety of applications*, Springer Science & Business Media. 35
- WALES, D. J. 2018, «Exploring energy landscapes», *Annual review of physical chemistry*, vol. 69, p. 401–425. xi, 32
- ZHOU, S. K., H. GREENSPAN et D. SHEN. 2017, *Deep learning for medical image analysis*, Academic Press. 36



## Chapitre 4

# Optimisation pour l'imagerie médicale computationnelle

*« Pour s'améliorer, il faut changer.  
Donc, pour être parfait, il faut  
avoir changé souvent. »*

---

Winston Churchill

### Sommaire

---

<b>4.1 Optimisation pour une tâche de détection : contribution thèse H. Rositi</b>	<b>40</b>
4.1.1 Contexte biomédical	40
4.1.2 Physique de la tomographie de phase par rayons X	41
4.1.3 Tâche informationnelle	42
4.1.4 Approche proposée	43
<b>4.2 Optimisation pour une tâche de déconvolution : contribution thèse M. Giacalone</b>	<b>48</b>
4.2.1 Contexte biomédical	48
4.2.2 Imagerie par résonance magnétique de perfusion	48
4.2.3 Algorithme de déconvolution	51
4.2.4 Tâche informationnelle	52
4.2.5 Approche proposée	53
<b>4.3 Optimisation pour une tâche de visualisation : contribution thèse T. Jacquesson</b>	<b>59</b>
4.3.1 Contexte biomédical	59
4.3.2 Imagerie par résonance magnétique du tenseur de diffusion et tractographie	60
4.3.3 Tâche informationnelle	62
4.3.4 Approche proposée	63
4.3.5 Validation	65
<b>4.4 Références</b>	<b>68</b>

---

Ce chapitre examine la possibilité d'une utilisation non supervisée et automatique d'algorithmes de traitement et d'analyse en imagerie médicale. Trois cas d'usage sont traités et sont respectivement issus des contributions des thèses de H. Rosti (2012-2015), M. Giacalone (2014-2017) et T. Jacquesson (2015-2018). Ces cas d'usage ont en commun la difficulté d'ajustement des hyperparamètres d'une méthode de traitement et/ou d'analyse d'images dans le contexte médical étant donné que la vérité terrain n'est pas connue. En effet, l'image et les caractéristiques à extraire peuvent être intuités dans un cas sain et pour un système d'acquisition bien connu et maîtrisé. Mais cela est beaucoup plus compliqué dans le cas pathologique étant donné la variabilité de l'expression et de l'évolution d'une maladie et encore plus si le système d'acquisition est nouveau et donc le processus de formation d'images peu connu. Or l'ajustement des hyperparamètres des algorithmes est crucial afin de guider au mieux le praticien. Afin de pallier à l'absence de vérité terrain et donc de référence absolue, l'ajustement ou l'optimisation des hyperparamètres sont effectués pour une tâche informationnelle donnée et donc à partir d'une référence relative. Le premier cas d'étude concerne une tâche de détection de nanoparticules par l'optimisation d'un algorithme de reconstruction de phase à partir d'images de contraste de phase par rayonnement synchrotron (contribution thèse H. Rositi). Le deuxième cas s'intéresse à une tâche de déconvolution dans les dimensions temporelles et spatiales par la reconstruction de cartes hémodynamiques en IRM de perfusion (contribution thèse M. Giacalone). Et enfin, dans le dernier cas, il s'agit d'une tâche de visualisation des fibres de substance blanche par l'optimisation d'un algorithme de reconstruction à partir d'images IRM du tenseur de diffusion (contribution thèse T. Jacquesson).

## 4.1 Optimisation pour une tâche de détection : contribution thèse H. Rositi

### 4.1.1 Contexte biomédical

Une des voies de recherche clinique pour le traitement des AVC vise à développer des traitements anti-inflammatoire spécifiques. Cette recherche se fait actuellement chez le petit animal. La validation de la performance de ces traitements peut être multiple, par prélèvements sanguins ou par histologie. Une voie alternative consiste à réaliser de l'imagerie de l'inflammation ischémique [DEDDENS et collab. \[2012\]](#). Ceci est classiquement réalisé grâce à l'IRM chez la souris après injection d'un agent de contraste constitué de nanoparticules d'oxyde de fer (USPIO, P904, Guerbet©) par voie intraveineuse. Le processus d'action décrit dans [MARINESCU et collab. \[2013\]](#) est de viser l'internalisation de ces nanoparticules par les macrophages circulant au site de la lésion ischémique. Dès lors, les macrophages seront marqués magnétiquement et il sera possible de suivre le signal associé. L'IRM pondérée T2\* produit le contraste le plus adapté pour visualiser les nanoparticules. L'avantage présenté par l'IRM est de bénéficier d'une bonne sensibilité vis à vis de la présence des nanoparticules. Ainsi même une quantité faible de nanoparticules induit une chute du signal magnétique. Par exemple, on peut observer sur la figure 4.1 en hypersignal et pointé par une flèche rouge le coeur ischémique de la lésion (l'oedème vasogénique) et en hyposignal délimitant le pourtour de la lésion, la zone périlésionnelle marquée par la présence de macrophages ayant phagocyté les nanoparticules.

Pendant, l'IRM comprend également des limitations. La première limite est celle de la résolution spatiale, le voxel est anisotrope avec une taille de  $156 \times 156 \mu m^2$  dans le plan et une épaisseur de coupe de  $1000 \mu m$ . Cette faible résolution au regard des phénomènes observés – la taille d'un macrophage pouvant varier de  $30$  à  $60 \mu m$  – peut poser problème pour valider le fait que la chute de signal soit bien liée à des nanoparticules internalisées par les macrophages. Une autre limitation est ce que l'on appelle le flou magnétique ("blooming effect") qui s'explique par le pouvoir superparamagnétique des oxydes de fer avec un rayon d'action bien plus important que les macrophages qui vont les contenir. Cela signifie que l'environnement magnétique local à une nanoparticule et donc un macrophage va être perturbé bien au delà de sa position précise. Ainsi, la chute de signal associée sera supérieure à la zone où se concentrent les nanoparticules.

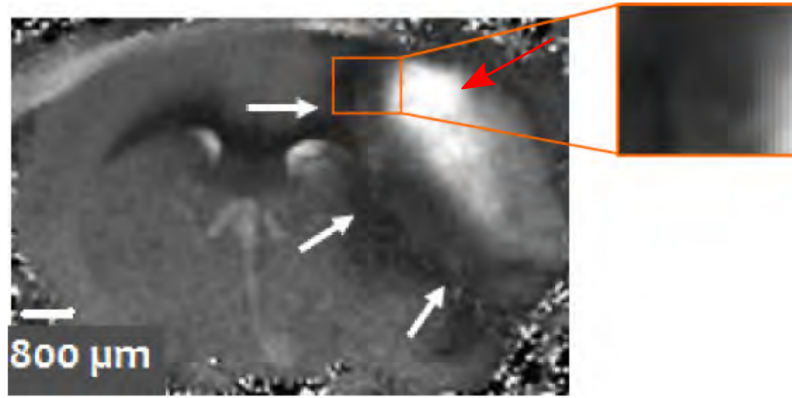


FIGURE 4.1 – Image IRM pondérée T2 d'un cerveau de souris in vivo avec une ischémie. La flèche rouge désigne le coeur ischémique en hypersignal. Les flèches blanches désignent la chute de signal provoquée par la présence de nanoparticules dans l'environnement local à la périphérie de la lésion. Image tirée de [ROSITI \[2015\]](#).

Pour ces deux raisons, il convient d'envisager une autre technique d'imagerie pour avoir une co-localisation précise du signal lié aux nanoparticules et de la position des macrophages dans le cerveau et ainsi pouvoir étalonner le signal enregistré par IRM. De nombreuses techniques d'histologie existent et permettent de marquer spécifiquement les macrophages ainsi que le fer des nanoparticules et donc de localiser avec précision les deux entités [MARINESCU et collab. \[2013\]](#). Cependant ces techniques nécessitent de découper et de marquer les échantillons pour visualiser les zones d'intérêts (F4/80 pour les macrophages, bleu de prusse pour marquer le fer). Ces traitements sont source de détériorations dans l'échantillon. C'est pourquoi nous nous sommes tournés vers une nouvelle technique d'imagerie, la tomographie de contraste de phase par rayonnement synchrotron, que l'on peut considérer comme une histologie virtuelle puisqu'elle permet d'imager en 3D et sans marquage de l'échantillon.

#### 4.1.2 Physique de la tomographie de phase par rayons X

La tomographie de phase par rayons X en ligne est une technique d'imagerie computationnelle qui repose sur l'utilisation de la phase des rayons X, calculée à partir de la diffraction de Fresnel, comme entrée d'un algorithme de reconstruction tomographique afin de reconstruire la distribution d'indice de réfraction 3D dans un échantillon. Contrairement à l'atténuation des rayons X, la phase des rayons X ne peut être détectée directement, mais doit plutôt être mise en évidence en introduisant des phénomènes d'interférence connus sous le nom d'imagerie par contraste de phase. Dans le domaine des rayons X durs (comprendre grande énergie associée), la technique bien connue du contraste de phase de Zernike [ZERNIKE \[1942\]](#), issue de la microscopie dans le domaine du visible, n'est pas possible avec un large champ de vision en raison de la difficulté à produire les optiques à rayons X requises. Néanmoins, plusieurs méthodes permettant d'obtenir un contraste de phase dans la plage des rayons X durs ont été développées; essentiellement à base d'interférométrie, à base d'analyseur et de propagation libre [PAGANIN et PELLICCIA \[2019\]](#). Toutes ces techniques nécessitent que le faisceau utilisé pour l'imagerie ait un degré élevé de cohérence. Actuellement, les meilleures sources de rayons X cohérents pour la tomographie de phase sont les synchrotrons.

Bien que toutes les techniques mentionnées fournissent une imagerie par contraste de phase puissante, les principaux avantages de la dernière technique – la propagation libre – sont sa configuration d'imagerie simple (voir Fig. 4.2), avec le détecteur sur un support de translation en veillant à ce qu'il n'introduise aucun élément optique dans le trajet du faisceau, utilisant ainsi efficacement tout le flux de rayons X disponible et préservant la résolution spatiale la plus élevée. Le principal intérêt de l'imagerie de phase est l'amélioration de la sensibilité qu'elle offre par rapport aux techniques basées sur l'atténuation. Le gain de sensibilité dans le domaine des rayons X

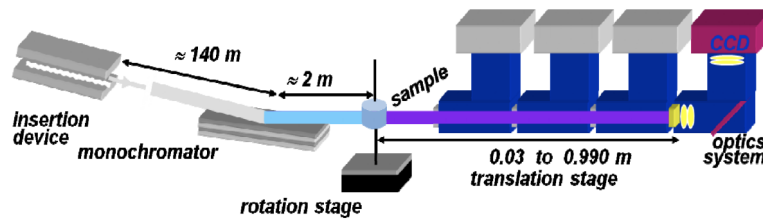


FIGURE 4.2 – La configuration de l'imagerie par contraste de phase de rayonnement synchrotron. Les rayons X proviennent d'un dispositif d'insertion, puis sont monochromatisés. La distance importante entre la source et l'échantillon donne un degré élevé de cohérence spatiale. L'échantillon est monté sur un support de rotation. Le détecteur, composé d'un scintillateur, d'une optique de microscope optique et d'un CCD, est monté sur un support de translation pour permettre la propagation libre du faisceau de rayons X après l'échantillon. Image tirée de LANGER et collab. [2010].

durs peut être de plusieurs ordres de grandeur pour les matériaux mous, ce qui la rend attrayante pour l'imagerie biomédicale des tissus mous LANGER et collab. [2010]. Son principal inconvénient est la nécessité de calculer la phase, un processus appelé récupération de phase. La récupération de phase à partir de motifs de diffraction de Fresnel est un problème inverse non linéaire. Jusqu'à présent, les algorithmes reposaient sur la linéarisation du problème direct. Au début des années 2000, Paganin et al. ont proposé une méthode valable pour des acquisitions avec une distance entre l'échantillon et le détecteur unique dans l'hypothèse d'un objet homogène PAGANIN et collab. [2002]. Ainsi, pour le matériau considéré, le rapport entre la partie réelle et la partie complexe de l'indice de réfraction,  $\delta/\beta$  est supposé connu. Cette méthode repose sur l'Équation du Transport de l'Intensité (TIE) et utilise explicitement la relation entre phase et absorption. Cette méthode de récupération de phase est largement utilisée à l'ESRF, en raison de sa mise en oeuvre simple. Les valeurs théoriques des paramètres physiques du matériau ( $\delta$  et  $\beta$ ) sont calculées d'un point de vue métrologique à l'aide du logiciel Xray Optics XOP DEL RÍO et DEJUS [2011] compte tenu de sa composition.

### 4.1.3 Tâche informationnelle

La tâche informationnelle que nous considérons dans ce cas d'usage est la détection des nanoparticules d'oxyde de fer dans les images de contraste de phase. L'idée sous-jacente est de sélectionner le paramètre  $\delta/\beta$  optimal permettant une reconstruction orientée par l'application d'intérêt et non plus une reconstruction purement métrologique de la phase. Ce travail a été présenté dans la publication ROSITI et collab. [2013] et dans les travaux de thèse de H. ROSITI [2015].

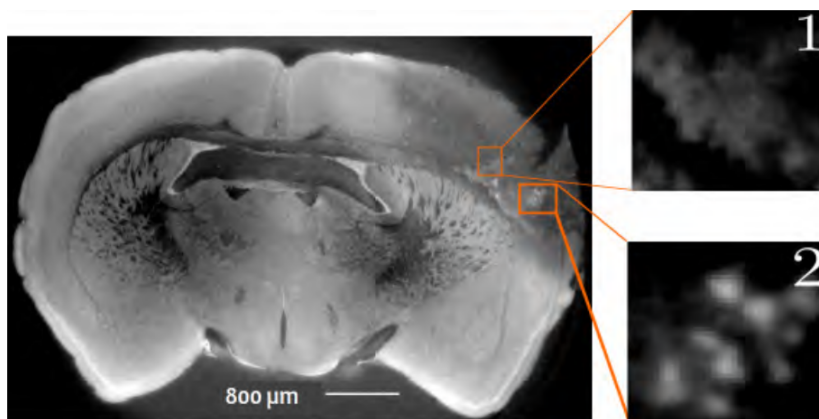


FIGURE 4.3 – Imagerie de contraste de phase d'un cerveau de souris ischémique. En hyposignal, la lésion ischémique. Les hypersignaux présents dans les zooms représentent des nanoparticules libres (zoom 1) ou internalisées par des macrophages (zoom 2). Image tirée de ROSITI [2015].

Nous cherchons à détecter et à mesurer la taille des regroupements de nanoparticules d'oxyde de fer. Comme présenté précédemment, ces nanoparticules sont phagocytées par des macrophages qui sont eux-mêmes recrutés sur la zone touchée par l'AVC. Dans cette zone, deux types de signaux peuvent être observés (voir Figure 4.3) : un hyper-signal diffus qui résulte de la présence de nanoparticules libres dans la zone lésée et un hypersignal très dense sous la forme de taches circulaires qui correspond à des macrophages circulants ayant phagocyté les nanoparticules. Ce sont ces derniers signaux qui nous intéressent car on cherche à détecter et quantifier la présence de macrophages dans la lésion ischémique. Ces cercles plus ou moins regroupés vont donc être hyper-intenses par rapport aux tissus biologiques environnants qui sont eux hétérogènes mais hypo-intenses. Une méthode de détection efficace devra pouvoir extraire un signal blanc sur un fond sombre et être sensible à la forme à détecter, circulaire dans notre cas. Les a priori que nous avons concernant les nanoparticules sont leurs formes, leurs intensités et leur gamme d'échelles spatiales (i.e.  $[20 - 60] \mu m$ ). À partir de ces observations, une méthode par simple seuillage semble peu indiquée vu l'intensité variante des objets. De plus, elle ne serait pas vraiment adaptée car de nombreuses autres structures (dans le cerveau entier ou dans la lésion seule) possèdent la même gamme d'intensités. C'est pourquoi les techniques de reconnaissances de formes avec un a priori d'échelles semblent bien adaptées à notre problématique.

#### 4.1.4 Approche proposée

##### Détection de blobs

Un blob est une composante connexe centrée autour d'un extremum local. Maximum ou minimum, les blobs seront clairs ou sombres ("bright blobs" et "dark blobs" dans la littérature). Pour détecter un blob, il est nécessaire de convoluer l'image avec un filtre spécifique puis de rechercher les maxima/minima locaux qui caractérisent les blobs en un point de l'espace. En ce sens, la détection de blobs se rapproche d'un filtrage d'image classique puisque les blobs sont extraits par la convolution d'une image avec un noyau particulier.

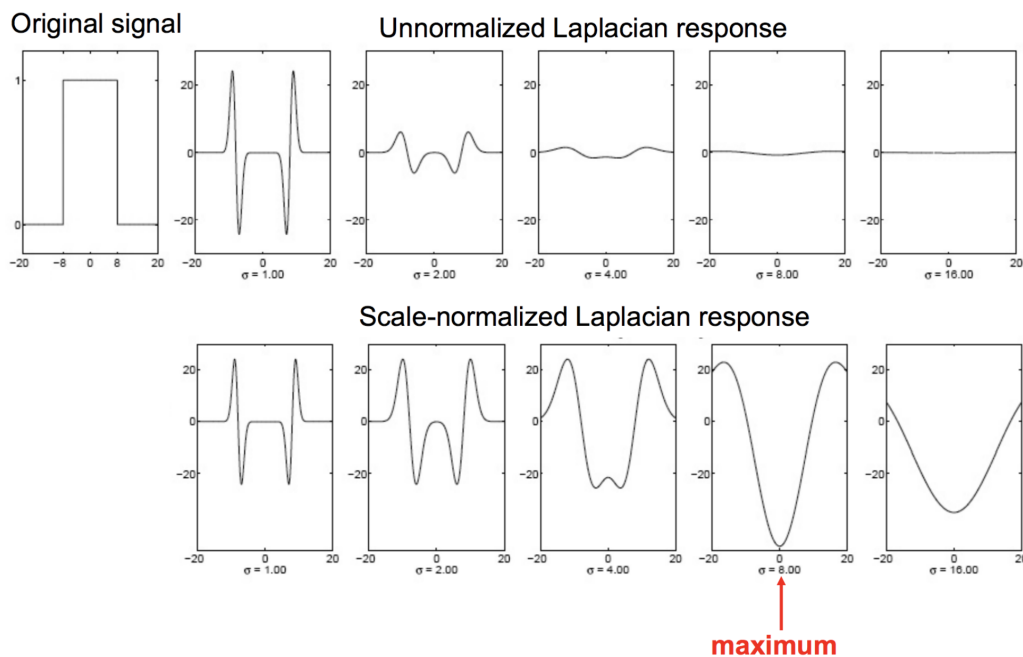


FIGURE 4.4 – Effets de la normalisation sur le détecteur de blobs, échelle caractéristique en rouge. Image tirée du site suivant : [www.cs.unc.edu/~lazebnik](http://www.cs.unc.edu/~lazebnik).

Le laplacien de gaussienne (LoG) est de loin le détecteur le plus utilisé pour détecter des blobs. Il s'agit d'un noyau gaussien  $g$  à une échelle  $\sigma$  donnée pour lequel on calcule la dérivée seconde

(laplacien) que l'on convolue ensuite avec notre image soit :

$$g(x, y, \sigma) = \frac{1}{2\pi\sigma} e^{-(x^2+y^2)/2\sigma}, \quad (4.1)$$

et sa dérivée seconde :

$$g''(x, y, \sigma) = \frac{x^2 + y^2 - 2\sigma^2}{\sigma^4} e^{-(x^2+y^2)/2\sigma^2}. \quad (4.2)$$

Une fois l'image filtrée, il faut rechercher les maxima/minima locaux qui témoignent de la présence de blobs. La position  $(x, y)$  de ces maxima/minima identifiée et l'échelle caractéristique  $\sigma$  détectée, on a toutes les informations pour quantifier les blobs. La taille du filtre utilisé pour détecter les blobs est primordial comme représenté en bas sur la Figure 4.4 : si le noyau utilisé est trop petit par rapport à la taille de l'objet (à gauche), on détectera deux petits blobs au niveau des contours; si au contraire le noyau est trop grand, on ne détectera pas de blobs; et si enfin la taille du noyau est adaptée (à droite et noté maximum), on sera capable de détecter un maximum/minimum local qui caractérise la présence du blob. Un autre aspect important est la normalisation par la taille du filtre. En effet, la réponse au filtrage dépend de la relation entre la taille des structures recherchées et la taille du noyau gaussien. Ainsi plus la taille du noyau gaussien sera élevée, plus la réponse à ce filtre sera faible. Il sera donc de plus en plus difficile de détecter les maxima/minima à mesure que la taille du noyau gaussien augmente; comme l'illustre la Figure 4.4. Pour pallier ce problème, il suffit de multiplier la réponse du filtre par le carré de la taille :  $\sigma^2$ . L'opérateur de détection devient alors :

$$g''_{norm}(x, y, \sigma) = \frac{x^2 + y^2 - 2\sigma^2}{\sigma^2} e^{-(x^2+y^2)/2\sigma^2}. \quad (4.3)$$

L'avantage de cette méthode de détection est qu'elle est invariante aux perturbations telles que les translations, les rotations et les changements d'échelles. Seule la méthode considérant une échelle  $\sigma$  fixe a été présentée. Or l'un des gros avantages de la détection de blobs est de pouvoir intégrer un aspect multi-échelles en faisant varier le paramètre  $\sigma$  comme illustré sur la Figure 4.5. La détection de formes circulaires offerte par cet algorithme et sa propriété multi-échelles nous ont convaincu de l'utiliser pour notre tâche informationnelle de détection. En effet, la taille des cellules étant liée à la variabilité biologique, il était certain que nous aurions à travailler sur des échelles différentes.

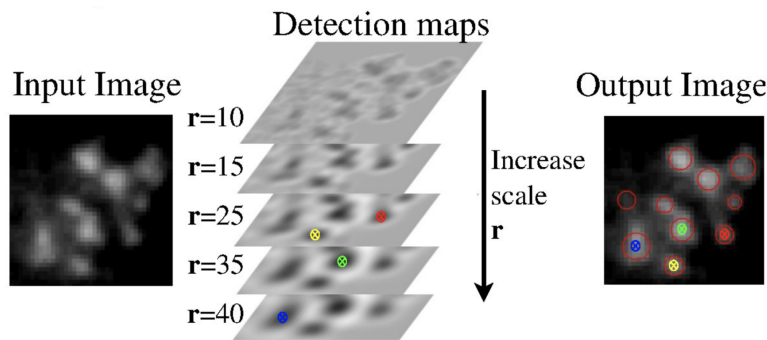


FIGURE 4.5 – Approche multi-échelles de la détection de blobs. Le rayon du filtre gaussien (ici noté  $r$ ) varie de 10 à 40  $\mu m$  (à gauche) pour réaliser des détections de structures circulaires de différentes tailles (à droite). Image tirée de ROSITI et collab. [2013].

### Impact du paramètre $\delta/\beta$ sur la détection

En imagerie par contraste de phase, le rapport signal sur bruit qui influe sur notre tâche de détection n'est pas seulement influencé par le bruit lié à la chaîne d'acquisition et aux différentes étapes dans la formation des images de projections mais également à la reconstruction de la phase



(voir Figure 4.6), c'est à dire par le passage des images de projections de l'échantillon aux images tridimensionnelles de phase. Ainsi, une possibilité d'un point de vue utilisateur est d'effectuer l'étape de reconstruction de phase avec le paramètre  $\delta/\beta$  adapté à la tâche informationnelle visée. Dans ce qui suit, nous illustrons l'influence du paramètre  $\delta/\beta$  sur la détection de régions d'intérêts (nanoparticules et lésion ischémique). Deux situations sont testées avec deux outils différents. La première est celle dans laquelle nous souhaitons discriminer les nanoparticules présentes dans la lésion des tissus lésionnels environnants. La seconde situation est de discriminer les tissus de la lésion des tissus sains qui l'entourent. Pour chacun de ces outils, des échantillons de chacune des sous-régions considérées sont extraits manuellement.

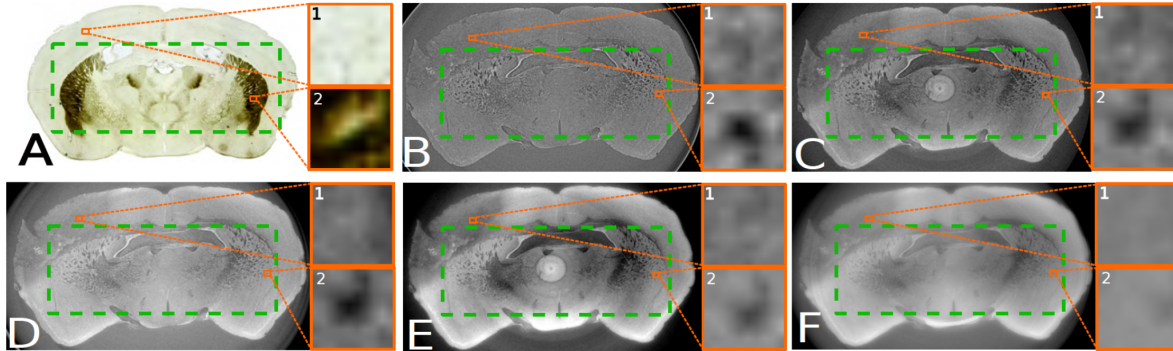


FIGURE 4.6 – Influence du paramètre  $\delta/\beta$  sur la qualité de la reconstruction de la phase. (A) est une coupe histologique extraite de l'atlas [FRANKLIN et collab. \[2008\]](#). (B-F) sont des images de contraste de phase reconstruites avec différentes valeurs de  $\delta/\beta = 50, 200, 321, 600, 1250$ . Les zooms 1 et 2 sont réalisés sur des zones de  $80 \times 80 \mu m^2$ , respectivement dans une zone sans fibres nerveuses et sur un faisceau de fibres nerveuses. Image tirée de [ROSITI \[2015\]](#).

Le premier outil considéré est le rapport de Fisher (RF) :

$$RF = \frac{(\mu_{signal} - \mu_{bruit})^2}{\sigma_{signal}^2 + \sigma_{bruit}^2}, \quad (4.4)$$

avec  $\mu$  la moyenne et  $\sigma$  l'écart-type des zones considérées. Plus ce rapport sera élevé, plus il sera facile de discriminer les deux zones (signal et bruit). Le rapport de Fisher est une bonne mesure de la détectabilité d'une région par rapport à une autre. Il constitue également une bonne mesure locale du contraste. La Figure 4.7 représente le rapport de Fisher pour les deux régions susmentionnées (à gauche, entouré en vert) : pour détecter au mieux les nanoparticules des tissus lésionnels il est préférable de considérer un rapport  $\delta/\beta$  faible, entre 50 et 400, avec un maximum pour  $\delta/\beta = 321$ , qui est la valeur de référence métrologique. Si l'on s'intéresse à une autre tâche, par exemple la segmentation de la lésion ischémique par rapport au reste du cerveau sain, alors on voit sur la courbe pointillée de la Figure 4.7 (à gauche, entouré en vert) qu'il vaut mieux utiliser un rapport  $\delta/\beta > 1000$ . La reconstruction de phase a donc un fort impact sur les contrastes locaux comme illustré sur la Figure 4.6.

Le second outil que nous introduisons est la courbe sensibilité/spécificité ou en anglais Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. Cette courbe représente la probabilité de bonne détection pour un détecteur choisi (dans notre cas, le filtre LOG) en fonction de la probabilité de fausse alarme. Chaque point de cette courbe correspond à une valeur de seuil différente sur notre détecteur du plus restrictif au moins restrictif; les valeurs du seuil prendront successivement toutes les valeurs possibles dans la carte de détection. Par ailleurs, nous disposons d'un masque binaire des nanoparticules et de la lésion ischémique; tous les deux provenant d'une segmentation manuelle. A chaque fois que nous allons incrémenter le seuil, nous pourrions dire combien de pixels sont considérés comme appartenant à la lésion et/ou comme étant des nanoparticules. On pourra donc calculer les différentes statistiques qui permettent d'obtenir la spécificité et la sensibilité. L'interprétation d'une courbe ROC est la suivante : un bon détecteur doit maximiser le taux de

vrais positifs et minimiser le taux de faux positifs. L'allure de la courbe idéale est donc une courbe en angle droit comme on le voit sur le second graphique de la Figure 4.7 entouré en rouge. Le premier graphique de cette figure représente la capacité suivant le paramètre  $\delta/\beta$  fixé à différencier les nanoparticules de leur environnement. On voit qu'il est préférable d'utiliser un  $\delta/\beta$  faible pour bien détecter les nanoparticules, plus ce paramètre va augmenter, plus les performances de détection vont diminuer avec un taux de faux positifs qui augmente. Ainsi la meilleure courbe est celle obtenue pour  $\delta/\beta = 50$ , dont l'écart avec la courbe  $\delta/\beta = 321$  (recommandé par l'approche métrologique) est significatif. Si on s'intéresse à la segmentation de la lésion ischémique (graphique de droite de la Figure 4.7 entouré en rouge), alors on voit que le résultat est inverse, il faut utiliser un  $\delta/\beta$  élevé pour détecter au mieux la lésion. Ces courbes nous permettent de mesurer quantitativement l'adéquation du paramètre  $\delta/\beta$  de reconstruction de la phase dans une approche centrée sur la tâche informationnelle. Comme nous l'avons dit précédemment, la tâche informationnelle finale est primordiale et doit guider le choix de la reconstruction de phase. C'est pourquoi nous avons illustré la détection avec deux outils et différentes zones d'intérêts que sont les nanoparticules, la lésion ischémique et les tissus sains entourant ces zones.

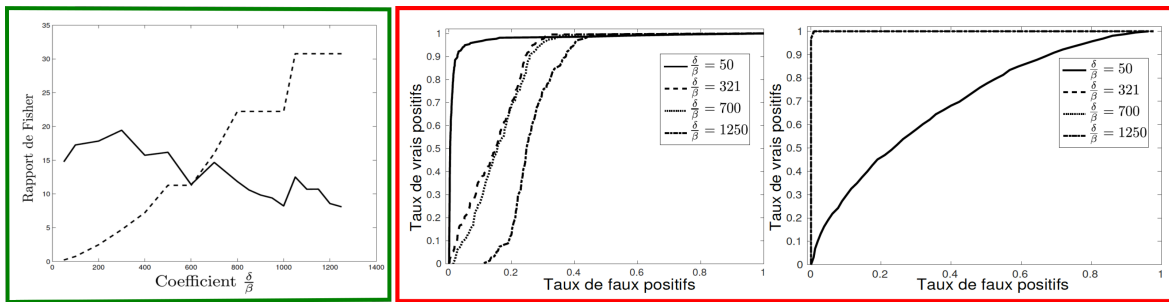


FIGURE 4.7 – A gauche, entouré en vert, rapport de Fisher (RF) représenté en fonction du coefficient  $\delta/\beta$ . La ligne pleine représente le RF des nanoparticules par rapport à la lésion et la ligne en pointillés représente le RF des tissus de la lésion par rapport aux tissus sains environnants. A droite, entouré en rouge, courbes de sensibilité/spécificité, représentant la probabilité de bonne détection en fonction de la probabilité de fausse alarme. Chaque courbe représente un  $\delta/\beta$  différent. Pour le graphique de gauche et de droite respectivement, les régions considérées sont les nanoparticules puis la lésion ischémique. Image tirée de travaux personnels.

À partir de ces observations, plusieurs scénarios de reconstruction guidée par la tâche informationnelle peuvent être envisagés. Si la segmentation de plusieurs régions ou structures est visée, il peut être intéressant de procéder à plusieurs reconstructions, chacune étant optimisée pour la dite région. Dans notre exemple, justifier par les études du rapport de Fisher et des courbes ROC, il faudrait faire une première reconstruction avec un  $\delta/\beta$  élevé (1250) pour segmenter la lésion ischémique de nos données. Une seconde reconstruction avec cette fois un  $\delta/\beta$  faible (50) nous permettrait d'extraire les nanoparticules de la lésion ischémique. Ce scénario est similaire à celui exposé dans [BELTRAN et collab. \[2010\]](#) qui propose un algorithme d'extraction de la phase afin de reconstruire une carte de la distribution de l'indice de réfraction pour des matériaux homogènes inclus dans un second matériau qui diffère de par sa composition physico-chimique. Notre cas diffère puisque nous considérons des tissus biologiques dont les frontières ne sont pas forcément nettes et qui sont fortement hétérogènes. Nous n'avons donc aucune information a priori sur la valeur du  $\delta/\beta$  à utiliser, de même que nous ne pouvons pas en déterminer une valeur unique pour les différentes composantes que sont les nanoparticules, la lésion ou les tissus environnants. Notre approche constitue une extension de l'idée introduite par [BELTRAN et collab. \[2010\]](#) selon laquelle, pour des matériaux hétérogènes, il faut procéder à des reconstructions séparées pour chacune des structures se délimitant par une interface.

Bien sûr, pour des raisons computationnelles on peut vouloir optimiser les données de sortie et donc procéder à une unique reconstruction. Dans ce cas, la figure 4.7 (à gauche, entouré en vert) montre qu'un compromis est envisageable et que pour deux tâches informationnelles différentes on peut utiliser  $\delta/\beta = 600$ . Les deux courbes pour l'indice de Fisher se croisent, ce qui permet

de maximiser les performances de détection pour les deux régions distinctes. Encore une fois, la valeur retenue (600) est différente de la valeur recommandée (321) pour un usage métrologique (mesure exacte à partir du décrement de l'indice de réfraction). Ainsi avec deux outils et deux approches différentes, les mêmes résultats sont obtenus pour des régions considérées distinctes. Nous pouvons retenir que l'étape de reconstruction de phase peut être optimisée dans sa finalité en prenant en compte des critères informationnels. On obtiendra des réglages de la reconstruction des données qui seront mieux adaptés pour l'information à extraire in fine. De plus, l'utilisation d'outils de mesure ciblés permet de suivre de manière quantitative le choix du paramètre  $\delta/\beta$ , ce qui est un réel bénéfice par rapport à une sélection basée uniquement sur une inspection visuelle du résultat.

## 4.2 Optimisation pour une tâche de déconvolution : contribution thèse M. Giacalone

### 4.2.1 Contexte biomédical

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont une cause majeure de mortalité et d'invalidité dans le monde [MURRAY et collab. \[2015\]](#). Les AVC sont divisés en types ischémique (80%) et hémorragique (20%). L'ischémie survient quand une artère cérébrale est obstruée par un caillot. La neuro-imagerie vise à obtenir rapidement des informations sur l'état des tissus et des vaisseaux afin de faciliter l'intervention en cas d'AVC aigu. Avec l'introduction de la thrombolyse intraveineuse et plus récemment de la thrombectomie mécanique, la disponibilité de modalités de neuroimagerie modernes a conduit à une gestion efficace de l'AVC ischémique aigu [ALBERS et collab. \[2018\]](#). La neuroimagerie la plus courante, en raison de sa disponibilité immédiate étendue, est la tomodensitométrie (TDM), utilisée dans le diagnostic initial pour déterminer le type d'AVC (ischémique ou hémorragique) [ZERNA et collab. \[2016\]](#). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut remplacer la tomodensitométrie à mesure qu'elle devient plus facilement accessible et fournit des informations physiologiques plus complètes sur les tissus mous. L'imagerie par IRM pour les AVC aigus comprend l'imagerie pondérée en diffusion (DWI) et l'imagerie pondérée en perfusion (PWI). Le DWI permet la détection précoce d'une lésion infarctique quelques minutes après un AVC en quantifiant le mouvement des molécules d'eau : la restriction du mouvement diffusionnel de l'eau est postérieure à un oedème cytotoxique. Le PWI est une modalité d'imagerie cérébrale fonctionnelle qui nécessite l'administration d'un bolus intraveineux d'agent de contraste et fournit des informations sur l'état hémodynamique des tissus. La combinaison de DWI et de PWI est couramment utilisée en pratique clinique pour évaluer l'étendue des dommages irréversibles aux tissus [DAVIS et collab. \[2003\]](#). Dans le contexte de la décision de traitement, cette information aide les médecins à identifier les patients pouvant bénéficier des traitements de reperfusion. Dans ce travail, nous nous focalisons principalement sur l'étude de l'imagerie PWI qui, de par son aspect dynamique (acquisition dans le temps), réclame des traitements adaptés.

### 4.2.2 Imagerie par résonance magnétique de perfusion

Une image de perfusion correspond à une série temporelle d'images de résonance magnétique pondérée en T2\* dont l'acquisition est synchronisée avec l'injection intraveineuse en bolus d'un agent de contraste paramagnétique. Le signal IRM de chaque voxel est enregistré avant, pendant et après le premier passage de l'agent de contraste dans le flux sanguin. La présence de l'agent de contraste va causer une diminution du signal mesuré par rapport à sa valeur de référence avant l'arrivée du bolus, diminution qui sera liée à la concentration en agent de contraste à un instant  $t$  dans le tissu (voir Figure 4.8). Les profils au cours du temps des signaux IRM mesurés dans chaque voxel vont évidemment dépendre du profil du bolus d'agent de contraste à son arrivée dans le cerveau (au niveau de l'entrée artérielle) mais aussi de l'état de perfusion propre des tissus. Cette modalité d'imagerie contient ainsi une information semi-quantitative sur l'état de perfusion des tissus que l'on va souhaiter extraire pour l'aide au diagnostic.

Sous un certain nombre d'hypothèses liées à l'acquisition des images, la courbe de concentration tissulaire en agent de contraste dans chaque voxel peut être déduite du signal IRM et utilisée pour le calcul de cartes de paramètres hémodynamiques d'intérêt clinique. Les courbes de concentration tissulaire en agent de contraste obtenues peuvent être exploitées par deux approches différentes : une approche "semi-quantitative" et une approche "quantitative" (voir Figure 4.9). Ces deux approches produisent des cartes de paramètres qui permettent de résumer l'information contenue dans le signal temporel de chaque voxel par une valeur scalaire et constituent des biomarqueurs de l'évolution de la lésion ischémique.

L'approche semi-quantitative extrait directement des paramètres à partir des courbes de concentration en agent de contraste sans post-traitement particulier. Le paramètre le plus couramment utilisé en clinique est le temps au pic (rTTP/TTP du terme anglais Time-To-Peak) qui dans une

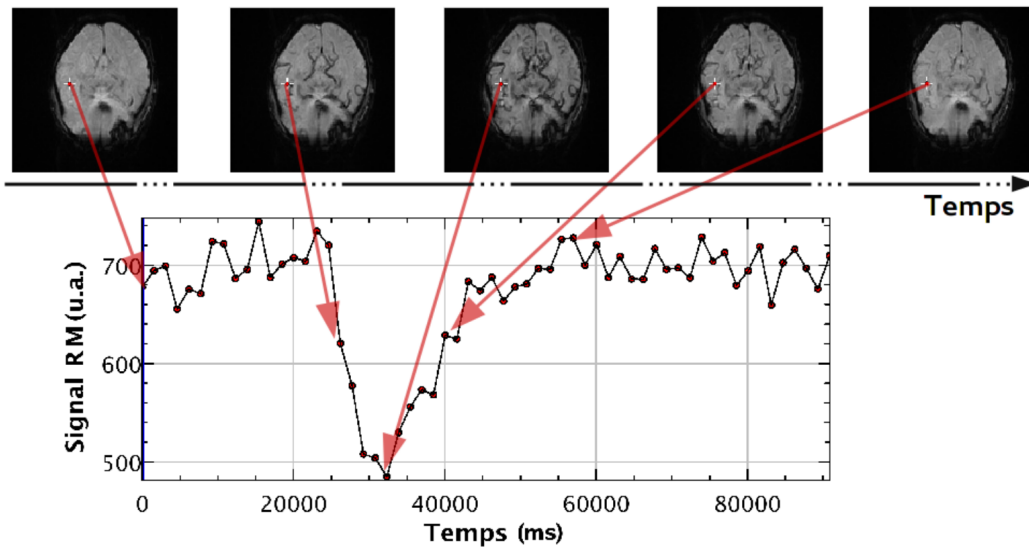


FIGURE 4.8 – Imagerie par résonance magnétique pondérée en perfusion : représentation d’une coupe de la série de volumes acquis en dynamique (dans le temps) en parallèle de l’injection intraveineuse d’un agent de contraste. Image tirée de GIACALONE [2017].

certaines mesures reflètent le temps de transit jusqu’aux tissus. Il est également possible de calculer comme paramètres le temps d’arrivée du bolus (ou AT pour le terme anglais Arrival Time) qui reflète principalement la circulation collatérale ainsi que le moment d’ordre 1 et la largeur à mi-hauteur (ou FWHM du terme anglais Full Width at Half Maximum) qui dépendent principalement du temps de transit moyen dans les tissus (voir Figure 4.9). Cette approche semi-quantitative présente l’avantage d’être simple et rapide, néanmoins elle produit des paramètres fortement influencés par différents facteurs, dont principalement la forme de la courbe de concentration en agent de contraste à l’arrivée du bolus dans le cerveau, ce qui rend difficile une comparaison inter et intra-patients.

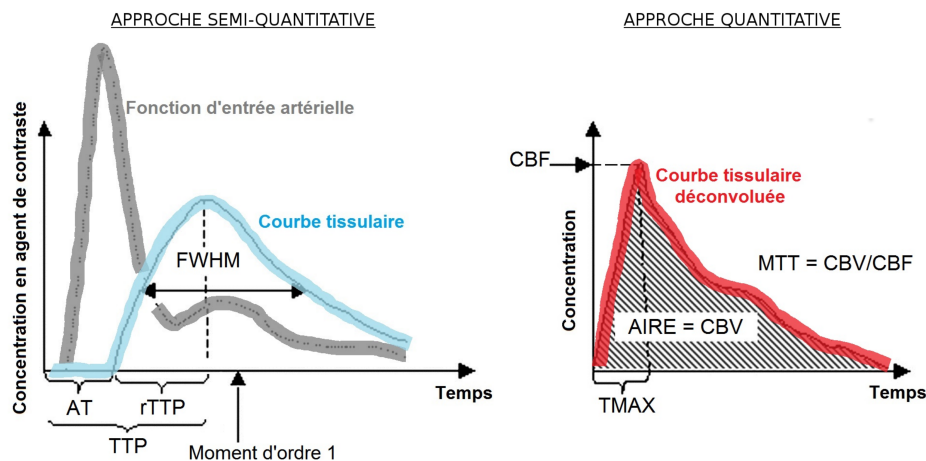


FIGURE 4.9 – Calcul des paramètres d’intérêt clinique par approches semi-quantitative (AT, rTTP, TTP, FWHM et moment d’ordre 1) et quantitative (CBF, CBV, MTT, TMAX). Image tirée de GIACALONE [2017].

Afin de palier à ce problème, l’approche quantitative a été proposée pour améliorer la quantification de l’IRM de perfusion. Avant extraction des cartes de paramètres hémodynamiques, l’approche quantitative procède à une étape de post-traitement additionnelle pour tenter de s’affranchir de toute dépendance à la forme du bolus d’entrée, forme qui ne nous renseigne pas sur l’état de la micro-circulation des tissus (voir Figure 4.10).  $C_v(t)$ , la courbe de concentration en agent de contraste mesurée au cours du temps dans le voxel  $v$ , peut être modélisée comme la convolution

de la fonction d'entrée artérielle  $C_a(t)$  – c'est à dire de la courbe de concentration en agent de contraste à l'arrivée du bolus dans le cerveau – avec la réponse impulsionnelle  $f_v(t)$  caractéristique de la micro-circulation des tissus dans le voxel  $v$  :

$$C_v(t) \sim \int_0^t \kappa_v C_a(t) f_v(t - \tau) d\tau + \epsilon_v(t), \quad (4.5)$$

où  $\kappa_v$  est proportionnel à la valeur hémocrite dans les capillaires et à la densité du tissu cérébral dans le voxel  $v$ , et où  $\epsilon_v(t)$  représente le bruit cumulé le long de la chaîne d'acquisition et de post-traitement menant au signal en concentration.

La réponse impulsionnelle  $f_v(t)$  est fonction de différents paramètres hémodynamiques, descripteurs scalaires de l'état de la micro-circulation. Elle peut être écrite sous la forme :

$$f_v(t) = \text{CBF}_v R_v(t), \quad (4.6)$$

où  $\text{CBF}_v$  est le flux cérébral sanguin régional dans le voxel  $v$  et  $R_v(t)$  la fonction résidu du voxel  $v$ . Dans le cas hypothétique où nous injecterions instantanément au temps  $t = 0$  un pic d'agent de contraste à l'entrée du voxel  $v$ , la fonction résidu décrirait alors l'évolution de la fraction d'agent de contraste présente dans le voxel  $v$  au cours du temps. Cette fonction est donc une fonction décroissante au cours du temps, comprise entre 0 et 1, avec  $R_v(0) = 1$  car toute la dose d'agent de contraste est présente dans le voxel au temps  $t = 0$  et  $\lim_{t \rightarrow \infty} R_v(t) = 0$  car tout l'agent de contraste finit par sortir du voxel. L'approche quantitative revient à calculer la réponse impulsionnelle caractéristique de chaque voxel  $f_v(t)$  en déconvoluant la concentration en agent de contraste  $C_v(t)$  par la fonction d'entrée artérielle  $C_a(t)$  puis à en extraire des paramètres hémodynamiques. Le profil temporel de la réponse impulsionnelle dépend non seulement du flux cérébral sanguin, mais également de plusieurs autres paramètres hémodynamiques et parmi les plus communément considérés, nous avons notamment le temps de transit moyen, le volume sanguin cérébral et le temps au maximum (voir Figure 4.9).

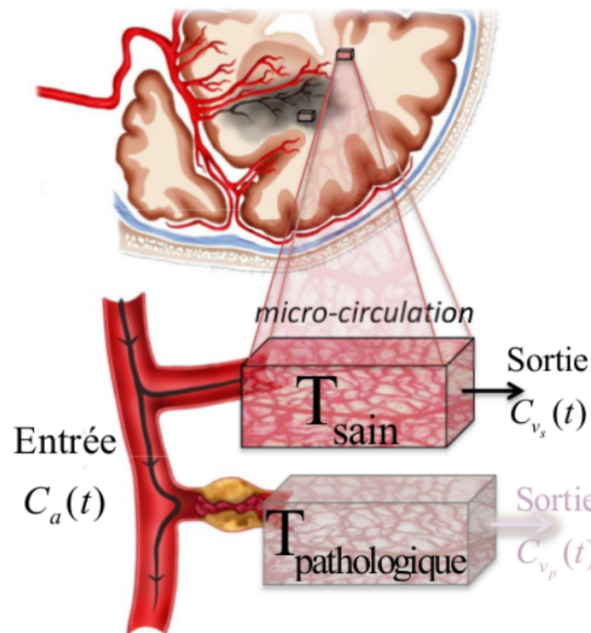


FIGURE 4.10 – Visualisation de la déconvolution d'un point de vue physiologique : l'idée est de soustraire au signal de concentration  $C_v(t)$  le signal d'entrée artérielle  $C_a(t)$ . Ce dernier correspond à des phénomènes macro-vasculaires enregistrés dans l'artère tels que la fonction cardiaque du patient. La soustraction permet de mesurer uniquement la micro-circulation. Image tirée de GIACALONE [2017].

### 4.2.3 Algorithme de déconvolution

L'algorithme de déconvolution proposé par [FRINDEL et collab. \[2014\]](#) utilise une approche algébrique pour la déconvolution, utilisant la reformulation du problème de déconvolution sous la forme d'un problème d'inversion de matrice. Cet algorithme inclut un terme de régularisation temporelle et un terme de régularisation spatiale avec préservation des discontinuités.

Le domaine spatial supportant le volume perfusé est représenté par un ensemble de voxels  $\{v_k; k \in \llbracket 1, K \rrbracket\}$ . À chaque voxel  $v_k$  est associé un signal de perfusion temporel  $\{C_k(t_0), \dots, C_k(t_{N-1})\}$  de longueur  $N$  obtenu avec un pas d'échantillonnage  $\Delta_t$ . Ce signal est modélisé par le résultat de la convolution de l'entrée artérielle – c'est-à-dire le signal temporel  $\{C_a(t_0), \dots, C_a(t_{N-1})\}$  enregistré au niveau d'une artère – par la quantité d'agent de contraste présent dans le voxel  $v_k$ . L'Équation (4.5) se réécrit donc ainsi :

$$C_k(t_n) \sim \int_0^{n\Delta_t} C_a(\tau) f_k(n\Delta_t - \tau) d\tau, \quad (4.7)$$

où  $f_k$  est la fraction d'agent de contraste dans  $v_k$ . L'entrée artérielle  $C_a(t)$  et le signal temporel  $C_k(t)$  étant connus, l'Éq. (4.7) constitue un problème inverse de déconvolution. Nous considérons l'approximation trapézoïdale de l'intégrale de l'Éq. (4.7) qui, en tenant compte du fait que  $C_a(t_0) = 0$ , conduit à la formulation matricielle suivante :

$$\mathbf{C}_k \approx \mathbf{C}_a \mathbf{f}_k \Delta_t \quad (4.8)$$

avec  $\mathbf{C}_k = [C_k(t_1), \dots, C_k(t_N)]^T$ ,  
 $\mathbf{f}_k = F_k [1, R_k(t_1), \dots, R_k(t_{N-1})]^T$  et

$$\mathbf{C}_a = \begin{pmatrix} C_a(t_1)/2 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ C_a(t_2)/2 & C_a(t_1) & 0 & \dots & 0 \\ C_a(t_3)/2 & C_a(t_2) & C_a(t_1) & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ C_a(t_N)/2 & C_a(t_{N-1}) & C_a(t_{N-2}) & \dots & C_a(t_1) \end{pmatrix}.$$

Nous disposons alors, pour chaque voxel  $v_k$ , du signal

$$\mathbf{d}_k = \mathbf{C}_k + \boldsymbol{\eta}_k \quad (4.9)$$

où  $\boldsymbol{\eta}_k$  est un terme de bruit Gaussien cumulé le long de la chaîne d'acquisition.

L'objectif est d'estimer les  $\mathbf{f}_k$  à partir de ces données. Nous abordons la résolution de ce problème inverse en minimisant une fonction coût  $\Omega : \mathbb{R}^{KN} \rightarrow \mathbb{R}$  de la forme :

$$\Omega(\mathbf{f}) = \Phi(\mathbf{f}) + \lambda_t \Psi_t(\mathbf{f}) + \lambda_s \Psi_s(\mathbf{f}), \quad (4.10)$$

où  $\Phi(\mathbf{f}) = \sum_k \|\mathbf{C}_k - \mathbf{d}_k\|_2^2$ ,  $\Psi_t$  est un terme de régularisation temporelle quadratique, et  $\Psi_s$  est un terme de régularisation spatiale (les paramètres réels  $\lambda_t$  et  $\lambda_s$  contrôlent les effets de  $\Psi_t$  et  $\Psi_s$ ).

Les approches ultérieures proposées en IRM de perfusion [ANDERSEN et collab. \[2002\]](#); [CALAMANTE et collab. \[2003\]](#); [GALL et collab. \[2010\]](#); [GRÜNER et TAXT \[2006\]](#); [LIU et collab. \[1999\]](#); [MEHNDIRATTA et collab. \[2013\]](#); [MOURIDSEN et collab. \[2006\]](#); [ØSTERGAARD et collab. \[1996\]](#); [VONKEN et collab. \[1999\]](#); [WILLATS et collab. \[2006\]](#); [WU et collab. \[2003\]](#); [ZANDERIGO et collab. \[2009\]](#) travaillaient de manière indépendante sur chaque voxel sans intégrer la notion d'environnement spatial local. La définition de  $\Psi_s$  repose sur le fait que les flux sanguins des tissus normalement irrigués (flux importants) sont localement similaires, alors que dans les régions ischémiques (flux faibles), les flux peuvent varier fortement d'un voxel à un autre. En d'autres termes,  $\Psi_s$  favorise la formation de configurations lisses par morceaux dans la fonction  $f_k$  de telle sorte à générer une discontinuité si l'on compare deux signaux voisins situé respectivement dans des zones perfusées et non perfusées aux instants de l'intervalle du bolus et pas de discontinuité ailleurs. Nous proposons

de traduire cette observation en construisant  $\Psi_s$  de la façon suivante. Soit  $D_{(k,l)}$  la matrice  $N \times KN$  des différences finies définie par

$$D_{(k,l)}\mathbf{f} = \frac{1}{\|\mathbf{Y}_k - \mathbf{Y}_l\|_2} \begin{pmatrix} f_{k,1} - f_{l,1} \\ \vdots \\ f_{k,N} - f_{l,N} \end{pmatrix}, \quad (4.11)$$

où  $f_{k,n}$  dénote la  $n$ -ième composante temporelle de  $\mathbf{f}_k$ ,  $\mathbf{Y}_k$  désigne le centre du voxel  $v_k$  et  $(k, l)$  est une paire de voxels voisins au sens du système des 26 plus proches voisins. On définit la matrice des “différences spatiales”  $S$  comme la concaténation verticale des  $D_{(k,l)}$  :

$$S = \begin{pmatrix} D_{\pi(1)} \\ \vdots \\ D_{\pi(J)} \end{pmatrix}, \quad (4.12)$$

où  $J$  est le nombre de paires de voxels voisins et  $\pi$  est une bijection de  $[[1, J]]$  dans celles-ci. Le terme de régularisation spatiale s'écrit

$$\Psi_s(\mathbf{f}) = \sum_{i \in [[1, J]]} \psi(S_i \mathbf{f}), \quad (4.13)$$

où  $\psi$  est une fonction convexe permettant d'approcher la régularisation par variations totales **RO-DRÍGUEZ et WOHLBERG [2008]** :

$$\psi(u) = \sqrt{u^2 + \delta^2} - \delta \quad (4.14)$$

(le paramètre  $\delta > 0$  doit être significativement inférieur à l'amplitude des discontinuités à préserver). Ce choix garantit la stricte convexité de  $\Omega$  ainsi que la convergence de notre algorithme de minimisation vers le minimum global de  $\Omega$ . Dans ce qui suit, nous présentons une approche pour optimiser les paramètres  $\lambda_t$  et  $\lambda_s$  qui contrôlent respectivement les effets des termes de régularisation temporelle et spatiale.

#### 4.2.4 Tâche informationnelle

En routine clinique, les cartes de paramètres hémodynamiques – issues de données de perfusion brutes ou déconvoluées (voir les deux approches de la Figure 4.9) – sont utilisées par les cliniciens pour évaluer la région cérébrale où les tissus sont à risque de s'infarctiser si une reperfusion des tissus n'a pas lieu rapidement. Cette région à risque, dénommée pénombre, est généralement déterminée par un seuillage simple des cartes de paramètres hémodynamiques. Les tissus à risque sont considérés comme les tissus avec des valeurs anormalement basses pour les paramètres volumiques, tels que le flux cérébral sanguin (CBF) et des valeurs anormalement élevées pour les paramètres temporels, tels que le temps de transit moyen (MTT) ou le temps au maximum (TMAX). D'où l'importance de produire des données déconvoluées de bonne qualité, fiables et robustes.

Dans ce travail, nous souhaitons évaluer l'intérêt à ajouter, de façon explicite dans l'algorithme de déconvolution, un terme de régularisation temporelle et un terme de régularisation spatiale avec préservation des discontinuités et ce en optimisant au mieux les paramètres associés pour un patient et ses données. Cependant, en pratique à l'admission du patient, la vérité terrain (comprendre la pénombre ischémique et la course naturelle de la maladie) est inconnue et il est alors nécessaire de posséder des méthodes d'optimisation non-supervisée des paramètres de régularisation.

Pour ce faire, nous proposons d'étudier les performances de la méthode des L-hypersurfaces. Cette méthode raisonne à partir de la fonction de coût global et visionne le paysage énergétique associé. Concrètement, l'approche d'optimisation va consister à déconvoluer l'image d'intérêt avec différentes valeurs du jeu de paramètres de régularisation, en balayant une très large gamme de valeurs possibles. Le jeu de paramètres donnant un bon compromis entre les différents termes de la fonction de coût globale est alors sélectionné (approche d'optimisation non supervisée par criblage). Ce travail a été présenté dans la publication **GIACALONE et collab. [2016]** et dans les travaux de thèse de M. **GIACALONE [2017]**.



### 4.2.5 Approche proposée

#### Méthode des L-hypersurfaces

La méthode des L-hypersurfaces est une méthode pour l'optimisation des paramètres de régularisation dans les fonctions globales de coût utilisées pour la résolution de problèmes inverses mal-posés [BELGE et collab. \[2002\]](#). Cette méthode généralise la méthode des L-curves introduite par Hansen pour l'optimisation d'un paramètre de régularisation unique [HANSEN et O'LEARY \[1993\]](#) à l'optimisation de N paramètres de régularisation. Elle requiert la minimisation de la fonction de coût associée au problème inverse d'intérêt ( $\Omega$ ) pour une large gamme de jeux de paramètres de régularisation. Pour chaque jeu de paramètres  $(\lambda_1, \dots, \lambda_N)$  une solution  $\hat{f}$  et une valeur correspondante pour la fonction de coût  $\Omega(\hat{f})$  sont obtenues. Une fois le criblage des jeux de paramètres terminé, l'hypersurface (N+1)-dimensionnelle – correspondant au tracé du terme d'attache aux données en fonction des N termes de régularisation de la fonction globale de coût – est affichée. Ce tracé doit être fait dans une échelle appropriée, généralement une échelle logarithmique décimale ou racine carrée. Dans le cas de l'algorithme de déconvolution de [FRINDEL et collab. \[2014\]](#), l'hypersurface correspond donc au tracé du terme d'attache aux données  $\Phi(\hat{f})$  en fonction du terme de régularisation spatiale  $\Psi_s(\hat{f})$  et temporelle  $\Psi_t(\hat{f})$ , où chaque point dans l'espace est associé à un jeu de paramètres de régularisation donné  $(\lambda_t, \lambda_s)$ . Cette méthode peut être utilisée seulement dans les cas où la L-hypersurface prend la forme distincte coudée d'un "L", d'où le nom de la méthode. Le coin du coude sera plus ou moins bien défini en fonction non seulement de l'échelle utilisée lors du tracé et des termes de régularisation spécifiques de la fonction globale de coût considérée, mais aussi en fonction de la difficulté intrinsèque aux données à résoudre le problème (ex. : niveau de bruit, adéquation des données avec l'information a priori introduite dans la fonction globale de coût, etc). Dans les cas favorables où la forme d'un coude est identifiable, la partie supérieure du coude correspond aux solutions sur-régularisées avec des termes de régularisation faibles et un terme d'attache aux données élevé tandis que la partie inférieure du coude correspond aux solutions sous-régularisées avec des termes de régularisation élevés et un terme d'attache aux données faible. Le coin du coude de la L-hypersurface peut donc être vu comme le meilleur compromis entre une bonne adéquation de la solution aux données expérimentales et une bonne adéquation de la solution aux connaissances a priori (solution raisonnablement lisse). L'optimisation d'un jeu de paramètres de régularisation N-dimensionnel avec la méthode des L-hypersurfaces consiste ainsi tout simplement à sélectionner, comme jeu de paramètres optimal, le jeu de paramètres de régularisation  $\Lambda_{coin}$  associé avec le coin du coude de la L-hypersurface.

#### Vérité terrain

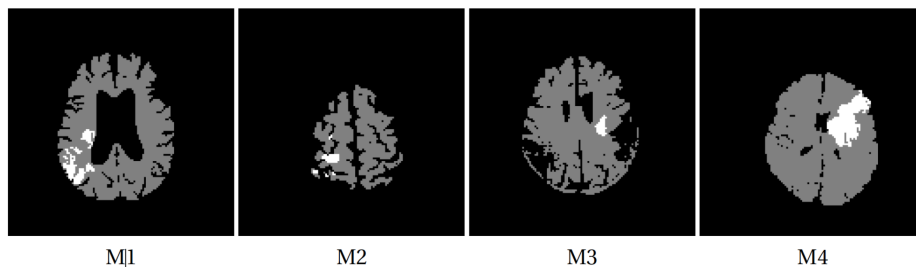


FIGURE 4.11 – Modèles de formes 2D utilisés pour les simulations : en gris, les tissus sains ; en blanc, les tissus ischémiés. Image tirée de [GIACALONE \[2017\]](#).

Afin d'évaluer les performances de la méthode des L-hypersurfaces pour l'optimisation non-supervisée des paramètres de régularisation spatio-temporelle  $(\lambda_t, \lambda_s)$ , nous devons pouvoir définir un jeu de paramètres de régularisation cible. Pour ce faire, nous avons fait le choix de travailler sur données simulées où la fonction résidu réelle est connue pour chaque voxel et où nous pou-

vons donc calculer objectivement un jeu de paramètres de régularisation optimum. Nous allons générer des images de concentration en agent de contraste et leur fonction résidu associée en utilisant l'outil de simulation présenté au Chapitre 5 dans la Section 5.2. Nous utilisons quatre modèles de formes simples extraits de la base de données européenne I-KNOW [FRINDEL et collab. \[2015\]](#), contenant uniquement, en plus des voxels de fond, deux types de tissus : les tissus ischémiés et les tissus sains (voir Figure 4.11).

Les modèles de formes utilisés et illustrés sur la Figure 4.11 ont été choisis pour avoir une forme de lésion représentative de la variabilité pouvant être observée dans la cohorte I-KNOW. L'intérêt d'utiliser des données simulées est que la qualité de la fonction résidu obtenue après déconvolution peut être évaluée de façon quantitative étant donnée que la vraie fonction résidu est connue. Nous proposons d'utiliser ici le critère de qualité suivant :

$$\text{NMAE}_f = \frac{1}{N_t N_k} \sum_{v \in \text{ROI}} \sum_{i=1}^{N_t} \left| \frac{\hat{f}_k(t_i) - f_k(t_i)}{\max_{j \in [1..N_t]} (f_k(t_j))} \right| \quad (4.15)$$

où  $N_k$  est le nombre total de voxels dans le domaine spatial supportant le volume perfusé,  $N_t$  le nombre de points de mesure dans le domaine temporel et ROI est la zone considérée pour l'évaluation du critère (en général uniquement le cerveau, sans le fond de l'image).

Dans ce travail, ce critère est appliqué à la carte du flux cérébral sanguin. En effet, plusieurs choix sont possibles pour calculer ce critère de qualité : l'image spatio-temporelle des fonctions résidus dans son intégralité ou une des cartes de paramètres hémodynamiques produites à partir de cette image. Ce choix a été discuté dans [GIACALONE \[2017\]](#) et il en ressort que les critères de qualité calculés sur les cartes du flux cérébral sanguin semblaient donner les meilleurs résultats. Les autres paramètres hémodynamiques semblaient moins discriminants et l'image des réponses impulsionnelles dans son intégralité donnaient des résultats moins intéressants. Ceci est probablement dû au fait qu'une grande proportion des signaux sont nuls pour la fonction résidu et que moyenner l'écart à la vérité terrain sur tout le signal dilue l'information d'intérêt contenue dans le signal.

### Performance de la méthode en application à l'accident vasculaire cérébral

Nous criblons avec une approche multi-résolution, pour chaque simulation (une pour chacun des quatre modèles de forme), 1568 jeux de paramètres de régularisation  $\Lambda$  en faisant varier  $\lambda_t$  de  $10^{-4}$  à  $10^5$  et en faisant varier  $\lambda_s$  de  $10^{-7}$  à  $10^3$ . Nous appliquons une transformation logarithmique décimale et normalisons chaque dimension séparément entre 0 et 1 avant de tracer l'hypersurface. Il est à noter que ceci résulte à utiliser une échelle différente –  $\gamma_x$ ,  $\gamma_y$  et  $\gamma_z$  – pour chaque dimension. Comme illustré à la figure 4.12, l'hypersurface obtenue présente un coude bien défini pour chacune des simulations (peu importe le modèle de forme utilisé pour les simulations) ce qui indique que la méthode des L-hypersurfaces est applicable à notre problématique.

Maintenant que l'applicabilité de la méthode des L-hypersurfaces dans notre contexte spécifique d'utilisation a été vérifiée, nous avons besoin d'évaluer la qualité de la déconvolution obtenue avec le jeu de paramètres de régularisation  $\Lambda_{\text{coin}}$  sélectionné par la méthode des L-hypersurfaces (voir cercle sur la figure 4.12), en comparaison avec celle obtenue avec le jeu de paramètres optimum  $\Lambda_{\text{optim}}$  tel que défini par le jeu minimisant le critère de qualité  $\text{NMAE}_{\text{CBF}}$  (voir étoile sur la figure 4.12). Sur les quatre L-hypersurfaces obtenues pour chaque modèle de forme, le jeu de paramètres de régularisation optimum n'est pas positionné parfaitement sur le coin du coude, cependant il est toujours relativement proche de celui-ci (voir figure 4.12 pour illustration). Nous proposons d'utiliser comme indice quantitatif de performance de la méthode des L-hypersurfaces pour la sélection d'un jeu de paramètres de régularisation, l'indice PI qui correspond à la différence de qualité entre la solution obtenue après déconvolution en utilisant le jeu de paramètres de régularisation sélectionné avec la méthode des L-hypersurfaces, et celle obtenue après déconvolution en utilisant le jeu de paramètres de régularisation optimum :

$$\text{PI} = 100 * \left( \text{NMAE}_{\text{CBF}\Lambda_{\text{coin}}} - \text{NMAE}_{\text{CBF}\Lambda_{\text{optim}}} \right) (\%). \quad (4.16)$$

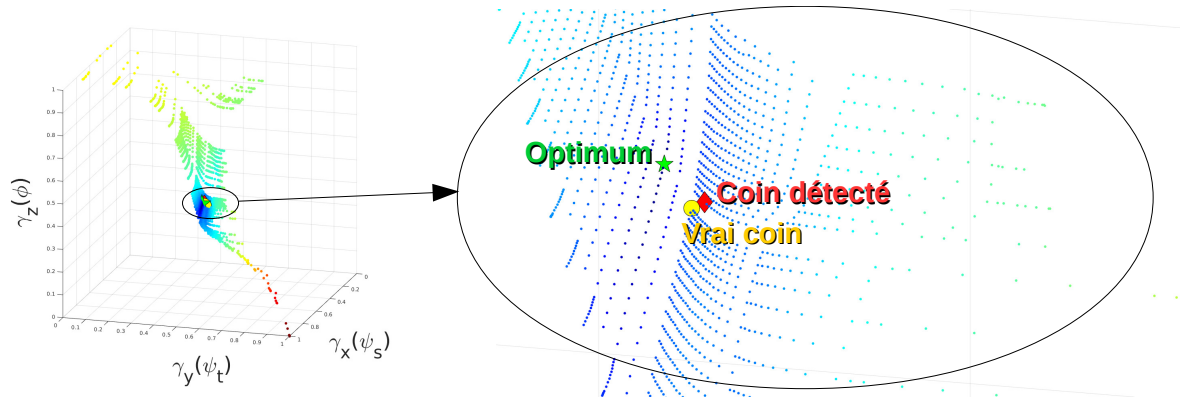


FIGURE 4.12 – Vue générale de l'hypersurface et zoom de la région autour du coin du coude. L'étoile correspond au jeu de paramètres optimum, le cercle au coin sélectionné manuellement ('le vrai coin') et le diamant au coin détectée de façon automatique par la méthode proposée ici. Image tirée de [GIACALONE \[2017\]](#).

Afin de prendre en compte la variabilité due au bruit, nous déconvoluons 30 réalisations de bruit différentes (pour chaque modèle de forme montré à la figure 4.11) avec les deux jeux de paramètres  $\Lambda_{optim}$  et  $\Lambda_{coin}$ , puis nous calculons la valeur de l'indice de performance PI résultant dans chaque cas. Un résumé des résultats obtenus est donné dans le tableau 4.1. En moyenne, nous trouvons une différence de qualité de 3.3% entre les cartes de CBF obtenues après déconvolution avec  $\Lambda_{optim}$  et celles obtenues après déconvolution avec  $\Lambda_{coin}$ . Cette différence est raisonnable, sachant que nous obtenons une différence moyenne du critère  $NMAE_{CBF}$  de 4.6% si nous utilisons, pour la déconvolution, le jeu de paramètres de régularisation minimisant le critère  $NRMSE_f$ , au lieu du jeu de paramètres de régularisation minimisant le critère  $NMAE_{CBF}$ . La méthode des L-hypersurfaces semble donc constituer une méthode simple et satisfaisante de sélection des paramètres de régularisation pour l'algorithme de déconvolution de [FRINDEL et collab. \[2014\]](#) appliqué à l'AVC. Cependant, pour les résultats donnés dans le tableau 4.1 le coin de la L-hypersurface a été sélectionné de façon manuelle après inspection visuelle de l'hypersurface et nous allons donc maintenant aborder le problème de la sélection automatique de ce coin.

TABEAU 4.1 – Moyenne  $\pm$  écart-type de l'indice de performance (%) défini à l'équation 4.16 obtenu sur 30 réalisations de bruits pour différents modèles de forme.

	M1	M2	M3	M4
PI	3.37 $\pm$ 0.08	2.4 $\pm$ 0.1	3.29 $\pm$ 0.06	4.04 $\pm$ 0.05

### Automatisation de l'optimisation

La question de l'automatisation de la sélection du coin de la L-hypersurface a été abordée dans [BELGE et collab. \[2002\]](#) où le coin est défini comme le point le plus proche d'une origine judicieusement choisie  $(x_0, y_0, z_0)$ . Cependant, une approche robuste pour la sélection de cette origine dans les cas où il y a plus d'un paramètre de régularisation n'a pas été détaillée par les auteurs. Nous proposons ici une nouvelle méthode pour la sélection automatique de l'origine et ainsi la sélection automatique du coin de la L-hypersurface. La méthode proposée se divise en deux étapes :

1. La première étape de la méthode consiste à détecter l'ensemble des points qui représentent les candidats les plus probables pour le coin (voir figure 4.13).
  - (a) Initialiser l'ensemble des candidats pour le coin  $\mathcal{S}_{CC}$  à l'ensemble des points qui ne sont ni dans la région haute de l'hypersurface où les solutions sont sur-régularisées

(arbitrairement définie comme  $\mathcal{S}_{\text{sur-régularisées}} = \{(x_i, y_i, z_i) | z_i > L_{\text{sur}}\}$ ), ni dans la région basse de l'hypersurface où les solutions sont sous-régularisées (arbitrairement définie comme  $\mathcal{S}_{\text{sous-régularisées}} = \{(x_i, y_i, z_i) | z_i < L_{\text{sous}}\}$ ).

- (b) Réaliser une analyse en composantes principales sur les données et sélectionner, entre le premier plan principal et le deuxième plan principal, le plan  $\mathcal{P}$  le plus proche du plan diagonal de vecteur normal  $[1,1,0]$  et positionné tel que  $p_c\%$  des points sont en dessous du plan. Éliminer de l'ensemble possible des candidats pour le coin  $\mathcal{S}_{\text{CC}}$ , tous les points qui sont au dessus du plan  $\mathcal{P}$ .

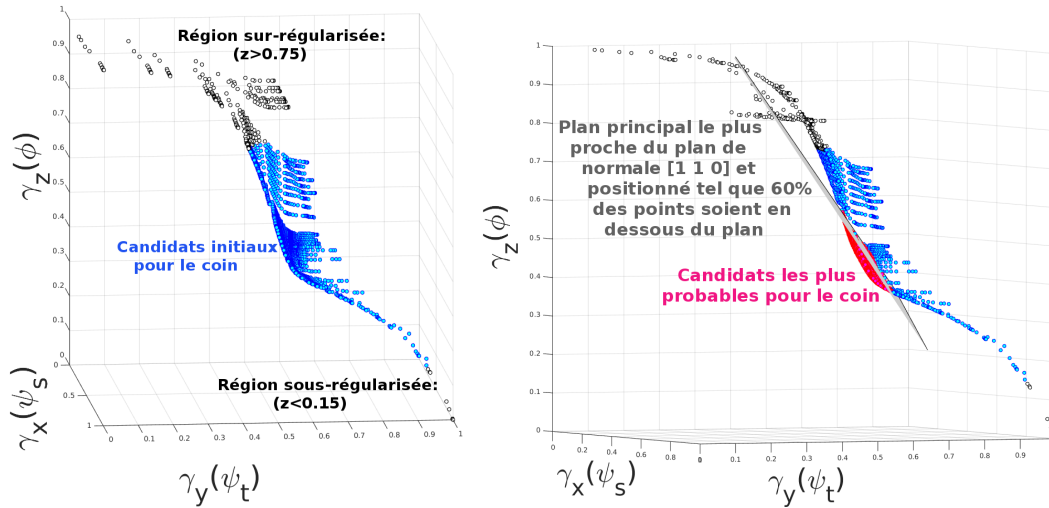


FIGURE 4.13 – Illustration de l'étape 1 de la méthode de sélection de l'origine pour la détection du coin de la L-hypersurface. Les points en blanc correspondent aux points dans les régions les plus sur- et sous-régularisées. Les points en rouge, sous le plan gris  $\mathcal{P}$ , correspondent à l'ensemble des points candidats pour le coin. Image tirée de GIACALONE [2017].

Les valeurs optimales à utiliser pour  $L_{\text{sur}}$ ,  $L_{\text{sous}}$  et  $p_c$  vont dépendre de la stratégie de criblage utilisée et de l'application considérée. Ici, après essai empirique et en utilisant une approche multi-résolution pour le criblage, nous proposons d'utiliser  $L_{\text{sur}} = 0.75$ ,  $L_{\text{sous}} = 0.15$  et  $p_c = 60\%$ .

2. La deuxième étape de la méthode consiste à calculer l'origine  $(x_0, y_0, z_0)$  qui sera ensuite utilisée pour détecter le coin (voir figures 4.14 et 4.15). Pour ce faire, nous utilisons les points avec des grandes valeurs de  $z$  pour choisir  $x_0$  et  $y_0$ , et les points avec de faibles valeurs de  $z$  pour choisir  $z_0$ . Nous utilisons également les directions principales pour corriger la position de l'origine.
  - (a) Calculer  $X_b = (x_b, y_b, z_b)$ , les coordonnées moyennes de tous les points ayant une valeur de  $z$  supérieure à la valeur de  $z$  maximum des candidats au coin (points appartenant à l'ensemble  $\mathcal{S}_{\text{CC}}$ ).
  - (b) Calculer  $X_c = (x_c, y_c, z_c)$ , les coordonnées moyennes de tous les points ayant une valeur de  $z$  inférieure à la valeur de  $z$  minimum des candidats au coin (points appartenant à l'ensemble  $\mathcal{S}_{\text{CC}}$ ).
  - (c) Calculer  $X_{pb} = (x_{pb}, y_{pb}, z_{pb})$ , la projection de  $X_b$  sur le plan passant par  $X_c$  et de direction parallèle au premier plan principal.
  - (d) Sélectionner l'origine  $(x_0, y_0, z_0)$  où  $x_0 = (x_b + x_{pb})/2$ ,  $y_0 = (y_b + y_{pb})/2$  et  $z_0 = \min(z \in \mathcal{S}_{\text{CC}})$ .

La figure 4.12 illustre les performances de la détection automatique du coin. Nous calculons pour chaque hypersurface obtenue  $\text{RI} = \frac{\|X_\diamond - X_o\|_2}{\|X_\star - X_o\|_2}$ , le rapport entre la distance entre les coord-

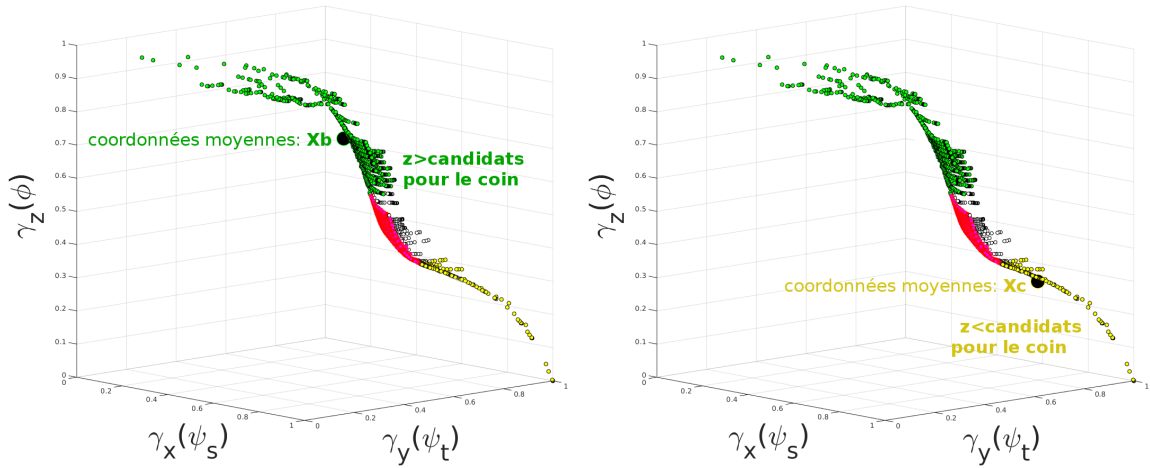


FIGURE 4.14 – Illustration de l'étape 2.a et 2.b de la méthode de sélection de l'origine pour la détection du coin de la L-hypersurface. Image tirée de GIACALONE [2017].

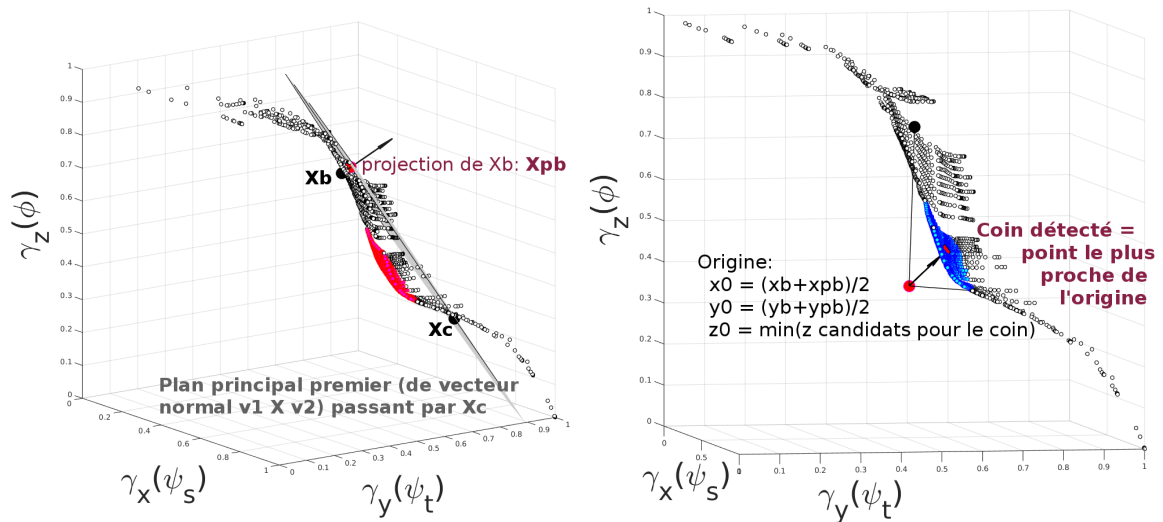


FIGURE 4.15 – Illustration de l'étape 2.c et 2.d de la méthode de sélection de l'origine pour la détection du coin de la L-hypersurface. Image tirée de GIACALONE [2017].

données du vrai coin de l'hypersurface  $X_\diamond$  et celles du coin détecté  $X_\diamond$  et la distance entre les coordonnées du vrai coin de l'hypersurface  $X_\diamond$  et celles du jeu de paramètres de régularisation optimum  $X_\star$ . En moyenne, nous trouvons une valeur de 0.47 pour RI ce qui montre les bonnes performances de la méthode de détection automatique. Les figures 4.16(a+b+c) illustrent les performances de l'algorithme de déconvolution de FRINDEL et collab. [2014] lorsque les différentes stratégies d'optimisation des paramètres de régularisation sont utilisées. La figure 4.16(d) montre les résultats obtenus lorsque l'on utilise l'algorithme de Tikhonov pour la déconvolution, qui correspond au cas particulier où  $\lambda_s = 0$  et où on régularise alors uniquement dans la dimension temporelle. Comme on peut le voir, les artefacts de déconvolution présents avec une régularisation temporelle simple ont été atténués avec une régularisation spatio-temporelle.

Ainsi, l'utilisation de la méthode L-hypersurfaces, avec une nouvelle méthode de détection de coin, permet l'ajustement automatique de manière non supervisée des paramètres de régularisation spatio-temporelle dans la déconvolution des images d'IRM de perfusion dans le cadre de l'AVC aigu. Nous avons évalué la performance de cette méthode avec une approche de simulation numérique, permettant une évaluation quantitative de la méthode. Les résultats obtenus dé-

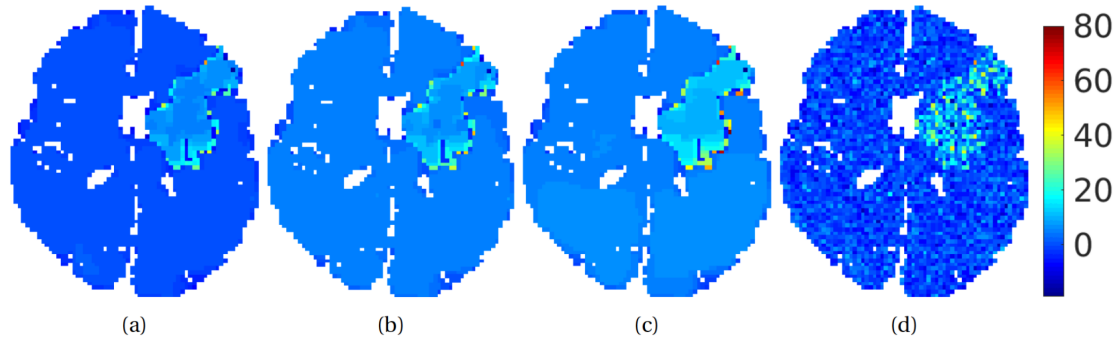


FIGURE 4.16 – Pourcentage d’erreur  $100 * (\widehat{CBF}_v - CBF_v) / CBF_v$  sur les valeurs du CBF obtenues après déconvolution (a) lorsque le jeu de paramètres de régularisation optimum est utilisé, (b) lorsque le jeu de paramètres de régularisation correspondant au vrai coin de la L-hypersurface est utilisé et (c) lorsque le jeu de paramètres de régularisation correspondant au coin détecté automatiquement est utilisé. (d) montre les résultats obtenus avec l’algorithme de déconvolution de Tikhonov – algorithme de référence qui inclut uniquement un terme de régularisation temporelle – lorsque le paramètre de régularisation optimum est utilisé. Image tirée de GIACALONE [2017].

montrent que les solutions obtenues automatiquement se rapprochent de manière satisfaisante des vérités terrain *in silico*. Ceci constitue des résultats prometteurs pour la diffusion du nouvel algorithme de déconvolution avec régularisation spatio-temporelle proposé par FRINDEL et col-lab. [2014] et sa version améliorée proposée ici, qui surpasse les techniques actuellement mises en œuvre dans les plates-formes d’imagerie clinique qui utilisent uniquement une régularisation purement temporelle.

## 4.3 Optimisation pour une tâche de visualisation : contribution thèse T. Jacquesson

### 4.3.1 Contexte biomédical

Les tumeurs de la base du crâne constituent encore aujourd'hui un défi chirurgical. En effet, leur localisation intra crânienne profonde les rend difficile d'accès. De plus, l'environnement anatomique est complexe et dangereux avec la proximité de structures neurologiques vitales comme le tronc cérébral, la présence de nombreux vaisseaux et le passage des nerfs crâniens qui traversent la base du crâne pour rejoindre leurs cibles et assurer les fonctions motrices, sensibles, et sensorielles de la tête [AL-MEFTY et collab. \[2001\]](#); [BAMBAKIDIS et collab. \[2007\]](#). Si la vascularisation cérébrale est déjà explorée avec précision grâce à l'imagerie IRM ou l'artériographie cérébrale, il reste difficile de visualiser les nerfs crâniens au contact, déplacés ou englobés par ces tumeurs comme présenté sur les Figures 4.17 et 4.18.

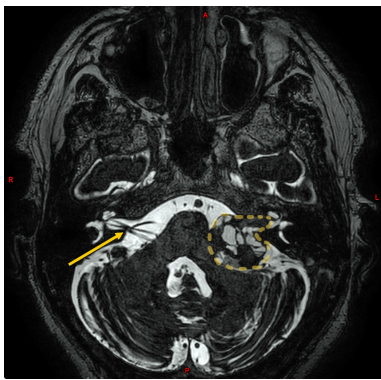


FIGURE 4.17 – Volumineux schwannome vestibulaire à gauche, paquet acoustico-facial visible à droite (flèche) mais pas à gauche à cause de la tumeur (pointillés). Image tirée de [JACQUESSON \[2018\]](#).

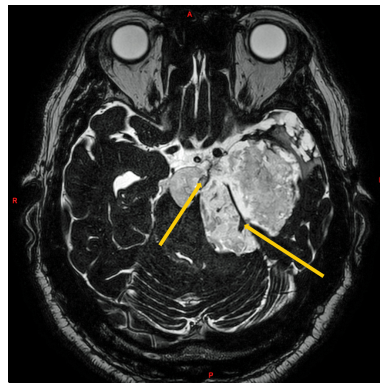


FIGURE 4.18 – Kyste épidermoïde géant de la base du crâne à gauche, la position du nerf oculomoteur ou du nerf trijumeau (flèches) est impossible à certifier à cause des modifications anatomiques liées à la tumeur. Image tirée de [JACQUESSON \[2018\]](#).

Le développement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a permis de visualiser, pour la première fois, l'anatomie humaine normale et pathologique *in vivo* (voir Fig. 4.19). En effet, les séquences IRM pondérées en T2 avec une haute résolution (de type CISS, FIESTA ou THRIVE selon les constructeurs) ont été capables de montrer le trajet cisternal des nerfs crâniens mais principalement en condition saine. Les progrès de l'IRM ont ensuite apportés un nouvel outil - la tractographie - capable de reconstruire l'architecture des tissus biologiques en y détectant l'orientation dirigée des molécules d'eau, ceci à partir des images IRM de diffusion [BASSER et collab. \[2000\]](#). Cette technique a été naturellement utilisée pour décrire *in vivo* les fibres blanches du cerveau (voir Fig. 4.20) avec les faisceaux associant les aires corticales, connectant les hémisphères et projetant les informations sensitivo-motrices. Toutefois, la tractographie reste encore difficile à appliquer aux fibres de petit calibre comme les nerfs crâniens.

La trajectoire de l'ensemble des nerfs crâniens peut être difficile à « suivre » en IRM du tenseur de diffusion (IRM-TD) et donc en tractographie pour plusieurs raisons (voir Fig. 4.21). Leur taille est souvent inférieure à la résolution de l'acquisition IRM. Par exemple, le nerf abducens mesure environ 1.3 mm de diamètre alors que la majorité des images de diffusion sont obtenues avec une résolution spatiale de 2 à 3 mm. Par ailleurs, il existe d'importants artefacts et distorsions géométriques au niveau de la base du crâne, notamment du fait de l'interface rapprochée entre des tissus de susceptibilité magnétique différente (parenchyme-eau-os-air). Ceci explique la perte du signal IRM au niveau de la base du crâne et de ses *foramen*. Enfin, l'anatomie des nerfs crâniens est modifiée au contact des tumeurs de la base du crâne (déplacement, étirement, étalement ou

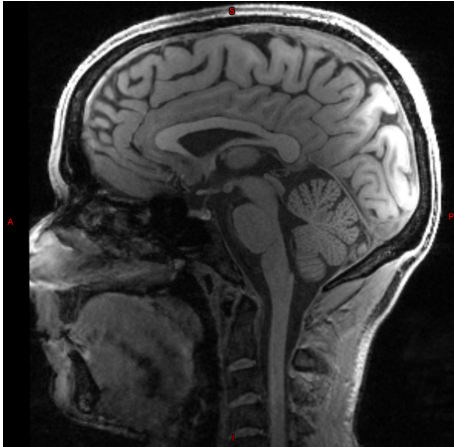


FIGURE 4.19 – RM T1 en coupe sagittale. Image tirée de données personnelles.

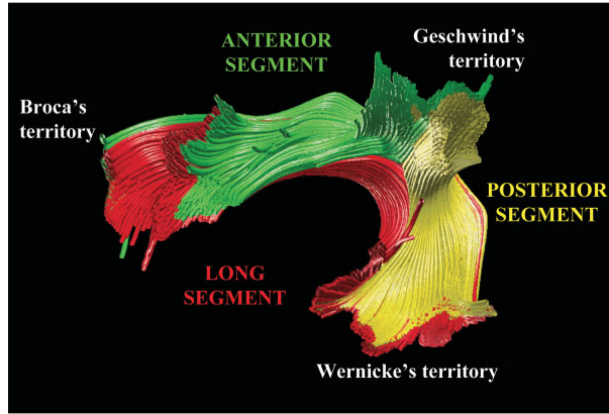


FIGURE 4.20 – Tractographie - *Superior Longitudinal Fasciculus*, d'après CATANI et collab. [2005].

englobement) ; et le tronc cérébral se situe à proximité et présente de nombreux faisceaux de substance blanche ascendants, descendants ou associatifs, avec des zones de croisement de fibres d'orientations multiples qui gênent la reconstruction de la trajectoire des nerfs crâniens.

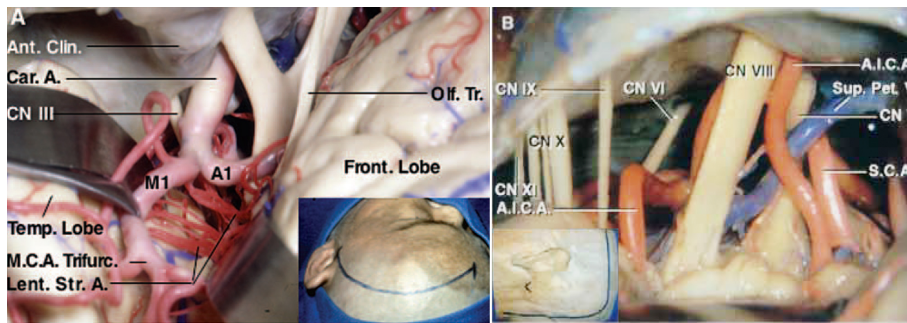


FIGURE 4.21 – Nerfs crâniens dans leur environnement anatomique. (A : abord chirurgical ptérial, et B : abord rétro-sigmoïde) d'après RHOTON [2002].

### 4.3.2 Imagerie par résonance magnétique du tenseur de diffusion et tractographie

L'IRM de diffusion utilise les micro-mouvements browniens des molécules d'eau. Elle produit notamment des images dont le contraste dépend des différences de mobilité des molécules d'eau durant un temps prédéfini. Cela est possible grâce à l'ajout de champs magnétiques ou gradients intenses et symétriques par rapport à une impulsion RF 180° de rephasage d'une séquence de type écho de spin pondérée en T<sub>2</sub>. On décrit un degré de pondération en diffusion, facteur *b* exprimé en *s.mm*<sup>2</sup> (ou *b-value* en anglais), qui dépend des caractéristiques des gradients : amplitude, durée et délai entre les deux gradients. Le facteur *b* agit comme un « zoom inverse » ; plus *b* est grand, plus le déplacement observé des molécules d'eau est petit.

Le phénomène de diffusion des molécules d'eau peut être modélisé sous la forme d'un tenseur défini-positif, symétrique, de second ordre ou tenseur de diffusion BASSER et collab. [2000] (voir Figure 4.22) :

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

où l'ensemble des déplacements moléculaires de l'eau au voxel d'intérêt peut être décrit avec les neuf composantes du tenseur, chacune étant associée à une paire d'axes *xx*, *yy*, *zz*, *xy*, *yx*, *xz*, *zx*, *yz* et *zy*.



La diffusion est isotrope si  $D_{xx} = D_{xy} = D_{xz} = D_{yy} = D_{yz} = D_{zz}$ . Le tenseur peut être décomposé en 3 vecteurs propres et 3 valeurs propres (*eigenvectors*  $e_x$  ou *eigenvalues*  $\lambda_x$ ) et la direction principale du mouvement de diffusion peut être ramené à un vecteur et une valeur uniques (celle associée à la valeur propre de plus grande intensité). La construction de cette matrice 3x3 et la résolution de son système d'équations associé nécessite d'acquérir un signal de diffusion dans au moins 6 directions de l'espace. Toutefois, le nombre de directions peut être augmenté et le système sera alors sur-déterminé, ce qui améliorera la qualité de l'estimation et réduira la sensibilité au bruit.

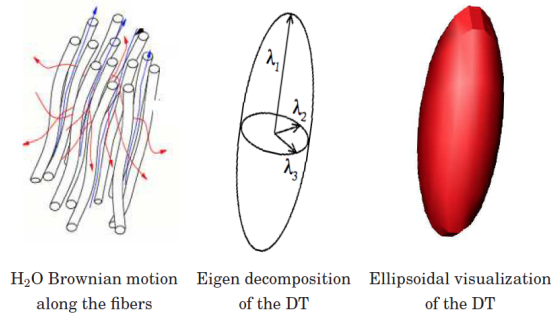


FIGURE 4.22 – Tenseur de diffusion : le mouvement dirigé des molécules d'H<sub>2</sub>O le long des fibres peut être modélisé par un tenseur positif symétrique de second ordre, d'après DESCOTEAUX et POUPON [2014].

Certaines propriétés du tenseur de diffusion sont « invariantes par rotation », c'est-à-dire insensibles aux variations du champ magnétique. Ainsi, des informations quantitatives objectives peuvent être calculées pour n'importe quelle orientation du tenseur comme par exemple l'anisotropie fractionnelle, qui est très importante pour la tractographie. L'anisotropie fractionnelle (ou Fractional Anisotropy, FA en anglais) correspond schématiquement à l'écart-type des 3 valeurs propres du tenseur. Elle varie entre 0 et 1, avec 0 pour une diffusion isotrope et 1 une diffusion anisotrope (orientée dans une direction privilégiée). En d'autres termes, elle estime la déviation de la directionnalité par rapport à une diffusion purement isotrope.

$$\mathbf{FA} = \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \hat{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \hat{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \hat{\lambda})^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

$$\text{où } \hat{\lambda} = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$$

Finalement, pour chaque voxel, la diffusion des molécules d'eau peut être modélisée et sa direction principale estimée, puis la trajectoire des fibres est reconstruite dans l'espace tridimensionnel par un suivi itératif le long des directions principales : c'est le principe de la tractographie. Il existe deux grandes familles d'algorithmes pour réaliser ce suivi : les algorithmes déterministes ou probabilistes, qui utilisent respectivement l'orientation principale ou une probabilité d'orientation de la diffusion.

Les algorithmes déterministes utilisent un point de départ (*seed* en anglais) puis une propagation linéaire (*streamline* en anglais) le long de l'orientation principale de la diffusion au voxel le plus proche avec un pas fixe (voir la Figure 4.23). La reconstruction s'achève selon des critères d'arrêt préalablement définis : notamment le seuil d'anisotropie fractionnelle, l'angle maximal de courbure, etc. L'algorithme donne une "estimation de la vraisemblance maximale" du trajet d'une fibre en résolvant une équation différentielle ordinaire, c'est la méthode d'Euler :

$$r(s + \Delta s) \approx r(s) + \Delta s \hat{u}(r(s))$$

où  $s$  est la longueur de la trajectoire,  $r(s)$  la trajectoire,  $\Delta s$  le pas de propagation, et  $\hat{u}(r)$  la direction de la propagation estimée à la coordonnée  $r$  d'après YEH et collab. [2013].

Ce modèle de reconstruction déterministe, pas-à-pas, également nommée FACT (Fiber Assignment Continuous Tracking [MORI et collab. \[1999\]](#)), reste simple, rapide, intuitif et applicable à tous les modèles de diffusion. Néanmoins, il est peu reproductible, sensible au bruit et pose les problèmes de "fausses continuations" par accumulation d'erreurs de tracking et de "terminaisons précoces" en cas de zone de croisement de fibres. Enfin, il dépend largement du placement des ROIs. D'autres modèles déterministes se sont développés sans parvenir à résoudre toutes ces difficultés : *tri-linear interpolation* [CONTURO et collab. \[1999\]](#), *tensor-based interpolation* [PAJEVIC et collab. \[2002\]](#), *fourth-order Runge-Kutta integration* [BASSER et collab. \[2000\]](#), *tensor deflection* [LAZAR et collab. \[2003\]](#), *bi-tensor method* [TUCH et collab. \[2002\]](#), *high-order tensor method* [BARM-POUTIS et collab. \[2009\]](#).

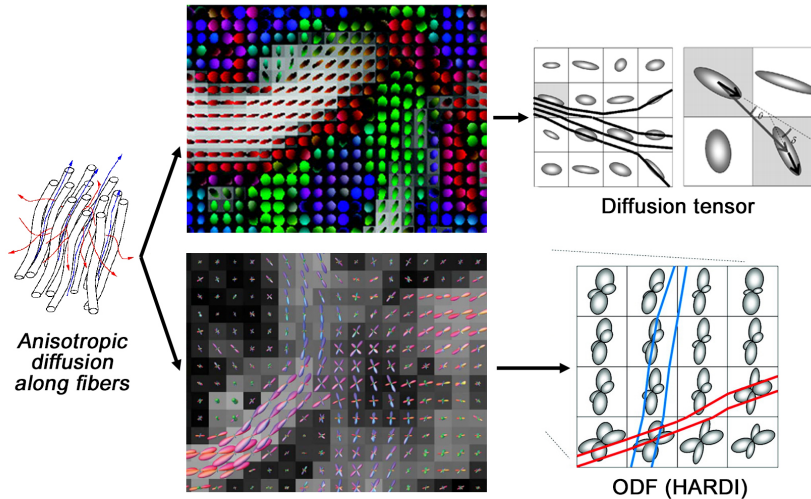


FIGURE 4.23 – Reconstruction des fibres à partir du tenseur de diffusion ou de la fonction de distribution d'orientation (*orientation distribution function, ODF*), modifié d'après [CHUNG et collab. \[2011\]](#); [DESCO-TEAUX et POUPON \[2014\]](#)

Les algorithmes probabilistes génèrent un grand nombre de fibres probables à partir d'un point de départ (*seed*) et établissent une probabilité d'orientation vers une ou plusieurs directions [TOURNIER et collab. \[2004\]](#). Le même processus est répété à chaque voxel. Ce modèle est très reproductible et permet de réduire l'incertitude liée au bruit et à la présence de liquide cérébro-spinal ou de tumeur dans un même voxel. Il apparaît robuste au bruit et au volume partiel, et peut traverser les zones de croisement de fibres. Toutefois, il peut produire des "fausses continuations" et nécessite un temps de calcul important.

### 4.3.3 Tâche informationnelle

L'IRM du tenseur de diffusion permet de produire grâce à un algorithme de tractographie un jeu de données plus complexe qui reconstruit virtuellement les faisceaux de fibres de la substance blanche à une échelle globale. Cette représentation et les informations qu'elle contient sont de plus en plus utilisées dans les procédures neurochirurgicales [FERNANDEZ-MIRANDA et collab. \[2012\]](#); [JACQUESSON et collab. \[2018\]](#). Cependant, sa visualisation est particulièrement complexe car elle s'éloigne de la pratique radiologique conventionnelle dans laquelle les jeux de données sont visualisés en deux dimensions. La tractographie fournit des informations tridimensionnelles (3D) sur les trajectoires des fibres de matière blanche qu'il est difficile de visualiser en raison du nombre excessif de faisceaux parcourant des directions très différentes : par exemple, le tronc cérébral présente une architecture complexe avec de nombreuses zones de matière blanche traversant dans les trois dimensions.

Dans ce travail, notre objectif est de filtrer les résultats de la tractographie afin de fournir une meilleure visualisation des fibres dans leur contexte anatomique, et ce dans les cas défavorables

où l'algorithme de tractographie n'a pas été optimisé. Pour ce faire, nous abordons le problème de la visualisation des trajectoires des fibres de substance blanche du point de vue de la théorie de l'information. Ainsi, les fibres de la substance blanche sont modélisées comme une distribution de directions à partir desquelles l'entropie de Shannon est utilisée pour mesurer le contenu informationnel des faisceaux de fibres. Cette carte d'entropie est ensuite utilisée, dans un premier temps, pour filtrer les fibres parasites générées par des paramètres de tractographie ou un placement des régions d'intérêt erronés. Puis, dans un second temps, la carte d'entropie sert à sélectionner automatiquement le point de vue optimal pour visualiser l'organisation 3D des fibres en lien avec son environnement. Les deux algorithmes sont illustrés dans le cas de tumeurs de la base du crâne pour lesquelles la détection et la bonne visualisation de la position des nerfs crâniens déplacés rendrait la chirurgie plus sûre et plus efficace [JACQUESSON et collab. \[2018, 2019\]](#). À noter que les nerfs considérés dans cette étude sont respectivement le nerf optique (II), le nerf oculomoteur (III), le nerf trijumeau (V) et les paquets de nerfs fasciaux et cochléo-vestibulaires (NF) et de nerfs mixtes (NM).

#### 4.3.4 Approche proposée

##### Tractographie des nerfs crâniens

La tractographie des fibres de substance blanche des différents nerfs crâniens a été réalisée à l'aide du logiciel Mrtrix3 [TOURNIER et collab. \[2012\]](#). Une déconvolution sphérique contrainte (6 termes harmoniques sphériques) a été utilisée pour créer une carte de la distribution des orientations des fibres (ODF). Les régions d'intérêt (ROI) pour l'initialisation de la tractographie ont été tracées en superposant la carte ODF sur l'IRM pondérée en T2 afin d'identifier la trajectoire cisternale des nerfs crâniens avec une grande précision. Pour tous les nerfs crâniens, une tractographie probabiliste a été appliquée avec les paramètres suivants : taille du pas=0,1 mm; longueur de fibre minimale=10 mm; angle de courbure maximal=45°; seuil d'anisotropie fractionnelle=0.2-0,3.

##### Entropie de Shannon

L'entropie de Shannon est une mesure communément utilisée en théorie de l'information, qui permet de quantifier le contenu d'information dans un jeu de données à partir de sa distribution. Pour une variable aléatoire discrète  $x$  comportant  $n$  classes, chaque classe  $x_i$  ayant une probabilité  $p(x_i)$  d'apparaître, l'entropie  $e(x)$  est définie comme :

$$e(x) = - \sum_{i=1..n} p(x_i) \log_2(p(x_i)). \quad (4.17)$$

Pour appliquer l'entropie de Shannon à un ensemble de fibres, nous avons créé un champ de vecteurs traduisant l'orientation locale des fibres (voir Section 4.3.4) puis un histogramme de ses orientations afin de se rapprocher de la fonction de probabilité  $p(x)$ . Considérant des vecteurs 3D, la méthode permettant de créer cet histogramme se base sur un partitionnement de la sphère unité en 360 patches de surface égale [WANG et SHEN \[2011\]](#) : les cônes reliant les patches et le centre de la sphère constituent les bins de l'histogramme sphérique ainsi défini. Avec cet histogramme, la probabilité des vecteurs dans le bin  $x_i$  peut être calculée ainsi :

$$p(x_i) = \frac{C(x_i)}{\sum_{i=1..n} C(x_i)} \quad (4.18)$$

où  $C(x_i)$  est le nombre de vecteurs dans le bin  $x_i$ .

Plus le champ de vecteurs est désordonné plus la valeur d'entropie sera élevée, comme l'illustre la Figure 4.24.

##### Construction du champ de vecteurs

L'information locale d'orientation des fibres nécessaire au calcul de l'entropie peut être obtenue à partir du vecteur propre principal du tenseur de diffusion estimé à partir des données brutes

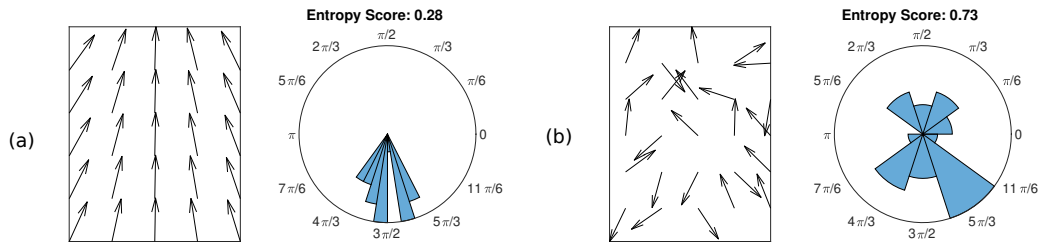


FIGURE 4.24 – Histogrammes polaires correspondant à deux types de champs de vecteurs. La valeur d'entropie du vecteur central avec un voisinage  $3 \times 3$  et 10 bins est plus élevée lorsque les vecteurs du voisinage ont des orientations variées (b) que lorsqu'ils présentent une direction privilégiée (a). Image tirée de [DECROOQ et collab. \[2019\]](#).

d'IRM-TD. Cependant cette méthode est très sensible au bruit, notamment du fait de la faible résolution de l'IRM-TD ( $2 \text{ mm}$ ) au regard du diamètre des nerfs crâniens ( $1-10 \text{ mm}$ ). Nous proposons donc de construire un champ de vecteurs à partir des fibres elles-mêmes, moins sensibles au bruit car elles ont bénéficié de nombreux post-traitements lors du processus de tractographie (déconvolution sphérique, intégration, aspect probabiliste de la tractographie).

Pour ce faire, les fibres ont été transformées en une image 3D encodant l'information locale de densité de fibres. La direction du gradient d'intensité maximale dans un voisinage très local  $3 \times 3 \times 3$  a été calculée selon la méthode proposée par [Xu et collab. \[1998\]](#). L'orientation du gradient étant normale à l'orientation réelle de la fibre, les vecteurs ont été réorientés selon la moyenne de leurs produits vectoriels dans un voisinage  $3 \times 3 \times 3$ . Cette méthode de reconstruction a également l'avantage de permettre d'augmenter la résolution du champ de vecteurs obtenu. La Figure 4.25 illustre l'influence de la méthode d'obtention du champ de vecteurs sur la qualité de la matrice d'entropie finale, dans le cas du nerf optique.

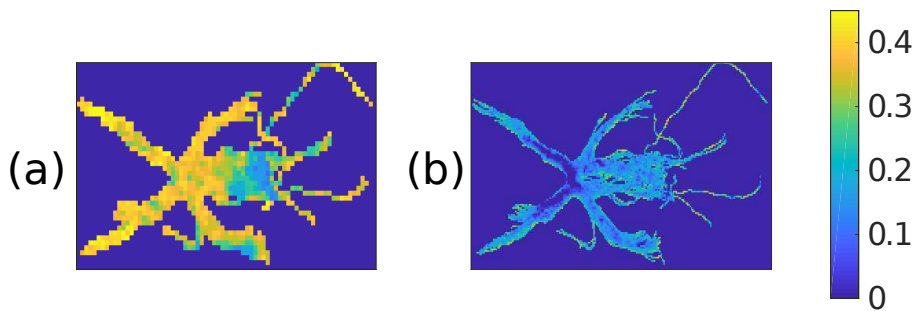


FIGURE 4.25 – Projection d'entropie minimum (MEP) en vue axiale de matrices d'entropie obtenues à partir des données d'IRM-TD brutes pour le cas (a) et à partir du champ de vecteurs reconstruit pour le cas (b). Sur (a), les branches du nerf optique présentent une entropie élevée alors que l'anatomie prédit des fibres localement orientées de la même manière; sur (b), la matrice d'entropie obtenue est cohérente avec les a priori anatomiques. Image tirée de [DECROOQ et collab. \[2019\]](#).

### Filtrage

À partir du champ de vecteurs ainsi reconstruit, une matrice d'entropie  $E$  est produite, où chaque voxel correspond à la valeur d'entropie  $e(x)$  calculée à partir du champ de vecteurs dans un voisinage local (voir Section 4.3.4). La taille du voisinage a un impact fort sur la matrice d'entropie : elle est choisie ici au plus proche de l'anatomie connue du nerf considéré (voir tableau de la Figure 4.2).

Chaque fibre est ensuite pondérée suivant un score basé sur son entropie locale moyenne. Soit

TABLEAU 4.2 – Diamètre estimé par l'observation en anatomie des nerfs étudiés.

Nerf	II	III	V	NF	NM
Diamètre (mm)	10	5	7	3	2

X l'ensemble des coordonnées (exprimées en voxels de la matrice d'entropie) de la fibre considérée, le score s'écrit :

$$\frac{1}{|X|} \sum_{(x,y,z) \in X} E(x, y, z). \quad (4.19)$$

Afin de filtrer les fibres d'un point de vue anatomique, seules les fibres d'entropie faible ont été conservées. La Figure 4.26 illustre le résultat de l'algorithme de filtrage : sur (a) on peut voir que le nerf, du fait du mauvais positionnement de la ROI d'initialisation de la tractographie, a fusionné vers la droite avec des fibres qui appartiennent à une structure différente du cerveau ; sur (b) et (c), le filtrage permet de supprimer ces fibres et ainsi de tendre vers le résultat "expert". Ce dernier résultat a été produit en demandant à un expert en neuroanatomie d'optimiser la ROI et les paramètres de tractographie afin d'obtenir le résultat le plus fidèle d'un point de vue de l'anatomie connue du nerf visé.

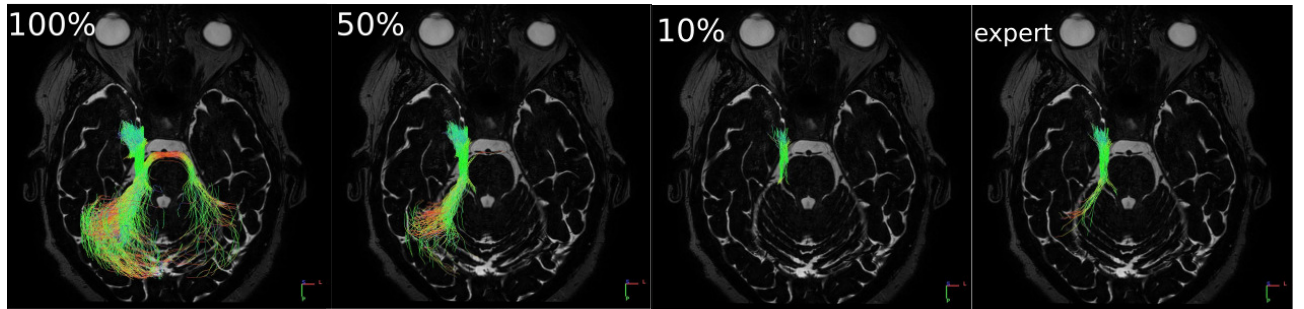


FIGURE 4.26 – Filtrages successifs obtenus pour différents pourcentages du nombre de fibres total pour le nerf V. La vignette notée "expert" correspond au nerf traqué par un expert en neuroanatomie. Image tirée de [DECROOCQ et collab. \[2019\]](#).

### 4.3.5 Validation

Afin de valider l'algorithme de filtrage et comparer les résultats de filtrage au cas expert (voir cas à droite de la Fig. 4.26), nous avons utilisé l'indice de Sorensen-Dice :

$$SD = \frac{2|X \cap Y|}{|X| + |Y|}, \quad (4.20)$$

où Y représente l'ensemble des fibres après filtrage et X l'ensemble de fibres correspondant à la tractographie experte. Cet indice SD peut ainsi varier de 0 (quand X et Y sont disjoints : cela traduit le fait qu'aucune fibre n'est commune entre les deux ensembles de fibres) à 1 (quand X et Y sont égaux : les deux ensembles de fibres sont parfaitement identiques). À partir de l'indice SD (Equation 4.20), on peut tracer la courbe  $g(p)$  de l'indice de Sorensen-Dice en fonction de  $p$  le pourcentage de filtrage (comprendre le nombre de fibres retirées de l'ensemble de fibres initialement produit par la tractographie telle que décrite dans la Section 4.3.4). La Figure 4.26 illustre ainsi pour les cas a) b) et c) les configurations correspondant à respectivement  $g(100)$ ,  $g(50)$  et  $g(10)$  pour le nerf V. Dans le cas général, cette courbe  $g$  augmente avec  $p$  (le pourcentage de fibres

filtrées) jusqu'à atteindre la valeur maximale de  $max(g)$  (en général proche de 1, pour lequel le filtrage permet de s'approcher de la vérité terrain), puis diminue. Afin d'évaluer l'amélioration susceptible d'être apportée par le filtrage, le score  $QLT_{max}$  est calculé pour chaque résultat de filtrage selon :

$$QLT_{max} = \begin{cases} \frac{max(g) - g(0)}{1 - g(0)} & \text{si } g(0) \neq 1 \\ \emptyset & \text{sinon.} \end{cases} \quad (4.21)$$

où  $max(g)$  est le meilleur résultat de filtrage au regard du cas expert et  $g(0)$  correspond au résultat de tractographie initial sans filtrage.

Afin de s'éloigner du cas expert, les paramètres ayant l'impact le plus important sur la visualisation de la tractographie ont été isolés : il s'agit du seuil d'anisotropie fractionnelle et la taille et position de la ROI. Pour chaque nerf et chaque patient inclus dans l'étude, des tractographies ont été calculées en faisant varier chacun de ces paramètres autour de la valeur optimale déterminée par l'expert. Ces modifications impliquent la translation antérieure/postérieure et latérale/mediale de la ROI d'un facteur 1/5 et 2/5 proportionnellement à la taille du nerf considéré, son agrandissement proportionnel d'un facteur 1/5, 2/5 et 3/5, ainsi qu'une diminution de la valeur optimale de FA de respectivement 0.4, 0.7 et 1 unités.

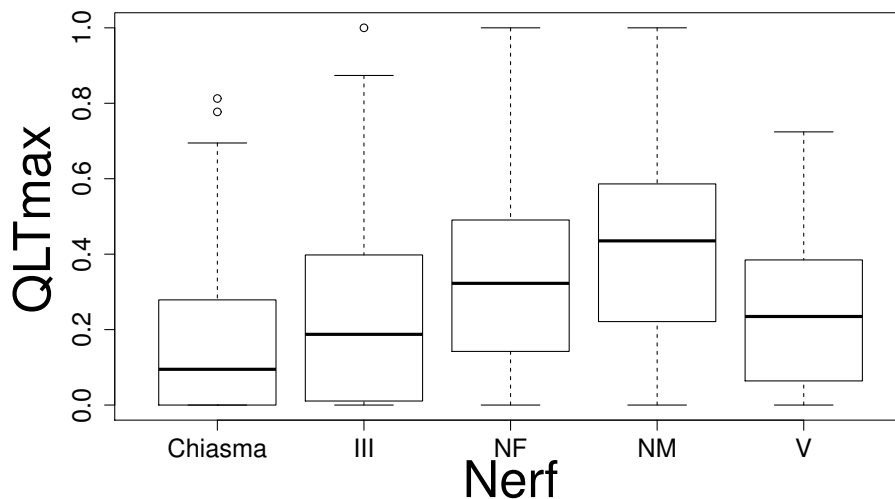


FIGURE 4.27 – Boxplot du score  $QLT_{max}$  selon le nerf d'intérêt. Image tirée de [DECROOQ et collab. \[2019\]](#).

Ces tractographies ont ensuite été filtrées et la Figure 4.27 donne un aperçu des résultats pour chaque nerf : il apparaît que le filtrage permet une amélioration moyenne de 15% pour le nerf optique jusqu'à 40% pour les nerfs NM et NF. Les gros nerfs bien isolés (i.e. le nerf optique II) sont moins sensibles aux modifications des paramètres de tractographie et ont donc d'emblée de bons scores, ce qui ne permet pas une grande amélioration du résultat de tractographie par filtrage. En revanche, les petits nerfs (NF, NM) se révèlent sensibles au placement de la ROI, de même que le nerf trijumeau (V) qui se trouve proche d'autres structures anatomiques comme le cervelet (voir cas à gauche de la Figure 4.26). Ces nerfs bénéficient donc grandement du filtrage qui en améliore la visualisation (voir cas au centre de la Figure 4.26).

Ainsi, l'utilisation de la méthode de filtrage basée sur la mesure d'entropie de Shannon proposée dans le cadre de ce travail permet d'aboutir à des visualisations concises et informatives même pour des tractographies non optimales, comprenant de nombreuses fausses fibres d'un point de vue anatomique. Ces résultats sont prometteurs, notamment pour inclure cet outil dans les étapes du pipeline de tractographie, pour supprimer le placement des ROIs et ainsi l'opérateur

dépendance. Ce travail devra être poursuivi avec une acquisition de diffusion à haute résolution angulaire puis le développement d'un critère permettant d'identifier le pourcentage de filtrage qui permet de tendre vers la vraie anatomie sans utiliser de vérité terrain (cas expert). Pour ce faire, nous pensons à des critères géométriques type boîte englobante qui identifieraient les seuils de filtrage conduisant à moins de fausses fibres. D'autres mesures de statistiques directionnelles pourront également être étudiées, se basant sur les distributions continues de type Von Mises-Fisher par exemple.

## 4.4 Références

- AL-MEFTY, O., L. N. SEKHAR, C. SEN et H. R. VAN LOVEREN. 2001, «Petroclival Meningioma : Case History and Responses», *Skull Base*, vol. 11, n° 2, p. 143–148, ISSN 1531-5010. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1656790/>. 59
- ALBERS, G. W., M. P. MARKS, S. KEMP, S. CHRISTENSEN, J. P. TSAI, S. ORTEGA-GUTIERREZ, R. A. MCTAGGART, M. T. TORBEY, M. KIM-TENSER, T. LESLIE-MAZWI et collab.. 2018, «Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging», *New England Journal of Medicine*, vol. 378, n° 8, p. 708–718. 48
- ANDERSEN, I. K., A. SZYMKOWIAK, C. E. RASMUSSEN, L. HANSON, J. MARSTRAND, H. B. LARSSON et L. K. HANSEN. 2002, «Perfusion quantification using gaussian process deconvolution», *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 48, n° 2, p. 351–361. 51
- BAMBAKIDIS, N. C., U. K. KAKARLA, L. J. KIM, P. NAKAJI, R. W. PORTER, C. P. DASPIT et R. F. SPETZLER. 2007, «Evolution of surgical approaches in the treatment of petroclival meningiomas : a retrospective review.», *Neurosurgery*, vol. 61, n° Supplement 2, doi :10.1227/01.neu.0000303218.61230.39, p. 202–211, ISSN 0148-396X. URL <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006123-200711001-00004>. 59
- BARMPOUTIS, A., M. S. HWANG, D. HOWLAND, J. R. FORDER et B. C. VEMURI. 2009, «Regularized positive-definite fourth order tensor field estimation from DW-MRI», *NeuroImage*, vol. 45, n° 1 Suppl, doi :10.1016/j.neuroimage.2008.10.056, p. S153–162, ISSN 1095-9572. 62
- BASSER, P. J., S. PAJEVIC, C. PIERPAOLI, J. DUDA et A. ALDROUBI. 2000, «In vivo fiber tractography using DT-MRI data», *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 44, n° 4, p. 625–632, ISSN 0740-3194. 59, 60, 62
- BELGE, M., M. E. KILMER et E. L. MILLER. 2002, «Efficient determination of multiple regularization parameters in a generalized l-curve framework», *Inverse Problems*, vol. 18, n° 4, p. 1161. 53, 55
- BELTRAN, M. A., D. PAGANIN, K. UESUGI et M. J. KITCHEN. 2010, «2d and 3d x-ray phase retrieval of multi-material objects using a single defocus distance», *Optics express*, vol. 18, n° 7, p. 6423–6436. 46
- CALAMANTE, F., D. G. GADIAN et A. CONNELLY. 2003, «Quantification of bolus-tracking MRI : Improved characterization of the tissue residue function using Tikhonov regularization.», *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 50, n° 6, p. 1237–1247. 51
- CATANI, M., D. K. JONES et D. H. FFYTCH. 2005, «Perisylvian language networks of the human brain», *Annals of Neurology*, vol. 57, n° 1, doi :10.1002/ana.20319, p. 8–16, ISSN 0364-5134. xiii, 60
- CHUNG, H.-W., M.-C. CHOU et C.-Y. CHEN. 2011, «Principles and Limitations of Computational Algorithms in Clinical Diffusion Tensor MR Tractography», *American Journal of Neuroradiology*, vol. 32, n° 1, doi :10.3174/ajnr.A2041, p. 3–13, ISSN 0195-6108, 1936-959X. URL <http://www.ajnr.org/content/32/1/3>. xiii, 62
- CONTURO, T. E., N. F. LORI, T. S. CULL, E. AKBUDAK, A. Z. SNYDER, J. S. SHIMONY, R. C. MCKINSTRY, H. BURTON et M. E. RAICHL. 1999, «Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 96, n° 18, p. 10 422–10 427, ISSN 0027-8424. 62
- DAVIS, S., M. FISHER et S. WARACH. 2003, *Magnetic resonance imaging in stroke*, Cambridge University Press. 48



- DECROOCQ, M., T. JACQUESSON, D. ROUSSEAU et C. FRINDEL. 2019, «Filtrage des fibres de substance blanche basé sur l'entropie de shannon», dans *XXVIIème Colloque Grets.* [xiii](#), [64](#), [65](#), [66](#)
- DEDDENS, L. H., G. A. VAN TILBORG, W. J. MULDER, H. E. DE VRIES et R. M. DIJKHUIZEN. 2012, «Imaging neuroinflammation after stroke : current status of cellular and molecular mri strategies», *Cerebrovascular diseases*, vol. 33, n° 4, p. 392–402. [40](#)
- DESCOTEAUX, M. et C. POUPON. 2014, «Diffusion-weighted mri», *Comprehensive Biomedical Physics*, vol. 12, doi :10.1016/B978-0-444-53632-7.00306-3, p. 81–97. [xiii](#), [61](#), [62](#)
- FERNANDEZ-MIRANDA, J. C., S. PATHAK, J. ENGH, K. JARBO, T. VERSTYNEN, F.-C. YEH, Y. WANG, A. MINTZ, F. BOADA, W. SCHNEIDER et collab.. 2012, «High-definition fiber tractography of the human brain : neuroanatomical validation and neurosurgical applications», *Neurosurgery*, vol. 71, n° 2, p. 430–453. [62](#)
- FRANKLIN, K. B., G. PAXINOS et collab.. 2008, *The mouse brain in stereotaxic coordinates*, vol. 3, Academic press New York :. [xii](#), [45](#)
- FRINDEL, C., M. C. ROBINI et D. ROUSSEAU. 2014, «A 3-d spatio-temporal deconvolution approach for mr perfusion in the brain», *Medical image analysis*, vol. 18, n° 1, p. 144–160. [51](#), [53](#), [55](#), [57](#), [58](#)
- FRINDEL, C., A. ROUANET, M. GIACALONE, T.-H. CHO, L. ØSTERGAARD, J. FIEHLER, S. PEDRAZA, J.-C. BARON, M. WIART, Y. BERTHEZÈNE et collab.. 2015, «Validity of shape as a predictive biomarker of final infarct volume in acute ischemic stroke», *Stroke*, vol. 46, n° 4, p. 976–981. [54](#)
- GALL, P., P. EMERICH, B. F. KJØLBY, E. KELLNER, I. MADER et V. G. KISELEV. 2010, «On the design of filters for Fourier and oSVD-based deconvolution in bolus tracking perfusion MRI», *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, vol. 23, n° 3, p. 187–195. [51](#)
- GIACALONE, M. 2017, *Traitement et simulation d'images d'IRM de perfusion pour la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique dans l'accident vasculaire cérébral*, thèse de doctorat, Université de Lyon. [xii](#), [xiii](#), [49](#), [50](#), [52](#), [53](#), [54](#), [55](#), [56](#), [57](#), [58](#)
- GIACALONE, M., C. FRINDEL et D. ROUSSEAU. 2016, «An unsupervised spatio-temporal regularization for perfusion mri deconvolution in acute stroke», dans *2016 24th European Signal Processing Conference (EUSIPCO)*, IEEE, p. 1708–1712. [52](#)
- GRÜNER, R. et T. TAXT. 2006, «Iterative blind deconvolution in magnetic resonance brain perfusion imaging», *Magnetic resonance in medicine*, vol. 55, n° 4, p. 805–815. [51](#)
- HANSEN, P. C. et D. P. O'LEARY. 1993, «The use of the l-curve in the regularization of discrete ill-posed problems», *SIAM Journal on Scientific Computing*, vol. 14, n° 6, p. 1487–1503. [53](#)
- JACQUESSON, T. 2018, *Tractographie des nerfs crâniens : état de l'art, développement et application en chirurgie des tumeurs de la base du crâne*, thèse de doctorat, Université de Lyon. [xiii](#), [59](#)
- JACQUESSON, T., F. COTTON, A. ATTYÉ, S. ZAOUICHE, S. TRINGALI, J. BOSC, P. ROBINSON, E. JOUANNEAU et C. FRINDEL. 2018, «Probabilistic tractography to predict the position of cranial nerves displaced by skull base tumors : value for surgical strategy through a case series of 62 patients», *Neurosurgery*, vol. 85, n° 1, p. E125–E136. [62](#), [63](#)
- JACQUESSON, T., F.-C. YEH, S. PANESAR, J. BARRIOS, A. ATTYÉ, C. FRINDEL, F. COTTON, P. GARDNER, E. JOUANNEAU et J. C. FERNANDEZ-MIRANDA. 2019, «Full tractography for detecting the position of cranial nerves in preoperative planning for skull base surgery», *Journal of neurosurgery*, vol. 1, n° aop, p. 1–11. [63](#)

- LANGER, M., R. BOISTEL, E. PAGOT, P. CLOETENS et F. PEYRIN. 2010, «X-ray in-line phase microtomography for biomedical applications», *Microscopy : science, technology, applications and education*, vol. 1, p. 391–402. [xii](#), [42](#)
- LAZAR, M., D. M. WEINSTEIN, J. S. TSURUDA, K. M. HASAN, K. ARFANAKIS, M. E. MEYERAND, B. BADIE, H. A. ROWLEY, V. HAUGHTON, A. FIELD et collab.. 2003, «White matter tractography using diffusion tensor deflection», *Human brain mapping*, vol. 18, n° 4, p. 306–321. [62](#)
- LIU, H., Y. PU, Y. LIU, L. NICKERSON, T. ANDREWS, P. T. FOX et J. GAO. 1999, «Cerebral blood flow measurement by dynamic contrast MRI using singular value decomposition with an adaptive threshold», *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 42, n° 1, p. 167–172. [51](#)
- MARINESCU, M., F. CHAUVEAU, A. DURAND, A. RIOU, T.-H. CHO, A. DENCAUSSE, S. BALLEST, N. NIGHOGHOSSIAN, Y. BERTHEZÈNE et M. WIART. 2013, «Monitoring therapeutic effects in experimental stroke by serial uspio-enhanced mri», *European radiology*, vol. 23, n° 1, p. 37–47. [40](#), [41](#)
- MEHNDIRATTA, A., B. J. MACINTOSH, D. E. CRANE, S. J. PAYNE et M. A. CHAPPELL. 2013, «A control point interpolation method for the non-parametric quantification of cerebral haemodynamics from dynamic susceptibility contrast MRI», *NeuroImage*, vol. 64, p. 560–570. [51](#)
- MORI, S., B. J. CRAIN, V. P. CHACKO et P. C. VAN ZIJL. 1999, «Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging», *Annals of Neurology*, vol. 45, n° 2, p. 265–269, ISSN 0364-5134. [62](#)
- MOURIDSEN, K., K. FRISTON, N. HJORT, L. GYLDENSTED, L. ØSTERGAARD et S. KIEBEL. 2006, «Bayesian estimation of cerebral perfusion using a physiological model of microvasculature», *NeuroImage*, vol. 33, n° 2, p. 570–579. [51](#)
- MURRAY, C. J., R. M. BARBER, K. J. FOREMAN, A. A. OZGOREN, F. ABD-ALLAH, S. F. ABERA, V. ABOYANS, J. P. ABRAHAM, I. ABUBAKAR, L. J. ABU-RADDAD et collab.. 2015, «Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013 : Quantifying the epidemiological transition», *The Lancet*, vol. 386, n° 10009, p. 2145–2191. [48](#)
- ØSTERGAARD, L., R. M. WEISSKOFF, D. A. CHESLER, C. GYLDENSTED et B. R. ROSEN. 1996, «High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I : Mathematical approach and statistical analysis», *Magnetic Resonance in Medecine*, vol. 36, n° 5, p. 715–725. [51](#)
- PAGANIN, D., S. C. MAYO, T. E. GUREYEV, P. R. MILLER et S. W. WILKINS. 2002, «Simultaneous phase and amplitude extraction from a single defocused image of a homogeneous object», *Journal of microscopy*, vol. 206, n° 1, p. 33–40. [42](#)
- PAGANIN, D. M. et D. PELLICCIA. 2019, «Tutorials on x-ray phase contrast imaging : Some fundamentals and some conjectures on future developments», *arXiv preprint arXiv :1902.00364*. [41](#)
- PAJEVIC, S., A. ALDROUBI et P. J. BASSER. 2002, «A continuous tensor field approximation of discrete DT-MRI data for extracting microstructural and architectural features of tissue», *Journal of Magnetic Resonance (San Diego, Calif. : 1997)*, vol. 154, n° 1, doi :10.1006/jmre.2001.2452, p. 85–100, ISSN 1090-7807. [62](#)
- RHOTON, A. L. 2002, «The anterior and middle cranial base», *Neurosurgery*, vol. 51, n° 4 Suppl, p. S273–302, ISSN 0148-396X. [xiii](#), [60](#)
- DEL RÍO, M. S. et R. J. DEJUS. 2011, «Xop v2. 4 : Recent developments of the x-ray optics software toolkit», dans *Advances in Computational Methods for X-Ray Optics II*, vol. 8141, International Society for Optics and Photonics, p. 814115. [42](#)

- RODRÍGUEZ, P. et B. WOHLBERG. 2008, «Efficient minimization method for a generalized total variation functional», *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 18, n° 2, p. 322–332. [52](#)
- ROSITI, H. 2015, *Approche informationnelle de l'imagerie de contraste de phase par rayonnement synchrotron : Applications précliniques à l'imagerie du cerveau du petit animal*, thèse de doctorat, INSA de Lyon. [xi](#), [xii](#), [41](#), [42](#), [45](#)
- ROSITI, H., C. FRINDEL, M. LANGER, M. WIART, C. OLIVIER, F. PEYRIN et D. ROUSSEAU. 2013, «Information-based analysis of x-ray in-line phase tomography with application to the detection of iron oxide nanoparticles in the brain», *Optics express*, vol. 21, n° 22, p. 27 185–27 196. [xii](#), [42](#), [44](#)
- TOURNIER, J.-D., F. CALAMANTE et A. CONNELLY. 2012, «Mrtrix : diffusion tractography in crossing fiber regions», *International journal of imaging systems and technology*, vol. 22, n° 1, p. 53–66. [63](#)
- TOURNIER, J.-D., F. CALAMANTE, D. G. GADIAN et A. CONNELLY. 2004, «Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution», *NeuroImage*, vol. 23, n° 3, doi :10.1016/j.neuroimage.2004.07.037, p. 1176–1185, ISSN 1053-8119. [62](#)
- TUCH, D. S., T. G. REESE, M. R. WIEGELL, N. MAKRIS, J. W. BELLIVEAU et V. J. WEDEEN. 2002, «High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity», *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 48, n° 4, doi :10.1002/mrm.10268, p. 577–582, ISSN 0740-3194. [62](#)
- VONKEN, E., F. J. BEEKMAN, C. J. BAKKER et M. A. VIERGEVER. 1999, «Maximum likelihood estimation of cerebral blood flow in dynamic susceptibility contrast MRI», *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 41, n° 2, p. 343–350. [51](#)
- WANG, C. et H.-W. SHEN. 2011, «Information theory in scientific visualization», *Entropy*, vol. 13, n° 1, p. 254–273. [63](#)
- WILLATS, L., A. CONNELLY et F. CALAMANTE. 2006, «Improved deconvolution of perfusion MRI data in the presence of bolus delay and dispersion», *Magnetic resonance in medicine*, vol. 56, n° 1, p. 146–156. [51](#)
- WU, O., L. ØSTERGAARD, R. M. WEISSKOFF, T. BENNER, B. R. ROSEN et A. G. SORENSEN. 2003, «Tracer arrival timing-insensitive technique for estimating flow in MR perfusion-weighted imaging using singular value decomposition with a block-circulant deconvolution matrix», *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 50, n° 1, p. 164–174. [51](#)
- XU, C., J. L. PRINCE et collab.. 1998, «Snakes, shapes, and gradient vector flow», *IEEE Transactions on image processing*, vol. 7, n° 3, p. 359–369. [64](#)
- YEH, F.-C., T. D. VERSTYNEN, Y. WANG, J. C. FERNÁNDEZ-MIRANDA et W.-Y. I. TSENG. 2013, «Deterministic diffusion fiber tracking improved by quantitative anisotropy», *PloS One*, vol. 8, n° 11, doi :10.1371/journal.pone.0080713, p. e80 713, ISSN 1932-6203. [61](#)
- ZANDERIGO, F., A. BERTOLDO, G. PILLONETTO et C. COBELLI. 2009, «Nonlinear stochastic regularization to characterize tissue residue function in bolus-tracking MRI : assessment and comparison with SVD, block-circulant SVD, and Tikhonov», *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 56, n° 5, p. 1287–1297. [51](#)
- ZERNA, C., J. HEGEDUS et M. D. HILL. 2016, «Evolving treatments for acute ischemic stroke», *Circulation research*, vol. 118, n° 9, p. 1425–1442. [48](#)
- ZERNIKE, F. 1942, «Phase contrast, a new method for the microscopic observation of transparent objects part ii», *Physica*, vol. 9, n° 10, p. 974–986. [41](#)



# Chapitre 5

## Simulation pour l'imagerie médicale computationnelle

*« Le signe de la perfection est de paraître facile à imiter, et de ne pouvoir l'être. »*

Quintilien

### Sommaire

---

<b>5.1 Simulation pour la validation d'un algorithme de recalage : contribution thèse C. Murtin</b>	<b>74</b>
5.1.1 Contexte biomédical	74
5.1.2 Algorithme de recalage	75
5.1.3 Analyse du bruit et simulation proposée	79
5.1.4 Validation de l'algorithme de recalage	82
<b>5.2 Simulation pour la validation d'un algorithme de déconvolution : contribution thèse M. Giacalone</b>	<b>84</b>
5.2.1 Contexte biomédical	84
5.2.2 Sources de variabilité en IRM de perfusion	85
5.2.3 Simulateur numérique	89
5.2.4 Plan d'expérience pour l'étude de robustesse	93
<b>5.3 Simulation pour la validation de la tractographie : contribution thèse T. Jacquesson</b>	<b>99</b>
5.3.1 Contexte biomédical	99
5.3.2 Extraction de l'information sur la microstructure	100
5.3.3 Comparaison des données d'histologie et d'imagerie synchrotron	103
5.3.4 Simulation	104
5.3.5 Preuve de concept du simulateur	105
<b>5.4 Références</b>	<b>106</b>

---

Ce chapitre examine la possibilité de proposer un outil de simulation adapté pour la validation d'un algorithme de traitement et d'analyse en imagerie médicale. Trois cas d'usage sont traités et sont respectivement issus des contributions des thèses de C. Murtin (2013-2016), M. Giacalone (2014-2017) et T. Jacquesson (2015-2018).

Afin de comparer de façon objective les performances des différents algorithmes de traitement d'images existants et d'en valider des nouveaux, il est nécessaire d'avoir accès à une information sur la vérité terrain. Dans ce but, il est commun de passer par une vérité *in silico*, générée par un simulateur numérique de manière automatique. Un des enjeux majeurs des simulateurs numériques pour la validation d'algorithmes de traitement et d'analyse en imagerie médicale est d'injecter un niveau de réalisme suffisant dans les simulations numériques pour s'assurer qu'il n'y ait pas d'écart trop important entre les performances relatives des algorithmes pouvant être mesurées sur données simulées et celles obtenues sur données réelles. En d'autres termes, il est nécessaire d'identifier les différentes sources de bruit et de variabilité dans les images réelles.

Le premier cas d'étude concerne un simulateur d'images de microscopie confocale pour la validation d'un algorithme de recalage d'images (contribution thèse C. Murtin). Le deuxième cas s'intéresse à un simulateur d'images d'IRM de perfusion pour la validation d'un algorithme de déconvolution (contribution thèse M. Giacalone). Et enfin, dans le dernier cas, il s'agit d'un simulateur d'images d'IRM du tenseur de diffusion pour la validation du paramétrage d'un algorithme de tractographie (contribution thèse T. Jacquesson).

## 5.1 Simulation pour la validation d'un algorithme de recalage : contribution thèse C. Murtin

### 5.1.1 Contexte biomédical

La microscopie confocale est un outil puissant pour l'analyse de structures complexes en biologie, telles que les structures neuronales, pouvant être visualisées à l'aide d'un marquage par anticorps conjugué à un fluorophore [BRAND et PERRIMON \[1993\]](#). Des combinaisons de plusieurs marqueurs fluorescents et de filtres d'excitation peuvent être utilisées pour mettre en évidence divers objets neuronaux, par exemple les axones ainsi que les sites pré et post-synaptiques, et ce dans le même échantillon [BROWN et collab. \[2011\]](#). De telles techniques d'imagerie promettent de donner accès à la connectomique qui vise à produire une analyse complète et systématique des connexions entre les régions du cerveau et entre leurs nombreux neurones [SHIH et collab. \[2015\]](#). Le succès de cette analyse dépend de la capacité à acquérir de manière très détaillée, c'est-à-dire à l'échelle de la synapse, l'ensemble du volume de l'échantillon de cerveau.

Bien que la microscopie confocale puisse acquérir des images de sections optiques minces provenant de tissus épais [FRITZKY et LAGUNOFF \[2013\]](#), la pénétration de cette imagerie est limitée par plusieurs facteurs. Les signaux deviennent plus sombres dans les régions plus profondes des échantillons, car le faisceau laser d'excitation et la fluorescence émise sont atténués par le tissu de l'échantillon qui n'est pas complètement translucide optiquement [ITO et collab. \[2003\]](#). Cela provoque une diminution de l'intensité du signal et du rapport signal sur bruit. Bien que de nouvelles techniques telles que les agents de clarification (CLARITY et Scale, par exemple) puissent rendre les échantillons de tissus transparents [CHUNG et collab. \[2013\]](#); [HAMA et collab. \[2011\]](#), les rayons lumineux sont déviés et dispersés lorsqu'ils traversent les tissus.

Les objets profonds apparaissent donc flous et perdent du contraste. Ainsi, la résolution spatiale diminue avec la profondeur à partir de la surface de l'échantillon. Deux techniques pour contourner cette difficulté consiste à acquérir une image des deux côtés de l'échantillon. La première recouvrant la moitié frontale de l'échantillon, puis l'échantillon est retourné et la deuxième image est acquise de l'autre côté. Pour un échantillon plus épais, l'échantillon peut être incorporé dans un milieu mou et en utilisant une coupe de tissu (par exemple, un vibratome), une section d'échantillon est coupée du haut du bloc d'échantillon après avoir pris une image de cette section. En répétant cette procédure, on peut en principe imager n'importe quel échantillon épais [RAGAN](#)

et collab. [2012].

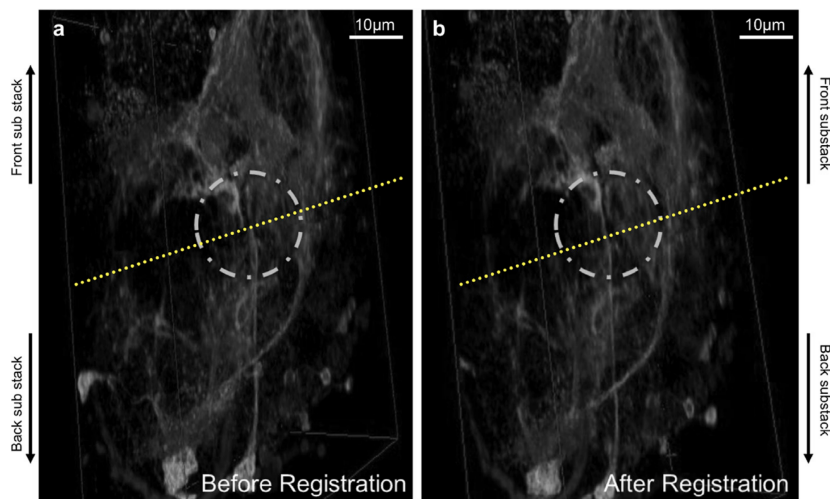


FIGURE 5.1 – Importance du recalage pour éviter la discontinuité dans la pile d'images après fusion. Vue oblique de la reconstruction 3D après fusion de deux piles d'images. (a) Concaténation sans recalage précis. Des décalages (cercle en pointillé) sont observés dans les fibres neuronales qui devraient être continues à la limite entre les deux piles d'images (ligne pointillée). (b) Concaténation après recalage précis. Les fibres apparaissent continues. Image tirée de [MURTIN et collab. \[2018\]](#).

Dans les deux approches, les piles d'images doivent être acquises de manière à se chevaucher : les sections qui se chevauchent serviront de guide indiquant la manière dont les piles voisines peuvent être concaténées ou fusionnées. Cependant, une telle concaténation n'est pas simple, car des rotations et des translations minimales peuvent se produire lorsque l'échantillon est retourné ou lorsque la surface du bloc est coupée. La rotation peut se produire non seulement autour de l'axe z de l'échantillon mais également autour des axes x et y (inclinaison). De plus, en raison du photoblanchiment qui se produit lors de l'acquisition d'images à différentes profondeurs de la surface de l'échantillon, l'intensité des sections optiques correspondantes dans les deux piles d'images se chevauchant apparaît souvent différente.

C'est pourquoi le recalage des images est ici essentiel pour assembler correctement les piles d'images du même échantillon. Chaque fibre neuronale provenant de piles d'images voisines doit être parfaitement connectée après le recalage (voir Figure 5.1). Une discontinuité dans la pile d'images finale affecterait fortement les analyses ultérieures telles que le tracé des neurones [BROWN et collab. \[2011\]](#). Ce travail a été présenté dans la publication [MURTIN et collab. \[2018\]](#) et dans les travaux de thèse de C. [MURTIN \[2016\]](#).

### 5.1.2 Algorithme de recalage

Une classification possible pour les approches de recalage d'images est de travailler sur l'intensité de l'image ou sur des descripteurs issus de l'image [SAVVA et collab. \[2016\]](#). Les approches basées sur l'intensité confrontent, sur la base d'une métrique de corrélation, les motifs d'intensité dans les images à recaler. Ce type d'approches est particulièrement adapté lorsque les structures homologues à recaler sont bien représentées par les intensités obtenues grâce à la statistique spatiale des niveaux de gris considérés [ECONOMO et collab. \[2016\]](#); [PREIBISCH et collab. \[2009\]](#). Les approches basées sur des descripteurs extraits des images réalisent une correspondance entre des points identifiés comme saillants dans les images à recaler. Ces approches sont particulièrement efficaces lorsque les images sont caractérisées par de petites structures à la géométrie fixe (par exemple, des vaisseaux et des blobs) telles que celle mise en évidence dans les échantillons d'images de fibres neuronales considérées dans ce travail. Ceci justifie notre intérêt pour les descripteurs "scale-invariant feature transform" SIFT dans l'algorithme que nous avons proposé.

Afin de répondre au besoin biomédical explicité dans la section précédente, nous avons dé-

veloppé un algorithme de recalage et de fusion d'images spécialement adapté à la microscopie confocale haute résolution dans le cas d'échantillons épais. Cet algorithme comprend un certain nombre d'étapes obligatoires ou facultatives qui sont respectivement représentées en bleu foncé ou bleu claire sur le schéma de la Figure 5.2.

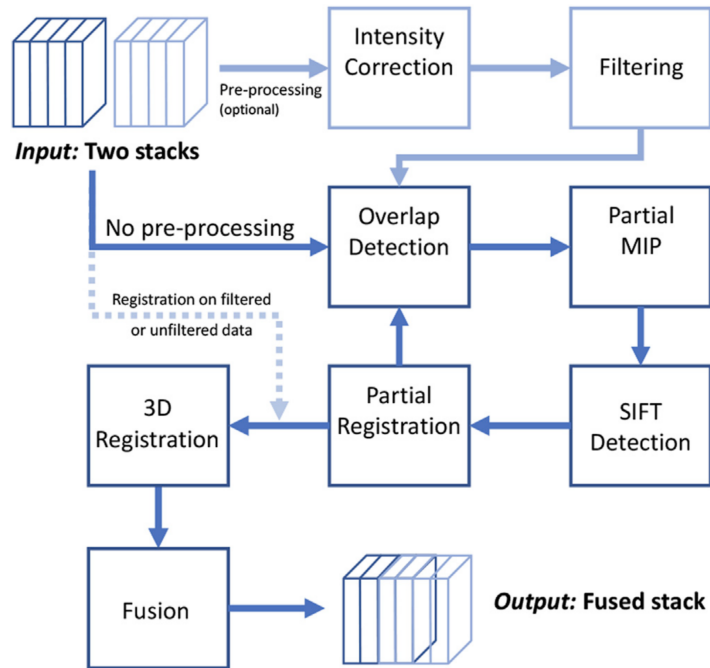


FIGURE 5.2 – Illustration des étapes de l'algorithme proposé pour le recalage et la fusion de piles d'images en microscopie confocale. Les étapes représentées en bleu foncé sont obligatoires alors que les étapes en bleu clair sont facultatives et ont été ajoutées afin de rendre l'outil logiciel plus générique. Image tirée de MURIN et collab. [2018].

Ainsi, notre algorithme repose, premièrement, sur la détection de la zone de chevauchement ("Overlap Detection" sur Fig. 5.2) puis une projection d'intensité maximale ("Partial MIP" sur Fig. 5.2) et l'extraction des descripteurs SIFT ("SIFT Detection" sur Fig. 5.2) afin d'estimer les paramètres de la transformation affine entre les deux piles d'images ("Partial Registration" et "3D Registration" sur Fig. 5.2) et ensuite fusionner les parties communes de ces deux piles ("Fusion" sur Fig. 5.2). Chacune de ces étapes sera résumée dans les sous-sections suivantes.

### Détection de la zone de chevauchement

Cette étape a pour but de trouver les portions des deux piles d'images qui se chevauchent et contiennent donc des données communes. Pour ce faire, nous comparons le contenu des piles d'images section par section : la dernière section de la pile avant est comparée à chaque section de la pile arrière le long de l'axe z (voir Fig. 5.3). Pour chaque comparaison de sections, le nombre de descripteurs SIFT identiques est calculé puis stocké, ce qui permet de calculer la courbe de correspondance à travers les sections et d'identifier avec le sommet de cette courbe la position exacte du chevauchement (voir Fig. 5.3 a3 et a4). Cette approche repose sur l'hypothèse selon laquelle l'inclinaison entre les piles d'images est généralement assez petite pour trouver une importante similitude entre les sections de profondeur correspondante dans la zone de chevauchement.

### Projection d'intensité maximale

Dans l'étape de recalage qui suit, nous avons pu observer que l'extraction des descripteurs SIFT ne pouvait plus se faire à l'échelle de sections uniques car elles ne contiennent souvent pas suffisamment de signaux correspondants pour faire un recalage de précision. Pour résoudre ce



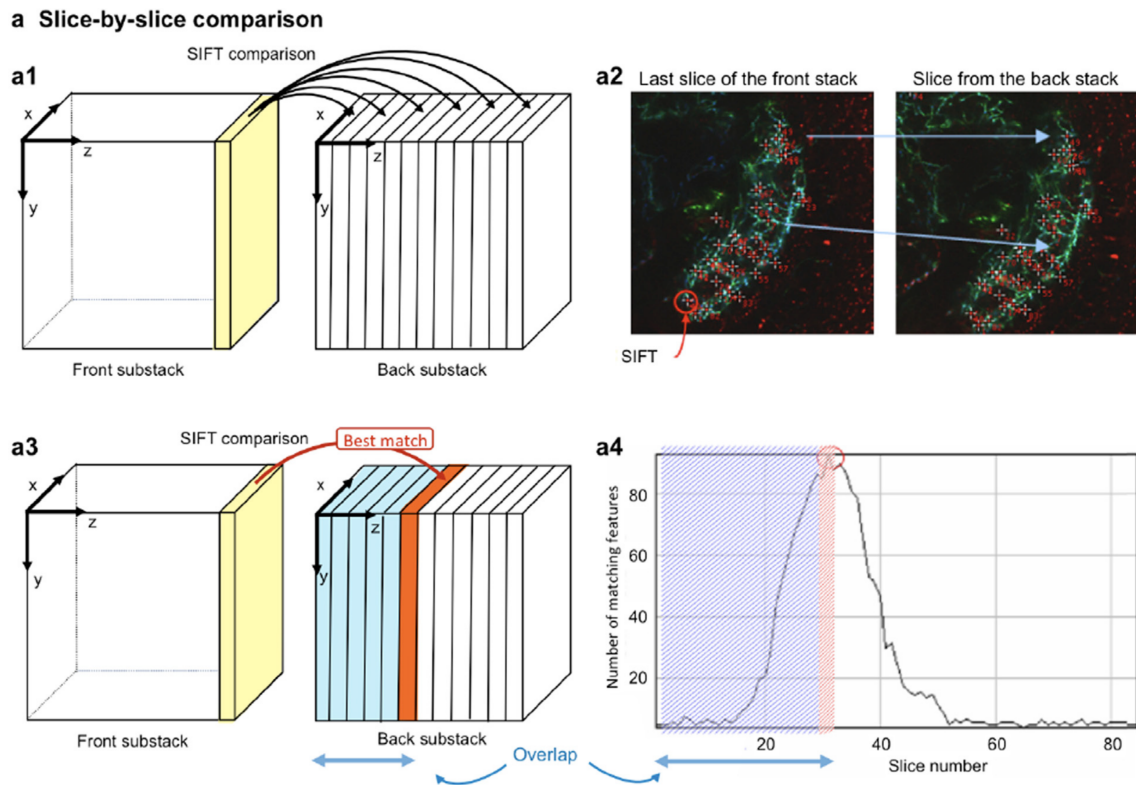


FIGURE 5.3 – Détection de la zone de chevauchement : (a1) la dernière section de la sous-pile correspondant à l'avant de l'échantillon est comparée à chaque section de la sous-pile correspondant à l'arrière de l'échantillon le long de l'axe  $z$  en utilisant (a2) la comparaison basée sur les descripteurs SIFT jusqu'à ce que (a3) soit trouvée la meilleure correspondance. (a4) Courbe de correspondance, qui indique le nombre de descripteurs SIFT identifiés comme identiques entre les deux sections comparées. Le maximum de cette courbe correspond à la position du chevauchement (section rouge sur a3). Image tirée de [MURTIN et collab. \[2018\]](#).

problème, au lieu de comparer des sections uniques, nous avons proposé l'utilisation d'une projection d'intensité maximale (MIP) partielle (autrement dit, sur un sous-volume de la pile d'images). Outre son avantage à augmenter le nombre de correspondances SIFT en raison de signaux plus denses dans chaque sous-volume ayant bénéficié d'une MIP partielle, il réduit également l'impact de la rotation dans les directions autres que celle étudiée (axes  $x$  et  $y$  versus  $z$ ).

### Extraction des descripteurs SIFT

La comparaison de sous-volumes des deux piles d'images est effectuée à l'aide de SIFT initialement proposé par [LOWE \[2004\]](#). SIFT est un descripteur local qui permet à la fois l'identification automatique des points saillants dans une image – en détectant les blobs dans une plage de tailles spécifiée à l'aide du détecteur de différence de gaussiennes [LINDBERG \[1998\]](#) – et l'extraction de caractéristiques de ces points. Une caractéristique consiste en un descripteur local invariant à la mise à l'échelle, l'orientation et partiellement invariant aux distorsions affines et au changement d'éclairage. Dans le cas des SIFT, les caractéristiques correspondent à plusieurs orientations déterminées localement sur l'image à partir de la direction des gradients dans un voisinage autour du point détecté comme saillant. La correspondance entre les caractéristiques SIFT des différents points saillants de deux sous-volumes est identifiée par la correspondance du plus proche voisin dans l'espace du descripteur local. Cependant, il en résulte un nombre important de fausses correspondances. Dans notre contexte de recalage, l'ensemble des correspondances SIFT est lié à une transformation affine inconnue entre les deux sous-volumes. Afin de distinguer les vraies correspondances des fausses, nous utilisons le consensus d'échantillonnage aléatoire (RANSAC)

proposée SAALFELD et collab. [2010].

### Recalage 3D

Le recalage est effectué en utilisant uniquement les données des parties chevauchantes (voir Figure 5.4). Trois cycles de recalage successifs sont effectués dans trois plans orthogonaux (cf voir Figure 5.4 b, c et d), où la comparaison SIFT est effectuée entre des sous-volumes correspondant spatialement. Tout d'abord, les parties chevauchantes des piles d'images avant et arrière sont redécoupées le long de l'axe z pour obtenir des sous-volumes dans le plan x-y (voir Figure 5.4b). Des sous-volumes de profondeur similaire sont comparés à l'aide des descripteurs SIFT entre les parties chevauchantes avant et arrière afin de calculer les paramètres de translation dans le plan x-y de rotation autour de l'axe z. Puis cela est reproduit dans les plans y-z (voir Figure 5.4c) et x-z (voir Figure 5.4d). Cette combinaison d'étapes permet un recalage 3D en commençant par le plan contenant le plus d'informations et le plus de déplacements possibles (lié au protocole d'acquisition qui fait pivoter l'échantillon selon le plan x-y). En théorie, les utilisations itératives de la méthode SIFT 2D pourraient augmenter les chances d'échec du recalage. Ce n'est pas le cas dans notre approche, car nous avons lancé le processus itératif en premier dans la direction de la transformation la plus importante et la plus probable.

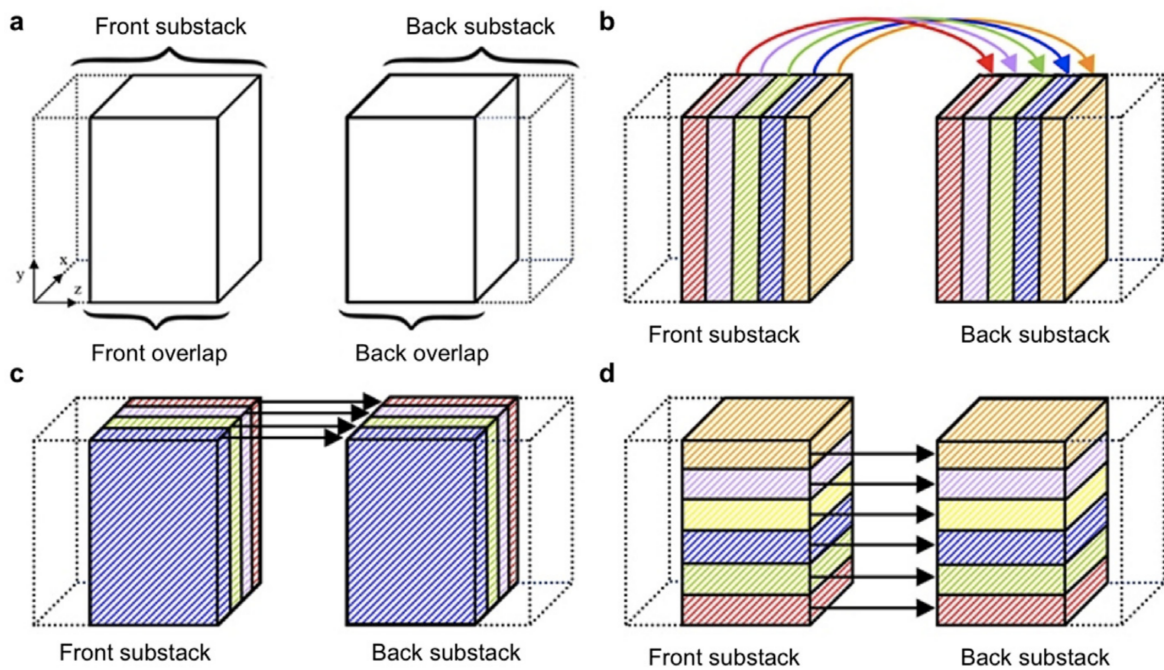


FIGURE 5.4 – Recalage 3D par trois comparaisons 2D consécutives : (a) Le volume de chevauchement entre les deux piles d'images est identifié (b – d) La comparaison SIFT est ensuite effectuée entre les paires de sous-volumes spatialement correspondants, d'abord dans le plan x-y (b), puis dans le plan y-z (c) et enfin dans le plan x-z (d). Image tirée de MURIN et collab. [2018].

### Fusion des parties chevauchantes

Enfin, une étape de fusion permet de combiner les informations provenant des deux parties chevauchantes recalées en une seule pile d'images. Il permet notamment de proposer une solution pour la différence de luminosité observée entre les deux parties du chevauchement due à l'atténuation de la lumière par le tissu et au photoblanchiment des signaux lors de l'acquisition d'images. Différentes méthodes de fusion sont proposées telles que la fusion basée sur une approche moyenne, maximum, minimum et linéaire.

### 5.1.3 Analyse du bruit et simulation proposée

Afin d'évaluer quantitativement notre algorithme de recalage, nous avons besoin d'un ensemble d'échantillons d'images pour lesquels les degrés de rotation et d'inclinaison sont connus avec précision. Une telle comparaison quantitative est difficile sur des échantillons réels, car les piles d'images contiennent des facteurs incontrôlables tels que le bruit, l'atténuation du signal et le photoblanchiment, ce qui les rend difficiles à recalibrer précisément à l'œil et ce même pour un expert. Une approche alternative consiste à utiliser la simulation *in silico* pour générer des images afin de valider notre algorithme de recalage. Cette approche commence par l'analyse du bruit dans les images acquises par microscopie confocale.

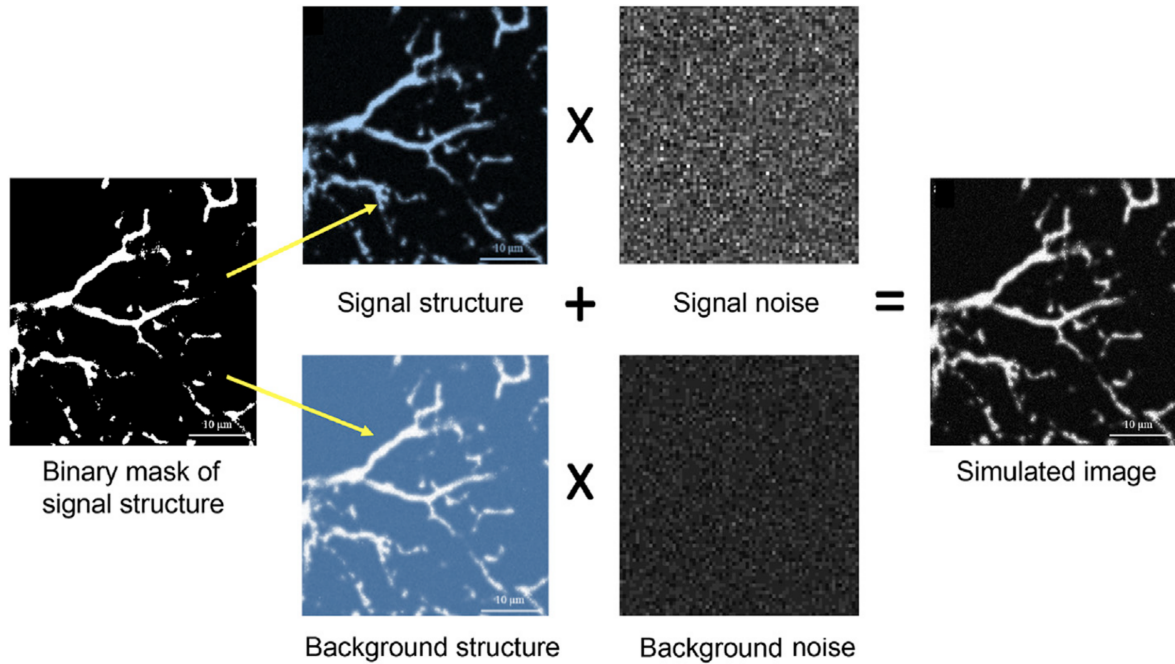


FIGURE 5.5 – Vue d'ensemble de la simulation *in silico* de piles d'images en microscopie confocale. Tout d'abord, le masque binaire de la partie signal est généré à partir d'un jeu de données réel. Le masque apparaît net et brillant quelle que soit la profondeur de la section dans l'échantillon. Ensuite, le bruit simulé dans le signal (fibres) et le fond qui dépend de la profondeur est convolué aux masques binaires. Enfin, les images de signal et de fond sont fusionnées. Image tirée de [MURTIN et collab. \[2018\]](#).

#### Analyse du bruit

Le bruit dans les piles d'images 3D acquises par microscopie confocale à fluorescence à balayage laser est connu pour suivre une loi gamma de forme  $k$  et d'échelle  $\theta$  [HERBERICH et collab. \[2012\]](#) :

$$f(x; k, \theta) = \frac{x^{k-1} e^{-\frac{x}{\theta}}}{\Gamma(k)\theta^k}, \quad (5.1)$$

Il faut souligner que les paramètres  $k$  et  $\theta$  de la loi gamma ne sont pas les mêmes dans le signal (comprendre les parties de l'image correspondant aux neurones) et dans le fond et dépendent de la profondeur. Nous avons donc estimé ces paramètres pour les piles d'images avant et arrière. Pour ce faire, nous avons créé un masque binaire de fibres neuronales en seuillant chaque section de nos piles d'images réelles. Le seuil a été défini automatiquement en utilisant la méthode d'entropie de [LI et LEE \[1993\]](#). Le signal de fibre est ensuite extrait en multipliant le masque binaire correspondant aux images de la pile d'images originale; alors que le signal de fond est obtenu en multipliant l'inverse du masque binaire aux images de la pile d'images originale.

Pour évaluer la nature du bruit observé dans nos jeux de données, les signaux de fibre et de fond ont été ajustés par une distribution gamma afin d'estimer les paramètres  $k$  et  $\theta$  à travers les

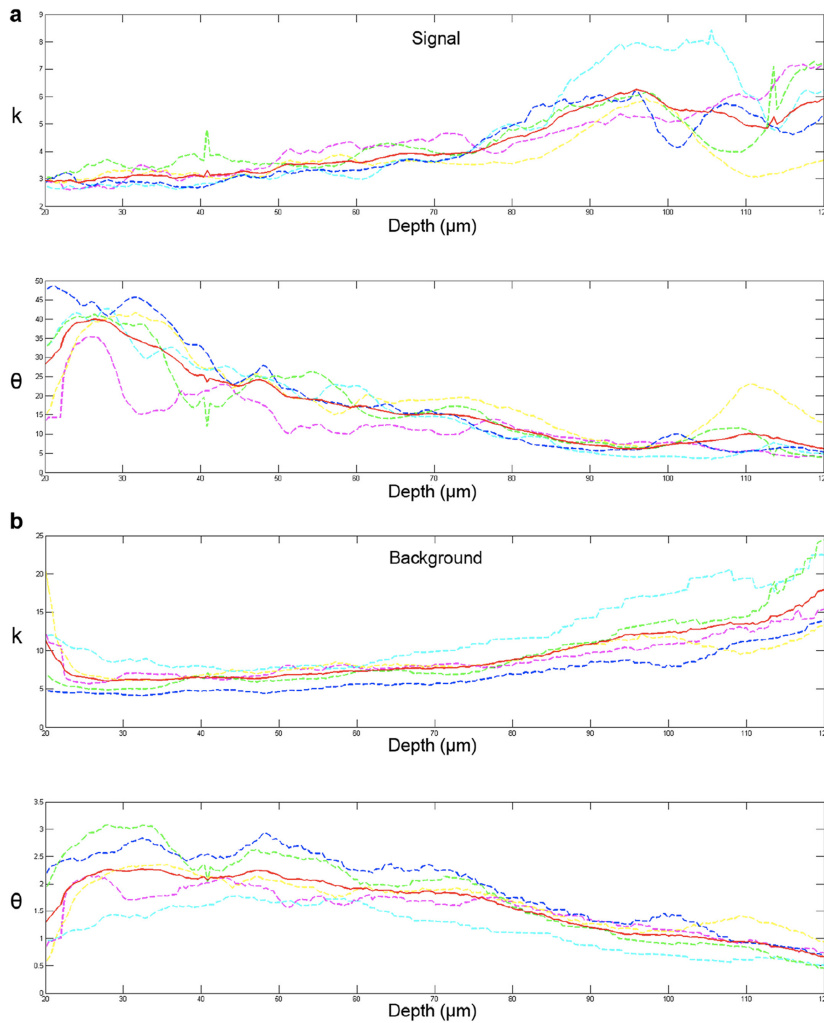


FIGURE 5.6 – Evolution des paramètres  $k$  (panneau supérieur) et  $\theta$  (panneau inférieur) de la loi gamma du bruit dans la partie signal (a) et la partie fond (b) de la pile d'images avant. Résultats pour cinq échantillons de cerveau différents et leur moyenne (rouge). Les 20 premiers micromètres, qui contiennent principalement l'image des corps cellulaires, sont exclus de l'évaluation. Image tirée de données personnelles.

sections des piles d'images avant et arrière de cinq échantillons de cerveau de mouche différents (voir Figure 5.6). Le bruit dans le signal de fibre de la pile avant montre une évolution symétrique pour  $k$  et  $\theta$  (voir Figure 5.6a) : pendant que  $k$  augmente,  $\theta$  diminue avec la profondeur. L'augmentation du paramètre de forme  $k$  avec la profondeur traduit la convergence de la forme de la distribution gamma vers une distribution gaussienne et la diminution du paramètre d'échelle  $\theta$  avec la profondeur est cohérente avec la diminution globale de l'intensité du signal à mesure qu'on s'enfonce dans l'échantillon. Le bruit dans le fond montre une tendance similaire à celle de la partie signal (voir Figure 5.6b). Cependant, le paramètre  $k$  est beaucoup plus grand, de sorte que le bruit de fond a tendance à être plus gaussien. Au contraire, le paramètre  $\theta$  est 10 fois plus petit dans le fond que dans le signal, ce qui signifie que la distribution du bruit est beaucoup moins étendue. Le bruit dans pile d'images arrière montre une évolution similaire :  $k$  augmente,  $\theta$  diminue avec la profondeur dans le même ordre de grandeur. Cependant, dans la zone de chevauchement (une partie de l'échantillon qui a déjà été imagée à partir de la surface frontale),  $\theta$  est réduit en raison du photoblanchiment.

En utilisant ces données, nous avons estimé les paramètres de bruit  $k$  et  $\theta$  comme la moyenne des courbes d'ajustement des cinq différents échantillons de cerveau dans les parties signal et fond des piles d'images avant et arrière (voir Figure 5.6, courbe pleine en rouge). Ces paramètres  $k$  et  $\theta$  moyennés estimés en profondeur peuvent ensuite être utilisés comme lois empiriques pour l'évolution du bruit dans un microscope confocal modélisé sous la forme d'une distribution gamma

dépendante de la profondeur.

### Simulation

Sur la base du modèle de bruit précédent, nous avons créé un simulateur in silico de piles d'images de microscopie confocale (voir Figure 5.5). Nous avons d'abord pris les masques binaires du signal (fibres) et du fond (voir Figure 5.5 à gauche) générés pour l'étude du bruit. Nous avons ensuite ajouté deux types différents de bruit simulé sur les structures de signal et de fond, respectivement, en fonction de la profondeur à partir de la surface de l'échantillon virtuel (voir Figure 5.5 au milieu). Enfin, les images de signal et de fond avec ajout de bruit ont été fusionnées pour produire des images de microscopie confocale simulées (voir Figure 5.5 à droite).

Dans cette étude, nous avons simulé un échantillon de cerveau d'une épaisseur de  $120\ \mu\text{m}$  (voir Figure 5.7, soit  $800 \times 800 \times 300$  voxels). Nous avons divisé l'échantillon en deux piles d'images se chevauchant (voir Figure 5.7a) et ajouté un bruit dépendant de la profondeur à la surface de l'échantillon en fonction des structures considérées (signal ou fond) et la nature de la pile (avant ou arrière). Dans ces piles simulées, la section colorée en rouge (voir Figure 5.7a) est respectivement à  $30\ \mu\text{m}$  et  $90\ \mu\text{m}$  de la surface de l'échantillon dans les piles d'images avant et arrière. Par conséquent, il semble relativement clair dans la pile avant (voir Figure 5.7d), mais plus flou dans la pile arrière (voir Figure 5.7e). Ces observations sont cohérentes avec les images réelles en microscopie confocale des fibres neuronales. Enfin, en faisant pivoter et translater ces piles virtuelles, nous pouvons créer des piles d'images avec des paramètres de transformation connus pour évaluer les performances et la précision de notre algorithme de recalage.

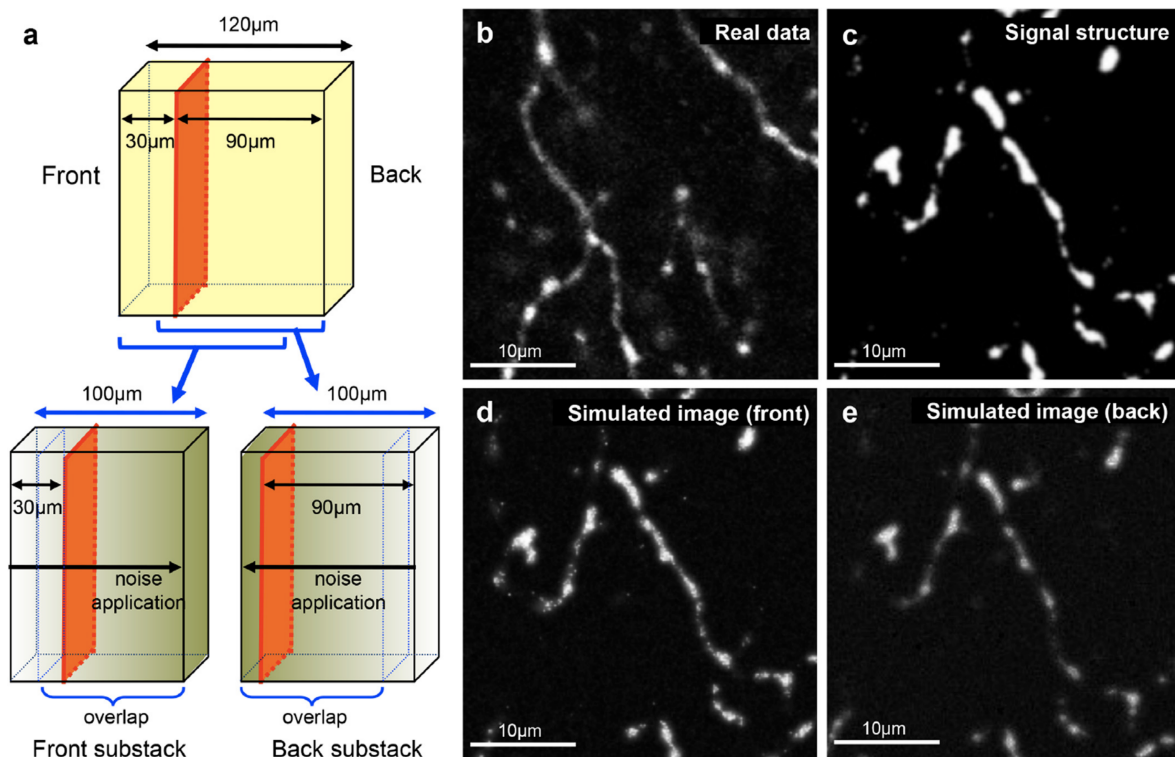


FIGURE 5.7 – Génération de piles d'images virtuelles à partir d'une seule pile d'images. (a) Une seule pile d'images (dans cet exemple, l'épaisseur est de 300 sections =  $120\ \mu\text{m}$ ) est divisée en deux sous-piles se chevauchant (avec une épaisseur de 250 sections =  $100\ \mu\text{m}$ ). La simulation de bruit est ensuite appliquée à la pile avant, de l'avant vers l'arrière, pour simuler l'imagerie du côté frontal, et de l'arrière à l'avant pour la pile arrière afin de simuler l'imagerie opposée. (b) Image réelle. (c) Masque binaire de la structure du signal. (d) Simulation in silico de la section d'image à  $30\ \mu\text{m}$  de la surface. (e) Même section à  $90\ \mu\text{m}$  de la surface. Notez que le signal apparaît plus sombre et plus flou dans (e) par rapport à (d), ce qui est cohérent avec la dégradation de l'image dans les piles d'images de microscopie confocale réelle. Image tirée de [MURTIN et collab. \[2018\]](#).

### 5.1.4 Validation de l'algorithme de recalage

À l'aide du simulateur, nous avons testé la qualité de notre algorithme de recalage. Nous avons fait pivoter la pile d'images virtuelle arrière de  $1^\circ$  autour de l'axe x,  $2^\circ$  autour de l'axe y et  $5^\circ$  autour de l'axe z, puis avons appliqué le simulateur de bruit et soumis les données à notre algorithme. La matrice de rotation finale calculée pour cet ensemble de données est présentée sous la forme d'angles d'Euler Rx, Ry et Rz (respectivement rotations autour des axes x, y et z) dans la Tableau 5.8b. Après une seule itération, nous obtenons  $-Rx = 1,2757^\circ$ ,  $-Ry = 2,0232^\circ$  et  $-Rz = 5,0010^\circ$ , qui sont très similaires aux opposés des angles introduits artificiellement dans nos données simulées. Le recalage est notamment très précis pour l'axe z (erreur de 0.019%) et l'axe y (erreur de 1.160%) mais de moins bonne qualité pour l'axe x (erreur de 27,566%). Le recalage peut être amélioré par une seconde itération : l'erreur de rotation autour de l'axe x est grandement améliorée (erreur de 0,428%).

b: Registration results after different number of iterations (Substack/overlap size are the same as above)								
Iter #	Euler angles:			Rotation error:			Total rot. error (%)	Total trans. error (voxels)
	Rx (°)	Ry (°)	Rz (°)	$\Delta Rx$ (%)	$\Delta Ry$ (%)	$\Delta Rz$ (%)		
1	-1.2757	-2.0232	-5.0010	27.566	1.160	0.019	27.590	1.898
2	-0.9957	-1.9853	-4.9998	0.428	0.734	0.004	0.850	1.292
3	-0.9914	-1.9908	-5.0043	0.855	0.461	0.085	0.975	1.243
4	-0.9902	-1.9865	-5.0015	0.976	0.674	0.030	1.186	1.221
5	-0.9927	-1.9888	-5.0004	0.733	0.560	-0.009	0.922	0.928

c: Registration results for different amount of overlap (Results after 2 iterations)								
Overlap (voxels)	Euler angles:			Rotation error:			Total rot. error (%)	Total trans. error (voxels)
	Rx (°)	Ry (°)	Rz (°)	$\Delta Rx$ (%)	$\Delta Ry$ (%)	$\Delta Rz$ (%)		
200	-0.9957	-1.9853	-4.9998	0.428	0.734	0.004	0.850	1.292
150	-1.0029	-1.9854	-4.9982	0.292	0.730	0.036	0.787	1.867
100	-1.0259	-1.9925	-5.0006	2.594	0.377	0.012	2.621	2.895
50	-1.0122	-2.0001	-5.0106	1.218	0.007	0.213	1.237	3.884

FIGURE 5.8 – Paramètres de rotation, translation et erreurs associées après le recalage des données simulées

Avec un nombre d'itérations plus grand, les erreurs de rotation et de translation s'amenuisent et deviennent rapidement inférieures à 1% pour les angles de rotation et à 1,3 voxels ( $0,26 \mu m$ ) pour les translations. En pratique, 2 itérations semblent constituer un bon compromis entre précision et temps de calcul. On peut cependant noter dans le Tableau 5.8b que l'erreur de rotation après plusieurs itérations devient très petite autour de l'axe z, mais reste un peu plus grande autour des axes x et y. La meilleure précision du recalage autour de l'axe z par rapport à l'axe x et y peut être expliquée par la taille des sections dans la pile d'images. En effet, les sections x-y sont beaucoup plus grandes (800 x 800 pixels) que les tranches x-z et y-z (800 x 200 pixels), ce qui conduit à un plus grand nombre de descripteurs SIFT correspondants et donc une plus grande précision pour effectuer le recalage.

Les performances de recalage peuvent également être examinées à l'aide de la courbe de correspondance dans le chevauchement au cours des itérations, qui indique l'évolution du nombre de descripteurs SIFT correspondants entre la dernière section de la pile avant et chaque section de la pile arrière. Après la détection du chevauchement (itération zéro), la courbe correspondante apparaît très large avec un petit nombre de correspondances (ligne bleue sur la Fig. 5.9). En effet, les piles avant et arrière ne sont pas encore recalées et la similitude entre elles est encore relativement faible. Au contraire, la courbe de correspondance après la première itération de recalage est beaucoup plus fine et nette, et le nombre de correspondances est trois fois plus élevé, traduisant une similitude plus grande et donc l'efficacité du recalage. Les courbes de correspondance après la deuxième itération sont essentiellement les mêmes, sans amélioration supplémentaire.

Enfin, étant donné que la taille de la pile d'images est susceptible d'affecter la qualité du recalage et que la taille des images des sections x-z et y-z est déterminée par la taille du chevauchement, nous avons également étudié son effet. Lorsque nous avons réduit le chevauchement en prenant moins de sections des piles avant et arrière, l'erreur de recalage a augmenté (voir Tableau 5.8c). Si la taille de chevauchement était trop petite (par exemple, 50 voxels), l'algorithme avait du mal à trouver une rotation autour de x et y avec les paramètres par défaut. Ces résultats montrent

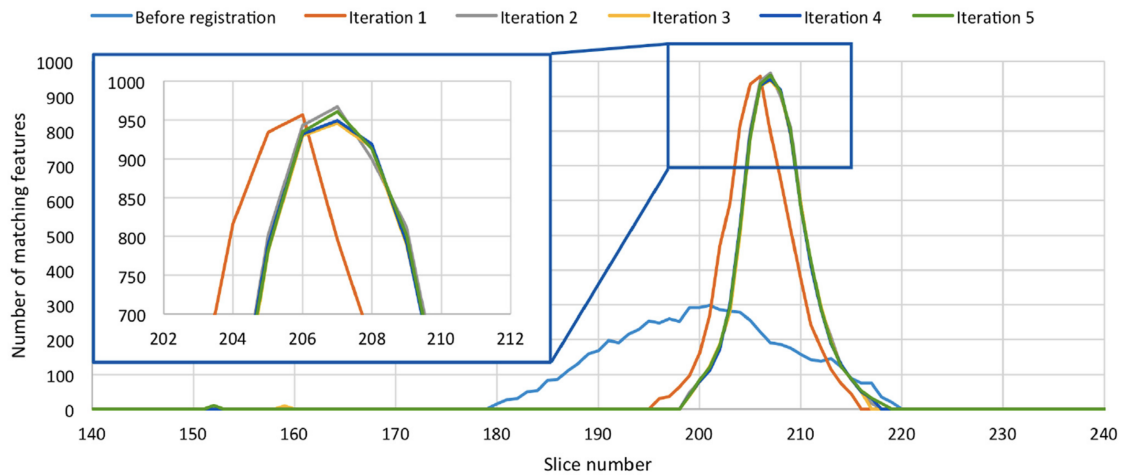


FIGURE 5.9 – Recalage des données simulées. Superposition de la courbe de correspondance pour zéro à cinq itérations. L'encadré correspond au zoom autour du pic pour mieux visualiser les lignes qui se chevauchent. Image tirée de [MURTIN et collab. \[2018\]](#).

que plusieurs itérations et une taille de chevauchement suffisante sont deux points importants pour un recalage de précision dans le cadre de cette application.

Bien que la microscopie confocale soit utilisée dans de nombreux laboratoires pour visualiser une grande variété d'échantillons, son problème de limitation de pénétration rend difficile l'étude des échantillons épais. Une solution alternative prometteuse pour obtenir une pile d'images haute résolution épaisse consiste à assembler plusieurs piles d'images qui sont prises des deux côtés de l'échantillon. Cette solution alternative soulève le problème de recalage et de fusion des piles d'images se chevauchant partiellement. Dans ce travail, nous avons proposé une méthode efficace basée sur une combinaison itérative de descripteurs SIFT 2D. L'algorithme n'est pas limité au cas du suivi de neurones; il peut être utilisé sur une variété de différents ensembles de données qui nécessitent un recalage précis.

Une validation quantitative de la méthode proposée est réalisée à l'aide de données issues d'un simulateur numérique spécialement créé pour cette étude afin de simuler le bruit en microscopie confocale. Étant donné l'énorme littérature et les nombreuses bibliothèques et logiciels consacrés au recalage d'images, d'autres programmes pourraient en principe également résoudre le problème de recalage illustré ici sur le cerveau de mouche. Cependant, chaque jeu d'images possède diverses caractéristiques (du fait de géométries d'acquisition différentes) qui affectent le recalage, et chaque méthode de recalage doit être correctement paramétrée pour chaque jeu d'images afin de permettre une comparaison juste. Une comparaison quantitative avec toutes les solutions de recalage et une recherche exhaustive dans tous les espaces de paramètres de chacune de ces solutions constitueraient un jalon important. Un travail aussi exhaustif a récemment été proposé pour le suivi de particules [CHENOARD et collab. \[2014\]](#). Pour atteindre un objectif similaire en ce qui concerne le recalage d'images 3D en microscopie confocale pour des échantillons épais, des jeux d'images annotées avec un recalage manuel pour produire une vérité terrain seraient nécessaires. L'annotation et le recalage manuel de tels jeux de données seraient très difficiles et prendraient beaucoup de temps. Le simulateur proposé dans ce travail ouvre donc la voie vers la comparaison quantitative de différentes méthodes de recalage d'images 3D acquises en microscopie confocale.

## 5.2 Simulation pour la validation d'un algorithme de déconvolution : contribution thèse M. Giacalone

### 5.2.1 Contexte biomédical

Le contexte applicatif reprend celui de la Section 4.2 sur l'accident vasculaire cérébral, son observation et suivi en IRM de perfusion et la problématique de déconvolution associée à ces données. L'idée de la présente étude est d'aller un cran plus loin dans la validation de l'algorithme de déconvolution, notamment par un nouvel outil de simulation afin d'offrir des garanties robustes et chiffrées.

Dans la littérature, trois approches de simulation se distinguent et sont envisageables pour la simulation d'IRM de perfusion. La première approche consiste à simuler le processus d'acquisition complet en utilisant les équations de Bloch comme dans [BENOIT-CATTIN et collab. \[2005\]](#); [JOCHIMSEN et VON MENGERSHAUSEN \[2004\]](#). Ce type d'approche est très complexe et, à notre connaissance, aucune séquence dynamique d'IRM de perfusion n'a encore été simulée ainsi. La seconde approche consiste tout simplement à utiliser une banque de signaux réels mesurés dans différentes régions d'intérêt, permettant la simulation d'images très réalistes. Par exemple, pour l'optimisation des protocoles d'acquisition scanner, [VAN DEN BOOM et collab. \[2014\]](#) ont proposé un simulateur numérique d'images 4D scanner en perfusion utilisant une telle approche. Cependant, dans notre cas, cette approche ne permettrait pas d'accéder aux valeurs de référence pour les réponses impulsionnelles, et rendrait donc impossible une évaluation quantitative de la qualité des cartes de paramètres hémodynamiques après déconvolution. La dernière approche consiste à générer directement les courbes de concentration en agent de contraste par convolution entre une fonction d'entrée artérielle et une réponse impulsionnelle simulées. Cette méthode donne accès aux valeurs de référence désirées pour une évaluation quantitative et est donc actuellement la méthode de simulation la plus répandue pour la validation d'algorithmes de déconvolution en IRM de perfusion.

Un des enjeux majeurs des outils de simulation pour la validation d'algorithmes de déconvolution est d'injecter un niveau de réalisme suffisant dans les simulations numériques pour s'assurer qu'il n'y ait pas d'écart trop important entre les performances relatives des algorithmes de déconvolution pouvant être mesurées sur données simulées et celles obtenues sur données réelles. A l'heure actuelle, les simulateurs existants pour l'IRM de perfusion ont été développés essentiellement pour des algorithmes de déconvolution travaillant de façon indépendante sur chaque voxel de l'image à déconvoluer, introduisant uniquement des informations a priori sur la dimension temporelle des solutions post-déconvolution. Ainsi, ces simulateurs n'ont jamais réellement cherché à introduire un réalisme spatio-temporel et se sont focalisés sur le réalisme temporel de chaque signal indépendamment.

Le simulateur numérique le plus abouti a été proposé par Kudo et al. [KUDO et collab. \[2013\]](#) pour l'étude de la précision et de la fiabilité des logiciels d'analyse d'IRM de perfusion. Leur fantôme numérique couvre une très large gamme de valeurs de paramètres hémodynamiques, et est précieux pour l'évaluation des performances d'algorithmes de déconvolution introduisant uniquement des informations a priori sur la dimension temporelle des solutions post-déconvolution [ANDERSEN et collab. \[2002\]](#); [CALAMANTE et collab. \[2003\]](#); [GALL et collab. \[2010\]](#); [GRÜNER et TAXT \[2006\]](#); [LIU et collab. \[1999\]](#); [MEHNDIRATTA et collab. \[2013\]](#); [MOURIDSEN et collab. \[2006\]](#); [ØSTERGAARD et collab. \[1996\]](#); [VONKEN et collab. \[1999\]](#); [WILLATS et collab. \[2006\]](#); [WU et collab. \[2003\]](#); [ZANDERIGO et collab. \[2009\]](#). Malheureusement, le fantôme numérique de Kudo et al. n'est pas adapté à l'évaluation de tous les types d'algorithmes de déconvolution. En effet, récemment, de nouveaux algorithmes ont été introduits et travaillent simultanément sur l'image à déconvoluer entière, introduisant des informations a priori sur les dimensions temporelles et spatiales des solutions post-déconvolution [FRINDEL et collab. \[2014\]](#); [HE et collab. \[2010\]](#); [SCHMID \[2011\]](#); [SCHMID et collab. \[2006\]](#). Afin de donner une idée des performances de tels algorithmes en terme de robustesse et de fiabilité, nous proposons un simulateur numérique générant des images réalistes sur le plan temporel mais également spatial. Ce travail a été présenté dans la publication [GIACALONE](#)



et collab. [2017] et dans les travaux de thèse de M. GIACALONE [2017].

## 5.2.2 Sources de variabilité en IRM de perfusion

Dans un premier temps, nous allons revenir sur différents facteurs clefs, ou sources de variabilité, qui peuvent affecter les performances mesurées des algorithmes de déconvolution avec a priori sur les dimensions spatiales et temporelles des solutions post-déconvolution, et qui nous a donc semblé important de prendre en compte dans notre nouvel outil de simulation.

### Topographie des tissus

Une première source de variabilité pouvant affecter les performances des algorithmes de déconvolution avec un a priori sur les dimensions spatiales sera la topographie relative des tissus partageant des propriétés hémodynamiques similaires et dont les signaux IRM associés seront par conséquent eux aussi similaires. Deux catégories principales de tissus sont distinguées dans le cerveau sain : la substance blanche et la substance grise. Ces deux substances ne présentent pas les mêmes besoins en terme d'apport sanguin et ont ainsi des différences de vulnérabilité à l'ischémie. En fonction de la coupe anatomique considérée, la topographie des tissus blancs/gris varie, avec une topographie beaucoup plus découpée sur les coupes hautes du cerveau que sur les coupes médianes. Ainsi, la superficie des zones de même classe tissulaire va varier en fonction de la coupe anatomique considérée. De plus, chez les patients victimes d'un AVC, les tissus atteints vont présenter des propriétés hémodynamiques qui vont se distinguer des valeurs hémodynamiques généralement observées chez un sujet sain.

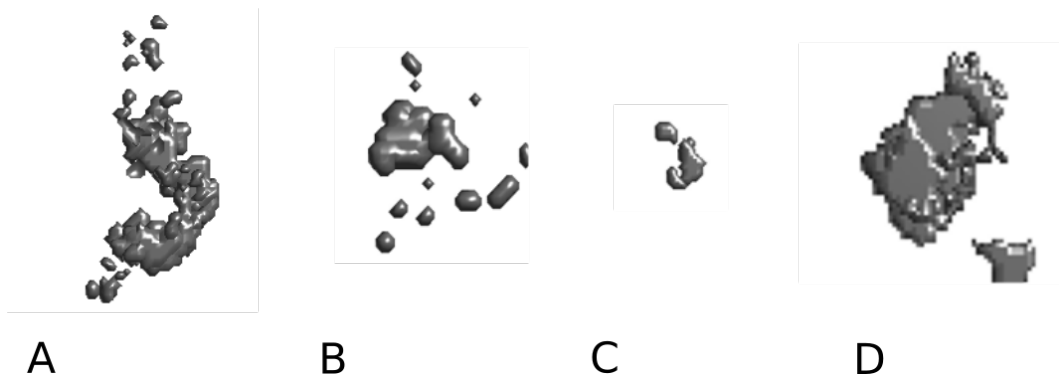


FIGURE 5.10 – Visualisation 3D des lésions des 4 groupes identifiés, respectivement en (A) des lésions plutôt grosses et fragmentées, en (B) des lésions plutôt moyennes et éclatées, en (C) des lésions plutôt petites et compactes et en (D) des lésions plutôt grosses et compactes. Ces lésions représentent les centroïdes de chaque groupe identifié. Image tirée de données personnelles.

Des études récentes FRINDEL et collab. [2015]; HERVÉ et collab. [2005]; OGATA et collab. [2011]; OLIVOT et collab. [2009]; RIVERS et collab. [2007] s'intéressant à la forme des lésions ischémiques ont mis en relief la grande variabilité de forme pouvant être observée dans les cohortes de patients. Les lésions ne présentent pas nécessairement une forme compacte mais peuvent avoir un aspect fragmenté. Afin de mieux apprécier les différents types de forme de lésion pouvant être observés dans une cohorte de patients, nous avons classifié les lésions ischémiques segmentées sur images en diffusion de la cohorte I-KNOW par une approche non supervisée en utilisant des descripteurs quantitatifs de forme. Les résultats obtenus ont donné lieu à la formation de 4 groupes de lésions :

- Le groupe 1 qui contient des lésions plutôt grosses et fragmentées (voir Figure 5.10-A)
- Le groupe 2 qui contient des lésions plutôt moyennes et éclatées (voir Figure 5.10-B)
- Le groupe 3 qui contient des lésions plutôt petites et compactes (voir Figure 5.10-C)
- Le groupe 4 qui contient des lésions plutôt grosses et compactes (voir Figure 5.10-D)

### Variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques

Une seconde source de variabilité pouvant affecter les performances des algorithmes de déconvolution avec un a priori sur les dimensions spatiales sera l'hétérogénéité des propriétés hémodynamiques dans les tissus d'une même classe (variabilité biologique au sein des tissus). Il existe très peu d'études donnant une quantification de cette variabilité dans la littérature, d'autant que la variabilité mesurée est amplifiée par le bruit dans les images et n'est pas uniquement imputable à la variabilité biologique au sein des tissus. Les données disponibles donnent généralement des informations sur les moyennes et écart-types des paramètres hémodynamiques et nous n'avons pas pu trouver d'études montrant les distributions (marginales ou surtout conjointes) des différents paramètres hémodynamiques. Également, la plupart des papiers donnent uniquement un résumé des résultats obtenus sur tous les patients de leur étude (valeur moyenne inter-patient et écart-type inter-patient) tandis que nous aimerions avoir une idée de la variabilité des paramètres hémodynamiques dans les tissus d'une même classe et donc d'un même patient. Nous avons combiné (voir tableau 5.1), sans considération de l'âge des patients ou de la méthode de mesure utilisée, les données de différents papiers trouvées dans les tissus sains pour les paramètres hémodynamiques Flux sanguin cérébral (CBF), Volume sanguin cérébral (CBV) et temps de transit moyen (MTT) [BJØRNERUD et EMBLEM \[2010\]](#); [BULTE et collab. \[2007\]](#); [CALAMANTE et collab. \[1999\]](#); [CHRISTEN et collab. \[2014\]](#); [GRANDIN et collab. \[2005\]](#); [LEENDERS et collab. \[1990\]](#); [LIN et collab. \[2001\]](#); [REMPPE et collab. \[1994\]](#); [SCHREIBER et collab. \[1998\]](#); [SROUR et collab. \[2011\]](#); [WIRESTAM et collab. \[2000\]](#); [XU et collab. \[2015\]](#). Ces mesures ont été illustrées dans la Section 4.2 à la Figure 4.9.

TABLEAU 5.1 – Compilation des valeurs trouvées dans la littérature pour les paramètres hémodynamiques CBF, CBV et MTT au sein de tissus sains de la substance grise (SG), de la substance blanche (SB) ou d'un mélange des deux (mixte). Dans le tableau,  $\overline{\sigma}_{inter}$  fait référence à la moyenne des écarts-types inter-patients trouvés dans la littérature tandis que  $\overline{\sigma}_{intra}$  fait référence à la moyenne des écarts-types intra-patients.

	CBF (mL/100g/min)			CBV (mL/100g)			MTT (s)		
	SG	SB	mixte	SG	SB	mixte	SG	SB	mixte
$N_{patients}$	362	354	40	314	240	83	112	112	21
Moyenne	67.1	26.5	48.6	4.1	2.2	4.3	3.9	4.2	5.0
$N_{patients}$	14	13	2	9	8	-	1	1	-
$\overline{\sigma}_{inter}$	16.2	8.2	15.5	1.7	0.6	-	0.9	0.9	-
$N_{patients}$	10	10	-	11	11	-	-	-	-
$\overline{\sigma}_{intra}$	9.0	6.0	-	2.1	1.3	-	-	-	-

### Estimation de la fonction d'entrée artérielle utilisée pour la déconvolution

Une troisième source de variabilité pouvant cette fois-ci affecter les performances de tout type d'algorithme de déconvolution sont les erreurs d'estimation sur la fonction d'entrée artérielle utilisée pour la déconvolution. En effet, les performances de la déconvolution vont dépendre de l'estimation correcte de la fonction d'entrée artérielle. Des erreurs d'estimation sur la fonction d'entrée artérielle vont se propager différemment en fonction de l'algorithme de déconvolution considéré et du type d'erreur commise. Il est donc important lors de la validation d'un algorithme de déconvolution d'étudier l'impact de telles erreurs sur les performances de celui-ci.

Dans la littérature, plusieurs études ont examiné les effets d'erreurs spécifiques d'estimation de la fonction d'entrée artérielle (ou AIF du terme anglais Arterial Input Function) sur la quantification en IRM de perfusion [CALAMANTE \[2013\]](#); [CALAMANTE et CONNELLY \[2007\]](#); [CALAMANTE et collab. \[2007\]](#); [JOCHIMSEN et collab. \[2007\]](#). Mais, à notre connaissance, aucune de ces études n'a fourni de modèle statistique des erreurs d'estimation. La méthode de sélection de l'AIF va nécessairement influencer sur le type d'erreurs d'estimation commises. Au cours des dernières années,

de nombreuses méthodes pour l'estimation de l'AIF ont été proposées CALAMANTE [2013], et en pratique, chaque méthode aura sa distribution de bruit propre. Pour illustration, nous avons demandé à un opérateur de sélectionner manuellement, à dix reprises, l'AIF sur l'image IRM d'un patient. Les résultats obtenus sont montrés à la figure 5.11. Sur cette étude pilote simple, nous pouvons voir que la variabilité obtenue n'est en rien négligeable. En effet, si les dix fonctions d'entrées artérielles sont modélisées par une fonction gamma, comme il est coutume de le faire dans la littérature, les paramètres obtenus (moyenne  $\pm$  écart-type) sont les suivants :  $y_{\max} = 0.0210 \pm 0.0039$ ,  $t_{\max} = 28.2 \pm 1.0$ ,  $d = 1.44 \pm 0.95$  et  $\alpha = 50.4 \pm 9.7$ , où  $y_{\max}$  et  $t_{\max}$  correspondent respectivement à la magnitude et à la position du maximum de la fonction d'entrée artérielle,  $d$  correspond au temps d'arrivée de l'agent de contraste et  $\alpha$  correspond à un paramètre contrôlant la forme de la fonction d'entrée artérielle. Ceci se traduit par des erreurs relatives importantes, de près de 19%, 4%, 66% et 19% pour la magnitude du maximum de l'AIF, la position du maximum de l'AIF, le temps d'arrivée de l'agent de contraste au niveau de l'AIF et le paramètre de forme de l'AIF.

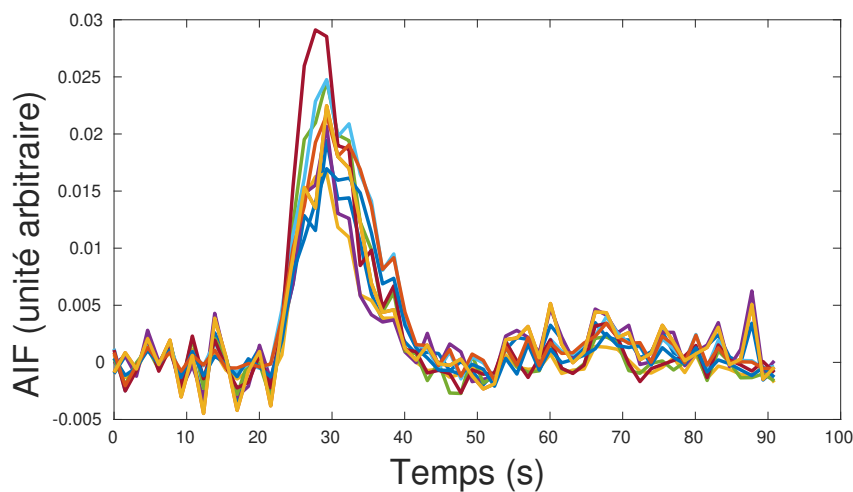


FIGURE 5.11 – Représentation des différentes fonctions d'entrées artérielles (AIF) obtenues après 10 estimations manuelles par un même opérateur pour un patient donné. Image tirée de données personnelles.

### Bruit de la chaîne d'acquisition de l'IRM de perfusion

Enfin, une quatrième source de variabilité pouvant affecter les performances de tout type d'algorithme de déconvolution est la distribution du bruit dans les images à déconvoluer. Les algorithmes de déconvolution visent tous nécessairement à obtenir une solution après déconvolution qui soit en accord avec les données mesurées. Pour ce faire, il est donc nécessaire de quantifier l'accord entre la solution et les données réelles. En pratique, cette mesure consiste simplement à mesurer l'écart quadratique entre les données réelles et la solution obtenue (terme d'attache aux données en norme L2). Chaque type de mesure est adapté à une statistique de bruit particulière. Par exemple, la norme L2 est adaptée pour un bruit gaussien de moyenne nulle, et un écart important du bruit à la gaussianité pourra affecter les performances des algorithmes de déconvolution utilisant une telle mesure pour leur terme d'attache aux données.

En pratique, lors de l'acquisition d'images IRM, les images sont recueillies dans le domaine fréquentiel et sont à valeurs complexes. Ces images sont ensuite reconstruites par transformée de Fourier inverse dans le domaine spatial. Puis, les modules des images complexes dans le domaine spatial sont calculés pour obtenir les images d'IRM finales. Enfin, l'image de concentration en agent de contraste est calculée à partir de l'image d'IRM par transformation logarithmique. En IRM, les parties réelles et imaginaires des images complexes acquises dans le domaine fréquentiel sont toutes deux corrompues par un bruit qui peut être considéré comme additif, stationnaire, indépendant et gaussien de moyenne nulle. La transformée de Fourier inverse étant une

transformation linéaire, le bruit au niveau des parties réelles et imaginaires de l'image dans le domaine spatial peut ainsi, lui aussi, être modélisé par un bruit additif gaussien de moyenne nulle et d'écart-type constant. Cependant, lorsque le module de l'image complexe dans le domaine spatial est calculé et que seule l'image module est conservée pour l'IRM de perfusion, la statistique du bruit ne suit alors plus une distribution gaussienne car le calcul du module n'est pas une opération linéaire. Comme montré dans [GUDBJARTSSON et PATZ \[1995\]](#), le signal IRM en un voxel peut alors être modélisé comme la réalisation d'une variable aléatoire ricienne. En fin de chaîne, la transformation logarithmique non-linéaire des signaux IRM change de nouveau la distribution du bruit, et en pratique, les courbes de concentration tissulaire obtenues à partir de l'IRM de perfusion sont donc corrompues par un bruit log-ricien.

La distribution ricienne a beaucoup été étudiée dans la littérature et il a été montré que le bruit ricien en IRM peut donc être approximé par du bruit gaussien stationnaire dès un rapport-signal-sur-bruit (RSB) de 9.5 dB [GUDBJARTSSON et PATZ \[1995\]](#). Par contre, l'espérance des données bruitées ne sera pas égale à la valeur réelle non-bruitée et comportera un biais qui sera d'autant plus important que le RSB sera faible. Etant donné que la valeur du signal IRM en perfusion varie au cours du temps avec le passage du bolus d'agent de contraste, le biais introduit par le bruit va lui aussi varier au cours du temps. D'un point de vue relatif, le biais sera le plus important au niveau du pic de concentration en agent de contraste. La Figure 5.12 montre l'évolution de la variation relative maximale du biais en fonction du RSB pour une gamme d'amplitudes réalistes de la chute au niveau du pic de concentration. Nous pouvons voir que la variation relative maximale du biais devient faible (< 2%) dès un RSB supérieur à 20 dB. Ainsi, il est donc possible, sans affecter le réalisme des simulations, d'approximer le bruit ricien des signaux IRM par du bruit additif gaussien stationnaire de moyenne nulle dans ce régime de bruit.

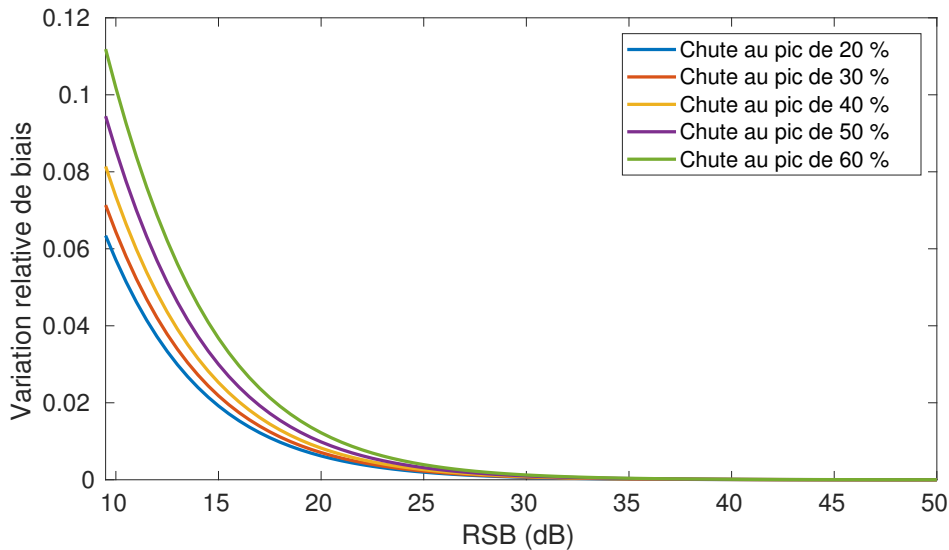


FIGURE 5.12 – Approximation en fonction du RSB de la variation relative du biais introduit par un bruit ricien sur le signal IRM de perfusion entre la valeur du biais introduit au niveau du signal avant l'arrivée du bolus d'agent de contraste et la valeur du biais introduit au niveau du pic du signal, lorsque la concentration en agent de contraste est à son maximum. Image tirée de [GIACALONE \[2017\]](#).

Enfin, afin de quantifier la déviation à la gaussianité du bruit dans les courbes de concentration en agent de contraste en fonction du RSB, nous avons étudié les valeurs du coefficient de dissymétrie (moment d'ordre 3) et du kurtosis (moment d'ordre 4) de la distribution de la concentration en agent de contraste. Le coefficient de dissymétrie et le kurtosis, qui correspondent respectivement à une mesure du degré d'asymétrie et de l'aplatissement de la densité de probabilité, sont tous deux égaux à zéro dans le cas d'une distribution gaussienne. Comme le montre la figure 5.13, le coefficient de dissymétrie et le kurtosis tendent vers zéro pour de grandes valeurs du RSB. Cette étude suggère que pour un RSB supérieur à 20 dB, le bruit log-ricien peut être approximé par un

bruit gaussien. Ainsi, il est donc possible, sans affecter le réalisme des simulations, d'approximer le bruit log-ricien des signaux de concentration par du bruit additif gaussien.

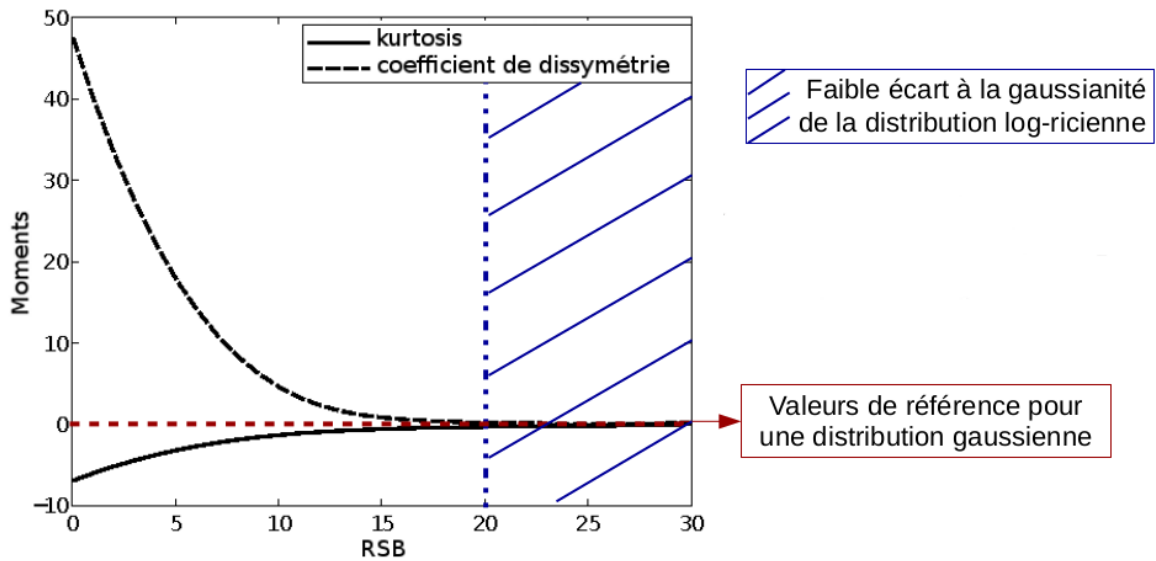


FIGURE 5.13 – Troisième et quatrième moments d'une variable aléatoire log-ricienne en fonction du rapport signal sur bruit en dB (RSB). Image tirée de données personnelles.

Cependant, pour les valeurs au pic de concentration en agent de contraste, SMITH et collab. [2003] rapporte un bruit non stationnaire pour les images en concentration avec un bruit plus important au niveau des pics de concentration. En pratique, il n'est donc pas raisonnable d'approximer le bruit log-ricien des signaux de concentration par du bruit additif gaussien stationnaire si l'on ne souhaite pas trop affecter le réalisme des simulations. Lors d'approche de simulation par convolution, il est donc préférable de "remonter" la chaîne d'acquisition jusqu'aux signaux IRM et d'ajouter le bruit à ce niveau.

### 5.2.3 Simulateur numérique

Nous venons de présenter différentes sources de variabilité susceptibles d'influencer les performances des algorithmes de déconvolution. À présent, nous allons décrire notre outil de simulation qui permet de prendre en compte toutes ces sources de variabilité et de les intégrer dans une chaîne de simulation automatisée (voir Figure 5.14). Cette chaîne de simulation s'organise en 3 étapes qui consistent en 1) la simulation de l'image des réponses impulsionnelles, 2) la simulation de la fonction d'entrée artérielle et 3) la simulation de l'image de concentration en agent de contraste. Nous détaillons ici ces trois étapes.

#### Étape 1 – Simulation de l'image des réponses impulsionnelles

Nous générons une image 2D+t (ou 3D+t) des réponses impulsionnelles à partir d'un masque de labels en 2D (ou 3D) représentant la distribution spatiale des différentes classes de tissus. Le masque de labels, que nous appellerons "modèle de forme", est une entrée du simulateur. Son choix est très important car il détermine le degré de réalisme de la simulation en terme du nombre de classes de tissus et de leur organisation spatiale.

Chaque voxel  $v$  dans le domaine spatial 2D (ou 3D) est associé à un signal 1D,  $f_v(t)$ , représentant la réponse impulsionnelle de ce voxel. Différents modèles pour la réponse impulsionnelle (modèle de micro-circulation) ont été proposés dans la littérature CALAMANTE et collab. [2003]; MEHNDIRATTA et collab. [2014]; ØSTERGAARD et collab. [1996]. Dans notre simulateur, le choix

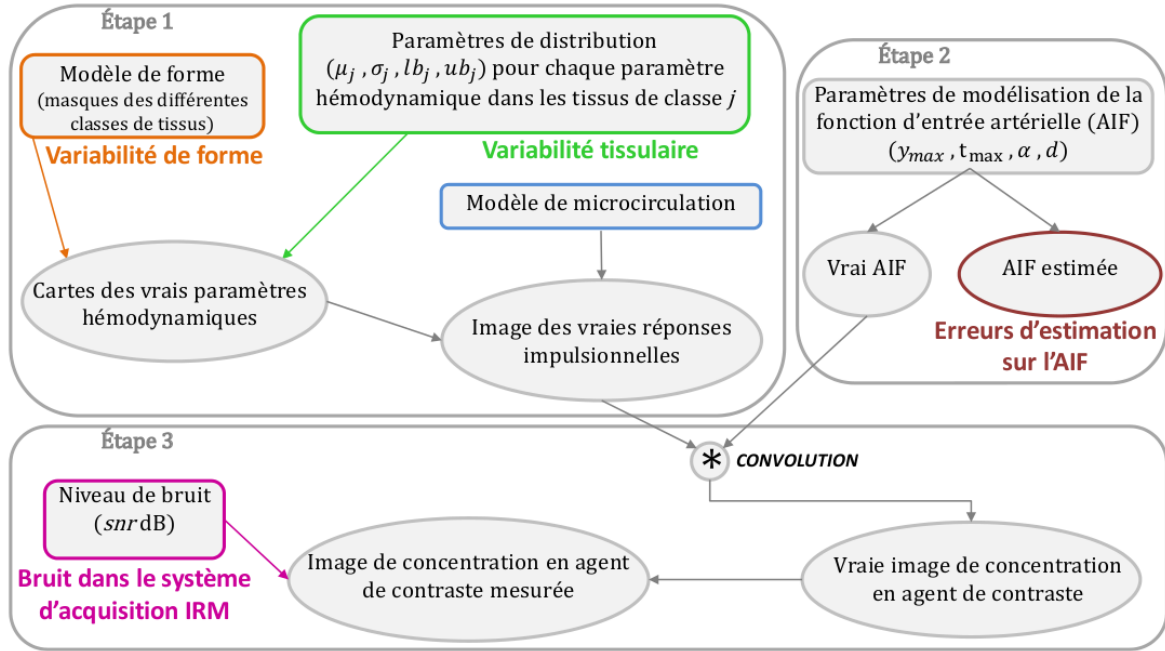


FIGURE 5.14 – Chaîne de simulation pour notre simulateur d'image de concentration en IRM de perfusion. Image tirée de GIACALONE [2017].

entre un modèle de micro-circulation de type porte, triangulaire, ou mono-exponentiel du premier ordre est proposé :

$$[f_v(t)]_{\text{porte}} = \begin{cases} 0 & \text{si } t - TMAX_v < 0 \\ CBF_v & \text{si } t - TMAX_v \leq MTT_v, \\ 0 & \text{si } t - TMAX_v > MTT_v \end{cases} \quad (5.2)$$

$$[f_v(t)]_{\text{triangulaire}} = \begin{cases} 0 & \text{si } t - TMAX_v < 0 \\ CBF_v \cdot \left(1 - \frac{t - TMAX_v}{2 \cdot MTT_v}\right) & \text{si } t - TMAX_v \leq 2 \cdot MTT_v, \\ 0 & \text{si } t - TMAX_v > 2 \cdot MTT_v \end{cases} \quad (5.3)$$

$$[f_v(t)]_{\text{exponentiel}} = \begin{cases} 0 & \text{si } t - TMAX_v < 0 \\ CBF_v \cdot \exp\left(-\frac{t - TMAX_v}{MTT_v}\right) & \text{si } t - TMAX_v \geq 0 \end{cases} \quad (5.4)$$

Le modèle exponentiel est basé sur un modèle simple de la micro-circulation où le lit vasculaire est un unique compartiment bien mélangé duquel l'agent de contraste va s'écouler à un taux proportionnel à la concentration en agent de contraste. Le modèle porte, quant à lui, est basé sur un modèle où tous les capillaires sont organisés en parallèle avec des longueurs et temps de transit moyens égaux et où l'agent de contraste va rester intégralement dans les capillaires durant ce temps de transit moyen avant de s'écouler instantanément. Ce modèle est peu réaliste et a été introduit dans la littérature dans le but de tester la robustesse de techniques de déconvolution car il représente une forme extrême pour la réponse impulsionnelle. Le modèle triangulaire quant à lui est simplement une forme intermédiaire entre les deux autres modèles. La Figure 5.15 illustre les formes des réponses impulsionnelles obtenues avec ces trois modèles.

Les valeurs des paramètres hémodynamiques  $CBF_v$ ,  $MTT_v$  et  $TMAX_v$  sont tirés aléatoirement selon une distribution spécifique à la classe des tissus associés par le modèle de forme au voxel  $v$ . Dans notre simulateur, nous modélisons indépendamment les distributions du CBF, du MTT et du TMAX pour chaque classe de tissus par des gaussiennes tronquées. Nous avons donc besoin de quatre paramètres pour chaque paramètre hémodynamique : la moyenne  $\mu$ , l'écart-type  $\sigma$ , la

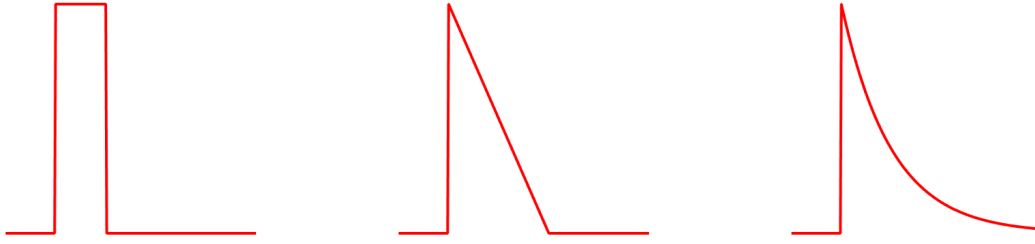


FIGURE 5.15 – Formes des réponses impulsionnelles obtenues en fonction du modèle de micro-circulation. De gauche à droite : le modèle porte, le modèle triangulaire et le modèle exponentiel.

borne inférieure  $lb$  et la borne supérieure  $ub$  (voir Figure 5.16). Les valeurs de ces paramètres ( $\mu, \sigma, lb, ub$ ) pour CBF, MTT et TMAX – et ce pour chaque classe tissulaire – sont des entrées du simulateur et déterminent le niveau de variabilité tissulaire intra-classe et le niveau de séparabilité inter-classe.

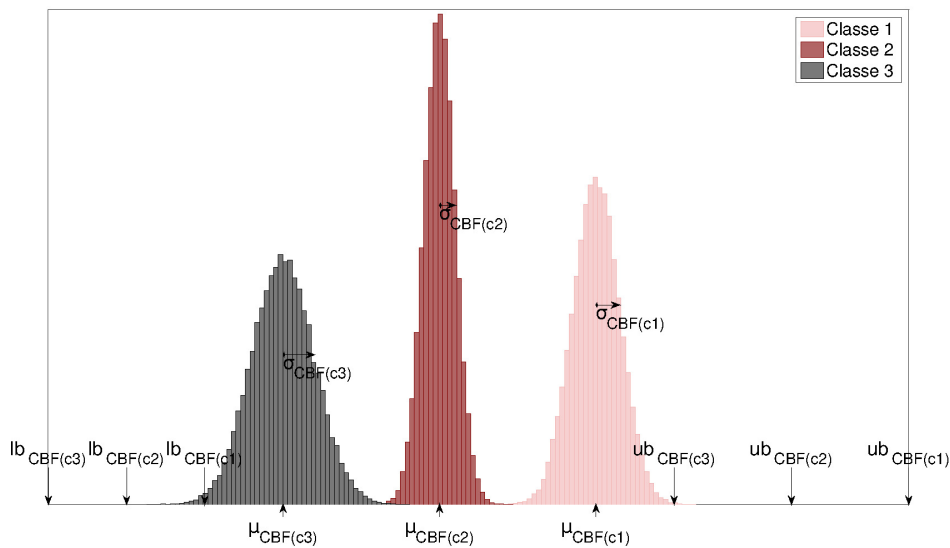


FIGURE 5.16 – Illustration, dans le cas où 3 classes de tissus sont présentes, des 12 ( $4 \times 3$ ) paramètres nécessaires à décrire la distribution d'un paramètre hémodynamique (ici le CBF). Image tirée de [GIACALONE \[2017\]](#).

## Étape 2 – Simulation de la fonction d'entrée artérielle

Une fonction d'entrée artérielle globale  $C_a(t)$  est générée.  $C_a(t)$  est modélisée par une fonction de forme loi-gamma, exprimée en utilisant la formulation simplifiée proposée par Madsen [MADSEN \[1992\]](#) :

$$C_a(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } t \leq d \\ y_{\max} \cdot \left(\frac{t-d}{t_{\max}}\right)^\alpha \cdot \exp\left(\alpha\left(1 - \frac{t-d}{t_{\max}}\right)\right) & \text{si } t > d \end{cases} \quad (5.5)$$

où  $y_{\max}$  et  $t_{\max}$  correspondent respectivement à la magnitude et à la position du maximum de la fonction d'entrée artérielle,  $d$  est le temps d'arrivée de l'agent de contraste et  $\alpha$  correspond au paramètre de forme de la fonction d'entrée artérielle. Les paramètres ( $y_{\max}, t_{\max}, d, \alpha$ ) sont des entrées du simulateur.

Également, une version bruitée de la fonction d'entrée artérielle est générée afin de permettre l'évaluation de l'impact des erreurs d'estimation de celle-ci sur les performances des algorithmes de déconvolution. [MEIJS et collab. \[2015\]](#) ont récemment proposé un modèle gaussien bivarié sur

$y_{\max}$  et  $t_{\max}$  pour décrire la variabilité inter-patient des fonctions d'entrées artérielles. De façon similaire au travail de CALAMANTE et CONNELLY [2007], nous proposons ici de modéliser les erreurs d'estimation de la fonction d'entrée artérielle comme des perturbations sur le  $y_{\max}$  et le  $t_{\max}$ . Nous échantillons les valeurs bruitées de  $y_{\max}$  et  $t_{\max}$  de façon uniforme au sein de l'ellipse de confiance à 95% du modèle proposé par MEIJS et collab. [2015], remise à l'échelle et centrée autour de nos valeurs de  $y_{\max}$  et  $t_{\max}$ . Ces valeurs correspondent à une borne supérieure pour les erreurs d'estimation (intra-patient) des fonctions d'entrées artérielles. L'effet du bruitage des paramètres  $y_{\max}$  et  $t_{\max}$  sont montrés à la Figure 5.17.

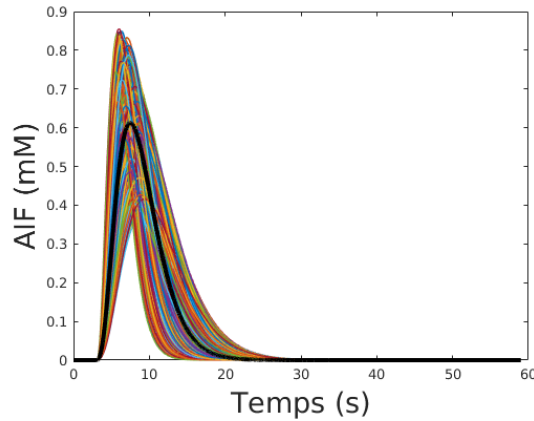


FIGURE 5.17 – Illustration du modèle de bruit pour l'AIF proposé dans notre simulateur. Les courbes en couleur représentent 100 AIF bruitées, la courbe noire l'AIF non bruitée. Image tirée de GIACALONE [2017].

### Étape 3 – Simulation de l'image de concentration en agent de contraste

Chaque courbe de concentration en agent de contraste non-bruitée  $C_v$  est simulée en convoluant la fonction d'entrée artérielle  $C_a$  produite à l'étape 2 avec la réponse impulsionnelle  $f_v$  produite à l'étape 1. Pour la convolution, la méthode des trapèzes est utilisée pour le calcul numérique de l'intégrale dans la convolution et, afin de réduire les artefacts dus à la discrétisation des données,  $C_a$  et  $f_v$  sont échantillonnés avec une période d'échantillonnage dix fois plus rapide que  $\Delta_t$ , la résolution temporelle cible de  $C_v$ . Les signaux sont ensuite sous-échantillonnés pour obtenir la résolution temporelle  $\Delta_t$ . Enfin, un bruit réaliste est ajouté à l'image de concentration en agent de contraste non-bruitée. Pour cela, la procédure proposée par SMITH et collab. [2003] est suivie. Chaque courbe de concentration en agent de contraste non-bruitée  $C_v$  est transformée dans le domaine en intensité du signal IRM donnant  $S_v(t) = S_0 \exp(-r_2 \cdot TE \cdot C_v(t))$ , où  $S_0$  est la valeur en intensité au repos avant l'arrivée de l'agent de contraste (unité arbitraire),  $TE$  est le temps d'écho (en seconde) et  $r_2$  est le coefficient de relaxation transverse. Le paramètre  $r_2$  est déterminé de sorte à ce que la courbe de concentration en agent de contraste moyenne dans le cerveau produise une chute de  $v\%$  au niveau du pic du signal dans le domaine en intensité. Un bruit gaussien de moyenne nulle et d'écart-type  $\sigma_{\mathcal{N}}$  est ensuite ajouté aux signaux en intensité non-bruités afin de simuler le bruit dans la chaîne d'acquisition IRM. La valeur utilisée pour l'écart-type  $\sigma_{\mathcal{N}}$  est calculée de sorte à obtenir un rapport signal sur bruit de  $snr$ , où le RSB est défini en décibel par  $20 \log_{10}(S_0/\sigma_{\mathcal{N}})$ . L'image en concentration bruitée est enfin récupérée par transformation inverse  $[C_v(t)]_{\text{bruitée}} = -\frac{1}{r_2 \cdot TE} \ln\left(\frac{[S_v(t)]_{\text{bruitée}}}{S_0}\right)$ . Les paramètres  $(\Delta_t, T, S_0, TE, v, snr)$ , où  $T$  est la durée d'acquisition, sont des entrées du simulateur.



### 5.2.4 Plan d'expérience pour l'étude de robustesse

Nous souhaitons tester la robustesse de l'algorithme de déconvolution avec régularisation spatio-temporelle de [FRINDEL et collab. \[2014\]](#) face à différentes sources de variabilité rencontrées en IRM de perfusion. Pour cela, l'impact de chaque source de variabilité sera évalué séparément, en travaillant sur un jeu de données simulé spécifiquement, où seule la source de variabilité à l'étude est "allumée" (c'est à dire que les valeurs qui lui sont associées varient entre les différents échantillons du jeu de données) alors que les autres sources de variabilité sont "éteintes" (c'est à dire que les valeurs qui leur sont associées sont égales pour tous les échantillons du jeu de données). Les différents jeux de données sont simulés via le simulateur numérique présenté dans la Section 5.2.3.

Afin de simuler la variabilité topographique des tissus, nous construisons – à partir des données cliniques réelles de la base de données I-KNOW – quatre modèles de formes 2D ( $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$ ) dont la répartition topographique des tissus couvre convenablement la variabilité observée (voir Figure 5.18). Ces quatre modèles de forme contiennent trois classes de tissus en plus des voxels de fond : la classe des tissus gris sains, celle des tissus blancs sains et celle de la zone de nécrose. La répartition topographique des tissus a été choisie de sorte à obtenir non seulement une répartition blanc/gris et une forme du cerveau correspondant à différents niveaux de coupes, mais aussi une forme 2D de la zone de nécrose représentative des types de forme 3D des lésions ischémiques en diffusion [FRINDEL et collab. \[2015\]](#).

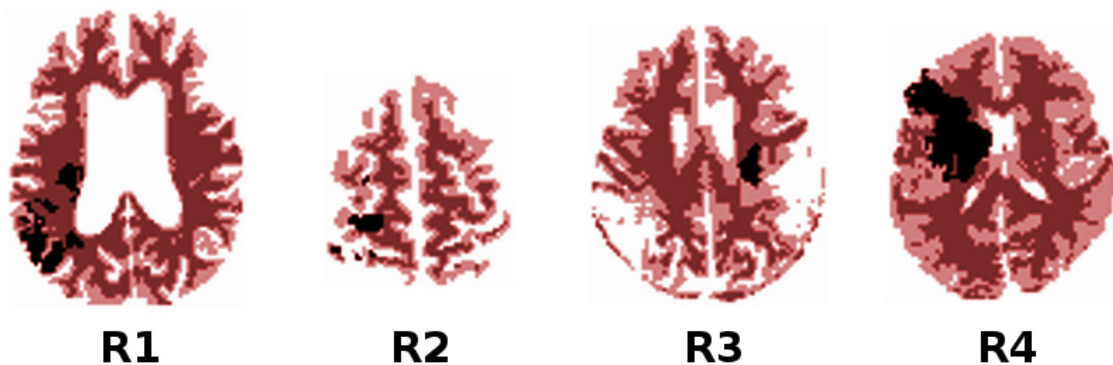


FIGURE 5.18 – Modèles de forme utilisés pour l'étude de robustesse. En rouge foncé, les tissus blancs sains; en rouge clair, le tissu gris sains; en noir, les tissus dans la zone de nécrose. Image tirée de [GIACALONE \[2017\]](#).

En combinant différentes sources d'information, nous avons décidé d'utiliser les paramètres d'entrée suivants pour simuler la variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques pour les tissus gris sains, les tissus blancs sains et les tissus de la zone de nécrose respectivement :  $\mu_{CBF} = (60, 25, 10)$ ,  $\sigma_{CBF} = (9, 2.1, 4.3)$ ,  $lb_{CBF} = (0, 0, 0)$  et  $ub_{CBF} = (200, 200, 200)$  mL/100g/min;  $\mu_{MTT} = (4, 4.8, 10)$ ,  $\sigma_{MTT} = (2.2, 3.2, 5)$ ,  $lb_{MTT} = (0, 0, 0)$  et  $ub_{MTT} = (25, 25, 25)$  s. Aucune variabilité sur le TMAX n'a pas été introduite et sa valeur a été fixée à zéro pour toutes les classes tissulaires. Pour les voxels de fond, nous simulons simplement des courbes de concentration en agent de contraste nulles ( $C_v(t) = 0$ ) pour tout temps  $t$ .

Afin de simuler le bruit dans le système d'acquisition IRM, nous utilisons un niveau de bruit de  $snr = 40$  dB correspondant au rapport signal sur bruit pouvant être estimé sur les images de perfusion de la base de données I-KNOW. Les paramètres pour la valeur de référence du signal IRM en perfusion  $S_0 = 200$  u.a., le temps d'écho  $TE=50$  ms ainsi que le niveau de la chute au pic de concentration  $v = 40\%$  ont été choisis d'après les travaux de [KUDO et collab. \[2013\]](#). Enfin, nous utilisons ici un modèle mono-exponentiel pour la micro-circulation et, basé sur l'information pouvant être trouvée dans [ØSTERGAARD et collab. \[1996\]](#); [XU et collab. \[2015\]](#), nous avons décidé de fixer les autres paramètres de simulation aux valeurs suivantes :  $y_{max}=0.6124$  mM,  $t_{max}=4.5$  s,  $d=3$  s,  $\alpha=3$ ,  $\Delta_T=1$  s,  $T=56$  s.

Les performances de l'algorithme de déconvolution seront évaluées en utilisant deux critères de qualité, l'erreur absolue moyenne sur le flux cérébral sanguin ( $\text{MAE}_{\text{CBF}}$ ) et la racine carrée de l'erreur quadratique moyenne sur la réponse impulsionnelle dans son intégralité ( $\text{RMSE}_f$ ). Du point de vu de l'interprétation de ces deux critères de qualité, plus leur valeur est petite et meilleure est la qualité de l'image déconvoluée. Calculé sur tous les voxels du cerveau, le  $\text{MAE}_{\text{CBF}}$  compare la carte du flux cérébral sanguin estimée après déconvolution ( $\widehat{\text{CBF}}$ ) avec la carte du vrai flux cérébral sanguin ( $\text{CBF}$ ) :

$$\text{MAE}_{\text{CBF}} = \frac{1}{N_v} \sum_{v \in \text{cerveau}} |\widehat{\text{CBF}}_v - \text{CBF}_v|. \quad (5.6)$$

Le  $\text{RMSE}_f$ , contrairement au  $\text{MAE}_{\text{CBF}}$ , est un critère de qualité global et compare l'image de l'intégralité des réponses impulsionnelles obtenues après déconvolution ( $\widehat{f}$ ) avec la vraie image des réponses impulsionnelles ( $f$ ) :

$$\text{RMSE}_f = \sqrt{\frac{1}{N_t N_v} \sum_{v \in \text{cerveau}} \sum_{i=1}^{N_t} (\widehat{f}_v(t_i) - f_v(t_i))^2}. \quad (5.7)$$

Afin de faciliter l'interprétation des critères de qualité  $\text{MAE}_{\text{CBF}}$  et  $\text{RMSE}_f$ , nous normalisons ces critères par la valeur moyenne du flux cérébral sanguin dans les tissus gris sains (ici  $\mu_{\text{CBF}_{\text{sain+gris}}} = 60$  mL/100g/min) pour obtenir respectivement les critères normalisés  $\text{nMAE}$  et  $\text{nRMSE}$ .

Dans un premier temps, nous simulons six images de concentration en agent de contraste pour chaque modèle de forme  $R_i$  et déconvoluons ces images (avec la vraie fonction d'entrée artérielle) pour une très large gamme de jeux de paramètres de régularisation  $\Lambda = (\lambda_t, \lambda_s)$ . Le jeu optimum pour chaque modèle de forme  $R_i$ ,  $\Lambda_{R_i}$ , est défini comme le jeu minimisant le  $\text{MAE}_{\text{CBF}}$  moyen sur les six images déconvoluées pour la suite de l'étude.

Afin d'étudier la robustesse de l'algorithme de déconvolution de [FRINDEL et collab. \[2014\]](#), et étant donné que l'utilisation d'une régularisation uniquement temporelle fait encore lieu de référence en clinique pour la régularisation du problème de déconvolution dans l'IRM de perfusion, nous comparerons les performances de l'algorithme de déconvolution de [FRINDEL et collab. \[2014\]](#) (ST), avec l'algorithme de [CALAMANTE et collab. \[2003\]](#) (T). L'algorithme de déconvolution (ST) sera considéré comme robuste à une source de variabilité si ses performances, telles que mesurées par les critères de qualité  $\text{nMAE}$  et  $\text{nRMSE}$ , sont meilleures (ou au pire égales) aux performances de l'algorithme (T). Afin de procéder à une comparaison des performances, nous utiliserons un test de Student apparié, l'hypothèse nulle étant que la vraie différence moyenne de performance entre les deux algorithmes est nulle.

### Robustesse à la variabilité topographique des tissus

Le Tableau 5.2 montre les paramètres de régularisation qui ont été sélectionnés pour les différents modèles de forme. Les performances comparatives des algorithmes de [FRINDEL et collab. \[2014\]](#) et de [CALAMANTE et collab. \[2003\]](#) sont données dans le Tableau 5.3. Les performances moyennes dans le contexte de régularisation spatio-temporelle (8.34% pour le  $\text{nMAE}$  et 6.18% pour le  $\text{nRMSE}$ , tout modèle de forme confondu) sont systématiquement meilleures que dans le contexte de régularisation temporelle simple (10.13% pour le  $\text{nMAE}$  et 9.25% pour le  $\text{nRMSE}$ , tout modèle de forme confondu). De plus, pour chaque modèle de forme, le pire résultat de déconvolution obtenu avec (ST) (lorsque le jeu de paramètres de régularisation utilisé n'est pas parfaitement optimum) s'avère être de meilleure qualité que le résultat de déconvolution optimum obtenu avec (T). Ceci démontre la robustesse de l'algorithme de déconvolution lorsque confronté à une variabilité de forme représentative de la diversité pouvant être observée dans une cohorte de patients.

### Robustesse à la variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques

Le Tableau 5.4 montre les performances de l'algorithme de déconvolution lorsque la variabilité tissulaire est "allumée". Les performances moyennes dans le contexte de régularisation spatio-

TABLEAU 5.2 – Jeu de paramètres de régularisation optimum  $\Lambda_{R_i} = (\lambda_t, \lambda_s)$  sélectionné pour le modèle de forme  $R_i$  dans un contexte de régularisation spatio-temporelle (ST) et dans un contexte de régularisation temporelle simple (T) de l'algorithme de déconvolution de FRINDEL et collab. [2014].

	$\Lambda_{R_1}$	$\Lambda_{R_2}$	$\Lambda_{R_3}$	$\Lambda_{R_4}$
(ST)	$(3.65, 0.422) \times 10^{-2}$	$(3.65, 0.649) \times 10^{-2}$	$(3.16, 0.750) \times 10^{-2}$	$(1.00, 0.0750) \times 10^{-2}$
(T)	$(7.50, 0) \times 10^{-3}$	$(5.62, 0) \times 10^{-3}$	$(4.87, 0) \times 10^{-3}$	$(7.50, 0) \times 10^{-3}$

TABLEAU 5.3 – Performances (Moyenne  $\pm$  Écart-type) de l'algorithme de déconvolution de FRINDEL et collab. [2014] pour la déconvolution, avec la vraie fonction d'entrée artérielle, de  $n=6$  images de concentration en agent de contraste simulées pour chaque modèle de forme  $R_i$ , lorsque le jeu de paramètres de régularisation utilisé est optimal ( $\Lambda_{R_i}$  pour images simulées avec  $R_i$ ), ou lorsque le jeu de paramètres de régularisation utilisé est sous-optimal ( $\Lambda_{R_j}$  pour images simulées avec  $R_i$ , avec  $j \neq i$ ). Pour chaque modèle de forme, le pire résultat obtenu dans le contexte de régularisation spatio-temporelle entre les quatre jeux de paramètres de régularisation est systématiquement de meilleure qualité que le meilleur résultat obtenu dans un contexte de régularisation temporelle simple. Ceci est illustré en gris pour le patient  $R_1$  et le critère de qualité nMAE.

Modèle de forme :		Jeu de paramètres utilisé pour la déconvolution :				
		$\Lambda_{R_1}$	$\Lambda_{R_2}$	$\Lambda_{R_3}$	$\Lambda_{R_4}$	
nMAE (%)	(ST)	$R_1$	7.68 $\pm$ 0.05	8.26 $\pm$ 0.08	<b>8.61<math>\pm</math>0.08</b>	7.99 $\pm$ 0.06
		$R_2$	9.48 $\pm$ 0.26	9.15 $\pm$ 0.31	9.28 $\pm$ 0.30	9.81 $\pm$ 0.30
		$R_3$	9.23 $\pm$ 0.17	8.41 $\pm$ 0.20	8.29 $\pm$ 0.20	9.20 $\pm$ 0.20
		$R_4$	9.23 $\pm$ 0.15	9.27 $\pm$ 0.13	8.99 $\pm$ 0.12	8.26 $\pm$ 0.04
	(T)	$R_1$	<b>9.25<math>\pm</math>0.12</b>	9.30 $\pm$ 0.11	9.34 $\pm$ 0.10	9.25 $\pm$ 0.12
		$R_2$	11.05 $\pm$ 0.27	10.96 $\pm$ 0.28	10.97 $\pm$ 0.27	11.05 $\pm$ 0.27
		$R_3$	10.54 $\pm$ 0.25	10.51 $\pm$ 0.25	10.48 $\pm$ 0.25	10.54 $\pm$ 0.25
		$R_4$	9.85 $\pm$ 0.12	9.92 $\pm$ 0.12	9.94 $\pm$ 0.12	9.85 $\pm$ 0.12
nRMSE (%)	(ST)	$R_1$	5.78 $\pm$ 0.02	6.14 $\pm$ 0.02	6.39 $\pm$ 0.02	5.19 $\pm$ 0.03
		$R_2$	6.83 $\pm$ 0.02	7.38 $\pm$ 0.02	7.64 $\pm$ 0.02	5.96 $\pm$ 0.04
		$R_3$	6.26 $\pm$ 0.04	6.75 $\pm$ 0.03	6.85 $\pm$ 0.04	5.55 $\pm$ 0.04
		$R_4$	5.12 $\pm$ 0.02	5.54 $\pm$ 0.02	5.80 $\pm$ 0.02	4.70 $\pm$ 0.02
	(T)	$R_1$	8.08 $\pm$ 0.05	8.89 $\pm$ 0.05	9.17 $\pm$ 0.05	8.08 $\pm$ 0.05
		$R_2$	9.33 $\pm$ 0.11	10.33 $\pm$ 0.15	10.90 $\pm$ 0.17	9.33 $\pm$ 0.11
		$R_3$	9.03 $\pm$ 0.03	9.94 $\pm$ 0.04	10.49 $\pm$ 0.04	9.03 $\pm$ 0.03
		$R_4$	8.12 $\pm$ 0.02	9.13 $\pm$ 0.03	9.44 $\pm$ 0.03	8.12 $\pm$ 0.02

temporelle (8.24% pour le nMAE et 6.19% pour le nRMSE, tout modèle de forme confondu) sont significativement meilleures que dans le contexte de régularisation temporelle simple (10.07% pour le nMAE et 8.98% pour le nRMSE, tout modèle de forme confondu). La variabilité des performances est du même ordre de grandeur dans les contextes de régularisation spatio-temporelle et temporelle simple (0.20% versus 0.19% pour le nMAE et 0.03% versus 0.07% pour le nRMSE, tout modèle de forme confondu).

Ceci démontre que, même lorsqu'une variabilité tissulaire est introduite et que les images s'éloignent du cas idéal d'une image continue par morceaux, il y a une valeur ajoutée au terme de régularisation spatiale. L'algorithme de déconvolution avec terme de régularisation spatio-temporelle est donc robuste à la variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques.

### Robustesse au bruit dans le système d'acquisition IRM

Le Tableau 5.5 montre les performances de l'algorithme de déconvolution lorsque la variabilité due au bruit dans le système d'acquisition IRM est "allumée".

Les performances moyennes dans le contexte de régularisation spatio-temporelle (8.34% pour

TABLEAU 5.4 – Quantification de l’impact de la variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques – Performances (Moyenne±Écart-type) de l’algorithme pour la déconvolution, avec la vraie fonction d’entrée artérielle, de n=30 images de concentration en agent de contraste simulées à partir de chaque modèle de forme  $R_i$ . Les images de concentration en agent de contraste sont simulées en générant une nouvelle réalisation des cartes de paramètres hémodynamiques à chaque fois, tout en conservant toutes les autres variables de simulation identiques. Code de pertinence statistique pour les tests de Student appariés : \*\*\* pour une p-value≤0.001, sinon \*\* pour une p-value≤0.01, sinon \* pour une p-value≤0.05, sinon • pour une p-value≤0.1, sinon † pour une p-value≤1.

Modèle de forme :	nMAE (%)			nRMSE (%)		
	(T)	(ST)	(T)-(ST)	(T)	(ST)	(T)-(ST)
R1	9.08±0.17	7.53±0.22	1.55±0.17***	7.70±0.07	5.77±0.03	1.92±0.06***
R2	11.07±0.24	9.07±0.24	2.00±0.16***	10.06±0.11	7.36±0.04	2.70±0.10***
R3	10.38±0.21	8.21±0.22	2.17±0.15***	10.27±0.06	6.85±0.03	3.42±0.06***
R4	9.76±0.15	8.17±0.13	1.59±0.13***	7.9±0.04	4.77±0.03	3.13±0.04***

TABLEAU 5.5 – Quantification de l’impact du bruit dans le système d’acquisition IRM – Performances (Moyenne±Écart-type) de l’algorithme pour la déconvolution, avec la vraie fonction d’entrée artérielle, de n=30 images de concentration en agent de contraste simulées à partir de chaque modèle de forme  $R_i$ . Les images de concentration en agent de contraste sont simulées en générant une nouvelle réalisation de bruit dans le système d’acquisition IRM à chaque fois, tout en conservant toutes les autres variables de simulation identiques. Code de pertinence statistique pour les tests de Student appariés : \*\*\* pour une p-value≤0.001, sinon \*\* pour une p-value≤0.01, sinon \* pour une p-value≤0.05, sinon • pour une p-value≤0.1, sinon † pour une p-value≤1.

Modèle de forme :	nMAE (%)			nRMSE (%)		
	(T)	(ST)	(T)-(ST)	(T)	(ST)	(T)-(ST)
R1	9.33±0.09	7.77±0.05	1.56±0.11***	7.59±0.04	5.81±0.01	1.78±0.04***
R2	11.17±0.14	9.56±0.06	1.61±0.14***	9.93±0.06	7.38±0.02	2.55±0.05***
R3	10.25±0.10	8.15±0.04	2.11±0.10***	10.34±0.03	6.83±0.01	3.52±0.03***
R4	9.29±0.09	7.88±0.06	1.41±0.10***	7.93±0.03	4.70±0.03	3.23±0.03***

le nMAE et 6.18% pour le nRMSE, tout modèle de forme confondu) sont significativement meilleures que dans le contexte de régularisation temporelle simple (10.01% pour le nMAE et 8.95% pour le nRMSE, tout modèle de forme confondu). La variabilité des performances est du même ordre de grandeur dans les contextes de régularisation spatio-temporelle et temporelle simple (0.05% versus 0.10% pour le nMAE et 0.02% versus 0.04% pour le nRMSE, tout modèle de forme confondu).

Ceci démontre que l’algorithme de déconvolution est robuste au bruit dans le système d’acquisition IRM à un niveau de bruit typique des données cliniques en AVC.

### Robustesse aux erreurs d’estimation sur la fonction d’entrée artérielle

Le Tableau 5.6 montre l’impact d’erreurs d’estimation de l’amplitude ( $y_{\max}$ ) et de la position ( $t_{\max}$ ) du maximum de la fonction d’entrée artérielle sur les performances de l’algorithme de déconvolution. L’impact d’erreurs d’estimation de l’amplitude ou de la position du maximum de la fonction d’entrée artérielle est illustré à la Figure 5.19.

L’impact d’erreurs d’estimation sur l’AIF est plus prononcé sur les performances de l’algorithme de déconvolution pour un contexte de régularisation spatio-temporelle que pour un contexte de régularisation temporelle simple. Ceci signifie que l’approche de régularisation spatio-temporelle est plus sensible aux erreurs sur l’AIF que l’approche de régularisation temporelle. Le gain à utiliser une régularisation spatiale reste cependant positif de façon significative lorsque l’on considère le nRMSE, tandis qu’il devient nul voire significativement négatif lorsque l’on considère le nMAE (ex. Tableau 5.6, modèle de forme  $R_3$ ). Les erreurs d’estimation sur la fonction d’entrée artérielle représentent le facteur limitant en terme de robustesse de l’algorithme de déconvolution avec ré-

TABLEAU 5.6 – Quantification de l'impact d'erreurs d'estimation sur l'AIF – Performances (Moyenne±Écart-type) de l'algorithme pour la déconvolution d'une image de concentration en agent de contraste simulée à partir de chaque modèle de forme  $R_i$  avec  $n=30$  différentes fonctions d'entrée artérielle bruitées, où des perturbations sont introduites sur  $y_{\max}$  et  $t_{\max}$ . Code de pertinence statistique pour les tests de Student appariés : \*\*\* pour une  $p$ -value $\leq 0.001$ , sinon \*\* pour une  $p$ -value $\leq 0.01$ , sinon \* pour une  $p$ -value $\leq 0.05$ , sinon • pour une  $p$ -value $\leq 0.1$ , sinon † pour une  $p$ -value $\leq 1$ .

Modèle de forme :	nMAE (%)			nRMSE (%)		
	(T)	(ST)	(T)-(ST)	(T)	(ST)	(T)-(ST)
R1	30.92±26.43	31.37±24.33	-0.45±3.72†	11.39±4.25	8.90±3.16	2.50±1.41***
R2	25.26±12.61	26.76±12.42	-1.51±3.10*	11.56±2.08	9.24±1.54	2.32±1.21***
R3	31.36±23.65	34.20±22.75	-2.84±3.26***	12.94±3.67	9.78±2.78	3.16±1.59***
R4	25.99±20.26	25.68±20.05	0.31±1.68†	10.72±3.29	8.17±3.04	2.54±0.90***

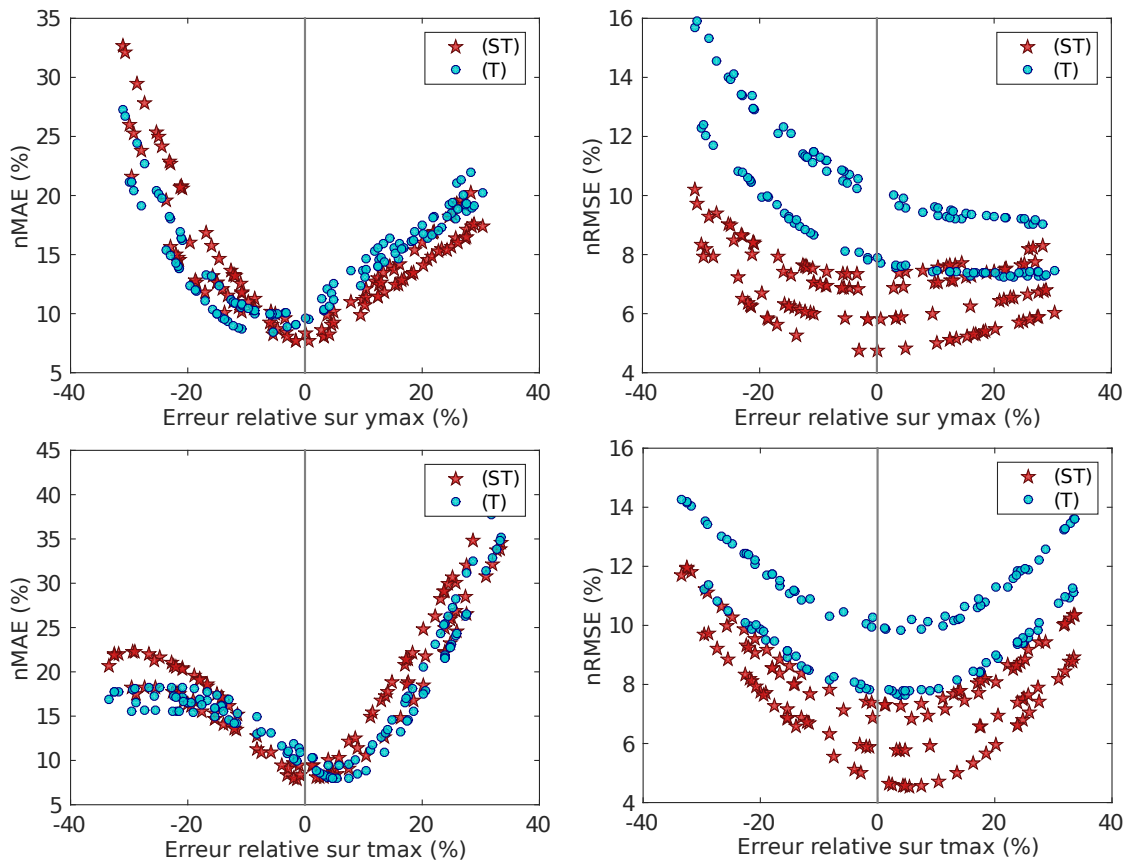


FIGURE 5.19 – Impact d'erreurs d'estimation sur  $y_{\max}$  (en haut) ou sur  $t_{\max}$  (en bas) sur les performances de l'algorithme de déconvolution, telles que quantifiées par le nMAE (à gauche) ou le nRMSE (à droite). Au total, les résultats des déconvolutions de 120 simulations (30 par modèle de forme) sont affichés. Image tirée de [GIACALONE \[2017\]](#).

gularisation spatio-temporelle.

La principale contribution de ce travail est l'introduction d'un nouveau simulateur numérique pour la validation des algorithmes de déconvolution en IRM de perfusion, notamment ceux qui contiennent des contraintes de régularisation spatiale. Le simulateur permet de tester la robustesse des algorithmes de déconvolution face aux différentes sources de variabilité pouvant être rencontrées en IRM de perfusion. Il pourrait être utilisé pour l'analyse comparative de n'importe quel algorithme de déconvolution. Le simulateur est très flexible et permet à l'utilisateur de contrôler facilement le degré de réalisme des sources de variabilité. Il faut noter que, bien que la présente étude a été appliquée au cadre de l'AVC aigu dans le cerveau humain, le simulateur

en lui-même est générique et pourrait être utilisé pour toute application clinique en IRM de perfusion. Un accès en ligne gratuit au simulateur est rendu possible via la plate-forme d'imagerie virtuelle (VIP) du laboratoire CREATIS à l'adresse suivante [www.creatis.insa-lyon.fr/vip](http://www.creatis.insa-lyon.fr/vip).

## 5.3 Simulation pour la validation de la tractographie : contribution thèse T. Jacquesson

### 5.3.1 Contexte biomédical

La tractographie par IRM de diffusion (IRMd) est couramment utilisée pour étudier la microstructure et la connectivité tridimensionnelles (3D) de la substance blanche *in vivo* et de manière non invasive [BASSER et collab. \[2000\]](#). Les modèles de la microstructure issus de l'IRMd relient les variations du signal de résonance magnétique aux caractéristiques de la microstructure. Une telle inférence nécessite une modélisation biophysique de l'architecture tissulaire et du processus de diffusion. Bien que de nombreux modèles en IRMd aient été proposés [HASAN et collab. \[2011\]](#), peu ont été validés de manière rigoureuse [DYRBY et collab. \[2018\]](#); [JELESCU et BUDDE \[2017\]](#) et le lien entre le signal de diffusion observé et la microstructure de matière blanche sous-jacente reste controversé [LERCH et collab. \[2017\]](#); [NOVIKOV et collab. \[2019\]](#). Par ailleurs, la tractographie est une approche computationnelle qui s'appuie sur les données d'IRMd pour mettre en évidence les voies neuronales. Celle-ci, comme beaucoup d'approche computationnelle, s'appuie sur de nombreux paramètres qui sont très sensibles au bruit des données, au modèle de diffusion et à l'application visée.

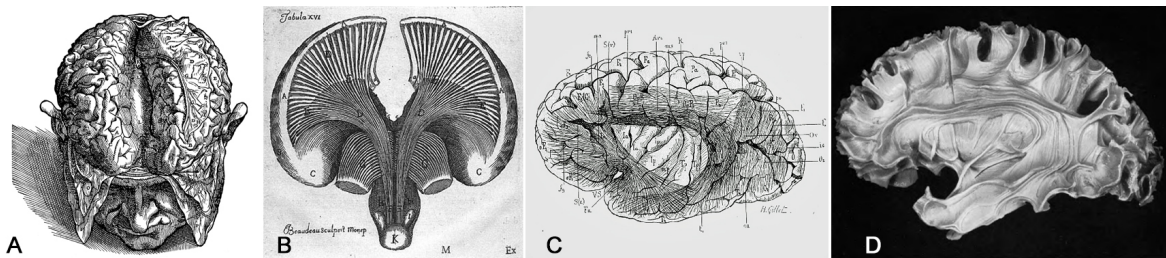


FIGURE 5.20 – Premières descriptions anatomiques de Vesalius (A), Vioussens (B), Dejerine (C) à Ludwig et Klingler (D)

Ainsi, l'exactitude anatomique des résultats de la tractographie doit être soigneusement validée afin de permettre l'utilisation de cet outil en clinique. Actuellement, les neurochirurgiens sont confrontés au défi de choisir les méthodes appropriées d'acquisition par IRMd et de tractographie sans connaissance préalable de la véritable connectivité anatomique du cerveau. Si des dissections et des atlas ont été réalisées chez le patient sain [KLINGLER et LUDWIG \[1956\]](#); [WAKANA et collab. \[2004\]](#); [ZEMMOURA et collab. \[2016\]](#) (voir Figure 5.20), l'état et les géométries des connections reste complètement inconnue chez les patients : ceux-ci sont étroitement liés à la localisation, la forme et le type de la tumeur, entre autres. Dans ce contexte, le principal défi auquel est confronté la validation de la tractographie est le manque de vérité terrain anatomique.

Dans ce contexte, la microscopie est souvent considérée comme une technique de référence pour la validation des modèles issus de l'IRMd. Fondamentalement, la microscopie tend à résoudre une structure d'intérêt spécifique (par exemple, via une coloration histologique pour la myéline comme illustré sur la Figure 5.21) et fournit ainsi une spécificité qui n'est pas garantie par l'IRM. Dans une étude de validation typique, les données d'IRMd et de microscopie sont analysées séparément, puis les paramètres tissulaires dérivés d'IRMd (par exemple, l'orientation des fibres, la densité de la myéline ou le diamètre de l'axone) sont comparés à des équivalents de microscopie qui sont considérés comme la vérité du terrain [MOLLINK et collab. \[2017\]](#); [SCHILLING et collab. \[2018\]](#); [SEEHAUS et collab. \[2015\]](#). Cela est possible du fait de la nature complémentaire des données : les deux modalités fournissent des informations sur les mêmes paramètres tissulaires d'intérêt, mais chacune les observe à travers une technologie différente.

Cependant, si les méthodes histologiques offrent une résolution au micromètre dans le plan, elles consistent des approches bidimensionnelles (2D) nécessitant une préparation contraignante de l'échantillon : déshydratation à l'éthanol, incorporation de cire ou de polymère et découpage mécanique en tranches. Cette préparation entraîne une altération des tissus (retrait cellulaire, dé-

naturation des protéines due à la cire chaude ou au durcissement de polymères exothermiques, dommages causés par une découpe imparfaite). Dans ce contexte, la reconstruction de volumes 3D à partir de tranches d'imagerie 2D et l'évaluation de l'orientation 3D de la microstructure restent difficiles. De nouvelles microscopies (microscopie électronique, microscopie de fluorescence à feuille de lumière) permettent une imagerie haute résolution en trois dimensions avec des étapes de préparation similaires à celles des autres méthodes 2D et donc un échantillon qui se trouve dans un état physique différent de l'IRMd.

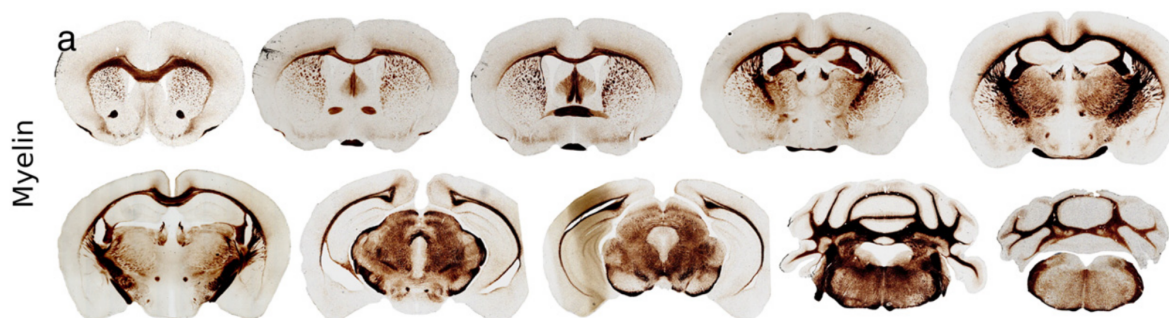


FIGURE 5.21 – Atlas de [PAXINOS et FRANKLIN \[2019\]](#) où l'histologie a été réalisée avec une coloration spécifique à la myéline.

L'imagerie par rayonnement synchrotron présentée dans le Chapitre 4 à la Section 4.3.4 offre à la fois une résolution excellente, une acquisition 3D directe et aucune préparation supplémentaire des échantillons. Des études récentes ont permis d'obtenir des données cérébrales chez la souris avec une résolution spatiale isotrope acquise de  $8\ \mu\text{m}$  [MARINESCU et collab. \[2013\]](#). Par ailleurs, la grande énergie et intensité du faisceau d'électrons issu du rayonnement synchrotron et l'utilisation de la reconstruction par contraste de phase a permis de faire une imagerie sans utilisation d'agents de contraste. Dans ce contexte, nous proposons de nous appuyer sur les données réelles acquises par imagerie par rayonnement synchrotron afin de construire un simulateur d'IRMd hautement réaliste pour le cerveau. L'objectif de ce simulateur est la validation et l'optimisation des algorithmes de tractographie.

Les données étudiées dans ce travail proviennent des acquisitions en synchrotron de la Section 4.1 où 8 cerveaux de souris post-mortem ont été acquis sur la ligne de rayonnement ID19 de l'installation européenne de rayonnement synchrotron (ESRF) de Grenoble. La configuration expérimentale de l'acquisition a été décrite en détail dans la Section 4.1. Dans le cadre de ces expériences, un cerveau de souris représente un volume 3D de  $2048 \times 2048 \times 2000$  voxels isotropes de  $8\ \mu\text{m}$ . Un tel volume codé sur 32 bits occupe 26 Go de mémoire. Par ailleurs, afin d'évaluer cette nouvelle technique d'acquisition comme vérité terrain pour la tractographie, nous avons souhaité nous comparer à l'histologie. Dans ce contexte, nous avons utilisé les données histologiques du projet "Mouse Brain Architecture" [LABORATORY \[2006-present \(accessed August, 2019\)\]](#). Elles correspondent à 100 coupes coronales de  $20\ \mu\text{m}$  d'épaisseur, dont la myéline est colorée spécifiquement et avec une résolution dans le plan de  $6\ \mu\text{m}$  correspondant à des sections de  $1400 \times 800$  pixels. Les sections 2D adjacentes ont été alignées à l'aide d'une méthode de recalage rigide locale pour former une estimation du volume 3D correspondant. Ce travail a été présenté dans la publication [JACQUESSON et collab. \[2018\]](#) et dans les travaux de thèse de T. [JACQUESSON \[2018\]](#).

### 5.3.2 Extraction de l'information sur la microstructure

L'orientation locale des fibres de myéline a été extraite de l'histologie classique et des données d'imagerie de synchrotron à l'aide de méthodes multi-échelles basées sur la matrice Hessienne. Il consiste à calculer une matrice Hessienne pour chaque voxel d'un voisinage local. La matrice Hessienne est une représentation matricielle des dérivées partielles spatiales des données et définit un tenseur positif symétrique du second ordre. Ce tenseur est ensuite diagonalisé et l'orientation de la structure locale primaire dans l'image correspond au vecteur propre associé à la valeur propre



de plus petite amplitude. Pour analyser la continuité des structures locales extraites des données d'imagerie de synchrotron et de l'histologie classique, nous avons étudié spécifiquement l'angle entre l'orientation de la structure locale et l'axe rostro-caudal selon lequel ont été réalisées les découpes en histologie (axe des  $z$  sur les Figures 5.23 et 5.24).

En chaque point  $(x, y, z)$  d'une image 3D  $I(x, y, z)$ , la dérivée spatiale seconde par rapport à l'axe  $x$  est abrégée

$$H_{xx}(I) = \frac{\partial^2}{\partial x^2} I(x, y, z) \quad (5.8)$$

et de la même manière pour les axes  $y$  et  $z$ .

En d'autres termes, la matrice Hessienne associée à l'image  $I$  peut être calculée en tout pixel comme :

$$H(I) = \begin{bmatrix} H_{xx}(I) & H_{xy}(I) & H_{xz}(I) \\ H_{yx}(I) & H_{yy}(I) & H_{yz}(I) \\ H_{zx}(I) & H_{zy}(I) & H_{zz}(I) \end{bmatrix}. \quad (5.9)$$

Afin de détecter des structures de différentes tailles dans l'image d'intérêt, il est important d'appliquer ces opérateurs dans un cadre multi-échelles. Sur le plan pratique, la méthode courante de calcul des dérivées spatiales secondes consiste à d'abord lisser l'image avec un noyau gaussien :  $G(x, y, z, \sigma) \otimes I(x, y, z)$ . Cela correspond à la théorie linéaire de l'espace-échelle ("scale-space") qui redéfinit les dérivées premières et secondes comme le produit de convolution avec les dérivées de la fonction gaussienne :

$$\frac{\partial^2}{\partial x^2} I(x, y, z, \sigma) = \sigma^\gamma I(x, y, z) \otimes \frac{\partial^2}{\partial x^2} G(x, y, z, \sigma). \quad (5.10)$$

Le paramètre  $\gamma$  a été introduit par LINDBERG [1998] pour définir une normalisation par rapport à l'échelle  $\sigma$ . Il est commun d'utiliser un paramètre de normalisation  $\gamma$  de 2 (voir Section 4.1), mais d'autres valeurs peuvent être utilisées : plus la valeur  $\gamma$  est grande, plus le bruit dans l'image est supprimé tandis que les contours sont lissés.

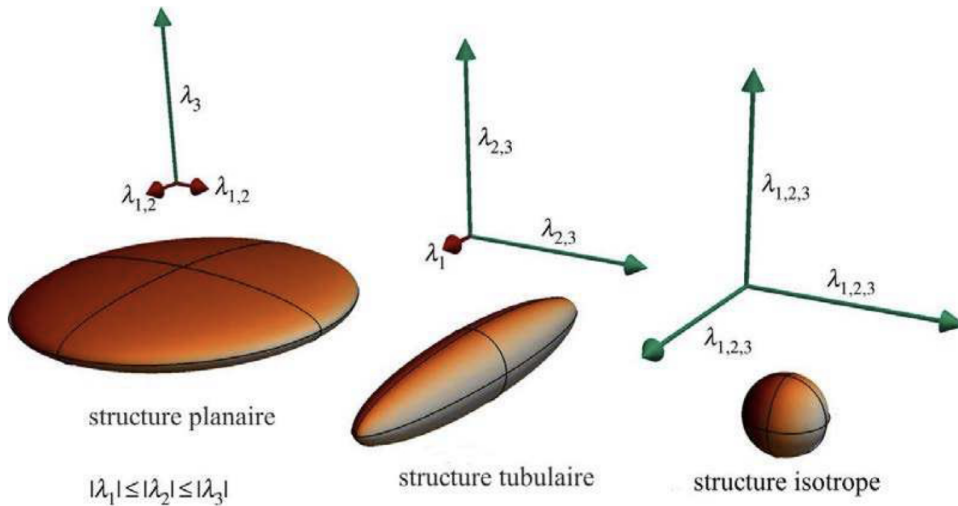


FIGURE 5.22 – Ellipsoïdes représentant la structure de l'image. Les demi-axes sont orientés selon les trois vecteurs propres  $e_1$ ,  $e_2$  et  $e_3$  et sont de dimensions  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$ .

La matrice hessienne étant symétrique, elle est diagonalisable. Ses valeurs propres  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$  ( $|\lambda_1| \leq |\lambda_2| \leq |\lambda_3|$ ) sont associées respectivement aux vecteurs propres  $e_1$ ,  $e_2$  et  $e_3$ , formant une base orthonormale. D'après la théorie de la décomposition en valeurs singulières, les vecteurs  $e_1$ ,  $e_2$  et  $e_3$  sont orientés dans les directions principales du tenseur associé à la matrice hessienne. À partir des trois directions et des trois valeurs propres, on peut alors construire un ellipsoïde représentant le tenseur décrit par la matrice hessienne, c'est-à-dire la structure de l'image en ce point (voir Figure 5.22). L'analyse des ordres de grandeur de ces valeurs propres permet donc de

déterminer la forme (structure tubulaire, planaire ou isotrope) et l'intensité (claire, sombre) des structures locales. Les relations entre les valeurs propres de la matrice hessienne et les différentes formes et intensités dans des images 3D sont résumées dans le Tableau 5.7. Par exemple, pour une structure tubulaire idéale dans une image 2D on a :

$$|\lambda_1| \approx 0, \quad (5.11)$$

$$|\lambda_1| \ll |\lambda_2|. \quad (5.12)$$

Et en 3D, on rajoute :

$$|\lambda_2| \approx |\lambda_3|. \quad (5.13)$$

Il est important de distinguer ici les analyses de la matrice hessienne et du tenseur de diffusion. En IRMd, c'est le vecteur propre correspondant à la plus grande valeur propre qui indique l'orientation du faisceau de fibres. Cependant, dans les analyses de la matrice hessienne, c'est la direction de la variation d'intensité minimale dans l'image, et donc la direction indiquée par le vecteur propre correspondant à la plus petite valeur propre, qui estime l'orientation de la structure primaire.

TABEAU 5.7 – Différentes possibilités de formes d'objets dans une image 3D, en fonction de la norme des valeurs propres et de leur signe.

Tenseur 3D			Forme de l'objet
$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_3$	
Forte+	Forte+	Forte+	Structure isotrope (sombre)
Forte-	Forte-	Forte-	Structure isotrope (claire)
Faible	Forte+	Forte+	Structure tubulaire (sombre)
Faible	Forte-	Forte-	Structure tubulaire (claire)
Faible	Faible	Forte+	Structure planaire (sombre)
Faible	Faible	Forte-	Structure planaire (claire)

Ces mesures admettent également un paramètre d'échelle  $\sigma$  utilisé lors du calcul des dérivées secondes à partir de la fonction gaussienne (Equation 5.10). Ce paramètre étant a priori inconnu, une solution proposée par FRANGI et collab. [1998]; SATO et collab. [1997] consiste alors à calculer la réponse, en chaque point de l'image pour plusieurs valeurs de  $\sigma$  et de conserver la réponse maximale. En général, on procède entre deux valeurs de  $\sigma$ ,  $\sigma_{min}$  et  $\sigma_{max}$ , qui sont respectivement les échelles minimales et maximales pour lesquelles on s'attend à trouver les structures d'intérêt. Faire varier  $\sigma$  dans les calculs de la matrice hessienne est quelque peu analogue à une variation du temps de diffusion (et donc du déplacement moléculaire) dans des expériences d'IRMd, car les deux paramètres ont en principe une influence sur la taille de l'environnement local qui contribue à la hessien, ou tenseur de diffusion, à un point donné. Plus précisément, l'opération de convolution met en œuvre une moyenne locale sur une région de taille caractéristique  $\sigma$ , alors que le processus de diffusion lui-même fait la moyenne des fluctuations structurelles locales à l'échelle du temps de diffusion - et qu'il peut en fait être comparé à la convolution avec un filtre gaussien de largeur égale au temps de diffusion NOVIKOV et collab. [2014]. Néanmoins, il faut bien sûr garder à l'esprit que les caractéristiques structurelles qui influencent la coloration en histologie et la diffusion de l'eau en IRMd peuvent être différentes.

De manière analogue à l'imagerie de tenseur de diffusion, l'anisotropie fractionnelle de la matrice hessienne est définie comme

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}} \quad (5.14)$$

où  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$  sont les valeurs propres de la matrice hessienne. Elle permet de juger de l'allure de l'ellipsoïde représentant la matrice hessienne et de déterminer son caractère tubulaire, planaire ou isotrope (cf Tableau 5.7).

Finalement, avant de calculer les matrices hessiennes et leurs décompositions en valeurs et vecteurs propres dans les volumes 3D, il a été nécessaire d'effectuer des corrections pour éliminer les sources d'anisotropie qui ne résultaient pas des propriétés des tissus, mais plutôt des propriétés du protocole de mesure. Ces corrections consistaient à corriger les variations d'intensité dans les volumes 3D reconstruits à partir des images histologiques notamment dans la direction transversale (parallèle à l'axe  $z$ ) et les artefacts en anneau ("ring artefacts" en anglais) dans les données d'imagerie synchrotron. Ces derniers sont un phénomène commun de tomodensitométrie dû à un mauvais étalonnage ou à la défaillance d'un ou plusieurs éléments du détecteur. Si ces sources d'anisotropie artefactuelles ne sont pas corrigées, elles constitueraient une source de biais systématique dans les estimations d'anisotropie de la matrice hessienne.

### 5.3.3 Comparaison des données d'histologie et d'imagerie synchrotron

L'orientation locale des fibres a été extraite des données d'histologie classique et d'imagerie de synchrotron I à l'aide de méthodes multi-échelles basées sur la matrice hessienne (voir Section 5.3.2). La matrice hessienne est ensuite diagonalisée et l'orientation de la fibre primaire est extraite via le vecteur propre associé à la valeur propre de plus petite amplitude (voir Figure 5.22). Pour comparer la continuité de ces structures primaires dans les jeux de données d'histologie classique et d'imagerie synchrotron, nous avons étudié spécifiquement l'angle entre l'orientation de la fibre primaire et l'axe rostro-caudal (l'axe des  $z$ ) selon lequel se font les coupes en histologie.

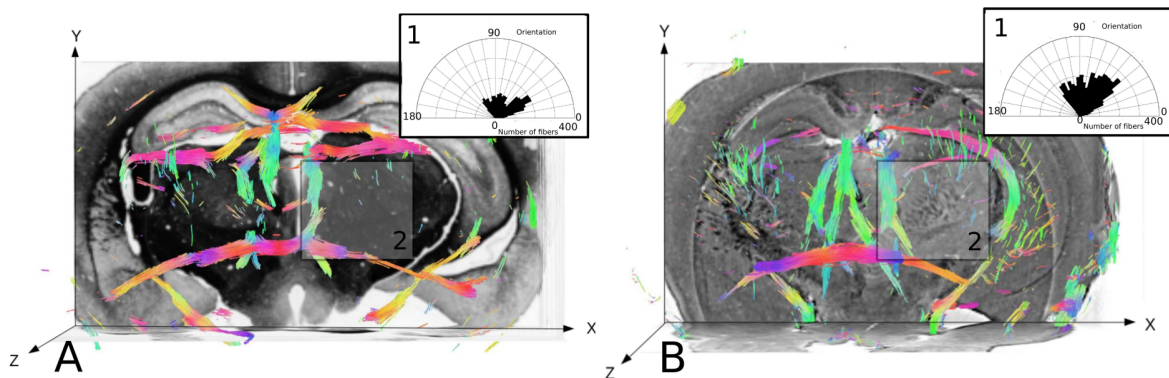


FIGURE 5.23 – Visualisation des résultats de tractographie sur les orientations des fibres locales extraites de l'histologie classique (A) et de l'imagerie synchrotron (B) pour l'ensemble du cerveau de souris. Le cadre 1 affiche la distribution de l'angle de la fibre (angles entre l'orientation de la fibre primaire et l'axe  $z$ ). Le cadre 2 est le zoom utilisé pour la Figure 2. Les couleurs représentent la direction dominante des fibres dans chaque voxel. Par convention, le rouge, le vert et le bleu sont respectivement associés aux axes  $x$   $y$  et  $z$ . Image tirée de [JACQUESSON et collab. \[2018\]](#).

Les jeux de données ont été analysés à deux échelles différentes. À une échelle grossière, les données représentent le cerveau entier de la souris et ont été sous-échantillonnées 4 fois pour ne laisser apparaître que de grandes structures fibreuses : l'histologie classique et l'imagerie synchrotron produisent alors des résultats similaires comme illustré sur la Figure 5.23. On retrouve bien dans les deux reconstructions les détails du corps calleux et cingulum (en haut, en rouge), du fornix (au milieu, en vert) et de la commissure antérieure (en bas, en rouge).

À une échelle plus précise, les données sont en pleine résolution et représentent uniquement le putamen et le noyau caudé (correspondant au zoom du cadre 2 de la Figure 5.23). L'histologie classique n'est plus capable de produire des cartes d'orientations valables et produit une distribution angulaire de la structure locale indiquant uniquement des fibres dans le plan  $x$ - $y$  (voir Figure 5.24, B : orientation =  $90^\circ$ ) et n'a donc pas pu suivre les minuscules structures le long de l'axe  $z$  malgré une procédure de recalage. Ce fait peut s'expliquer par le découpage du cerveau qui entraîne une distorsion dans l'échantillon et donc une perte de continuité des structures. A noter que ce n'est pas le cas de l'imagerie synchrotron qui apparaît donc comme une histologie 3D efficace.

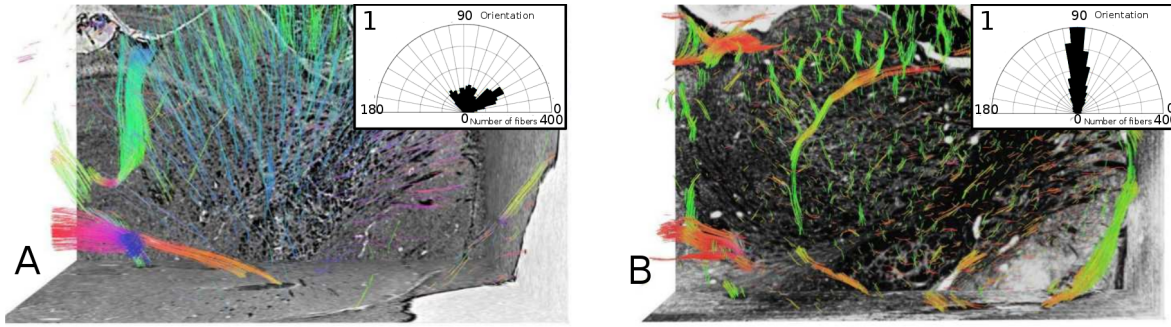


FIGURE 5.24 – Visualisation des résultats de tractographie sur les orientations des fibres locales extraites de l'imagerie synchrotron (A) et de l'histologie classique (B) pour le zoom du cadre 2 de la Figure 5.23. Le cadre 1 affiche la distribution de l'angle des fibres. Le même codage couleur que pour la Figure 5.23 est utilisé. Image tirée de JACQUESSON et collab. [2018].

### 5.3.4 Simulation

Les tenseurs extraits des données d'imagerie synchrotron constituent le modèle du tenseur de diffusion utilisé pour la simulation. Nous avons développé un système de simulation suffisamment souple pour synthétiser des jeux de données d'IRMd à partir de diverses configurations d'acquisition IRM. Pour ce faire, sept paramètres techniques ont été considérés (voir Figure 5.25).

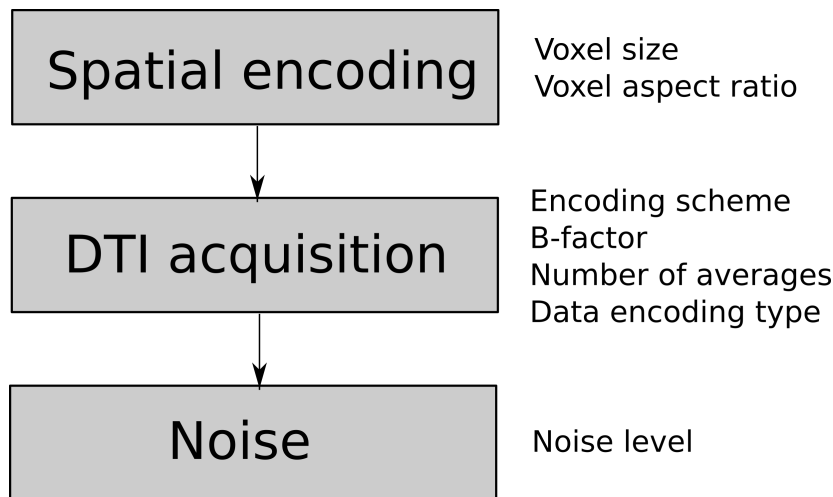


FIGURE 5.25 – Vue d'ensemble de la procédure de simulation (à gauche) et des paramètres associés (à droite). Image tirée de JACQUESSON et collab. [2018].

Tout d'abord, le domaine spatial des tenseur de diffusion de référence est partitionné de sorte que chaque sous-volume local contienne un sous-ensemble de fibres neuronales. Le codage spatial est défini grâce à deux paramètres : la taille de voxel et son anisotropie (rapport hauteur/largeur du voxel). Ce codage spatial définit la résolution à laquelle la vérité terrain va être observée et donc le niveau de détail accessible via la simulation. Pour passer de la résolution des données synchrotron ( $8 \mu m$ ) à une échelle spécifique plus grossière, les données de tenseurs sont moyennées par une méthode adaptée à la géométrie des tenseurs FLETCHER et JOSHI [2007].

Ensuite, la synthèse des images pondérées en diffusion sans bruit passe par l'équation de diffusion de Stejslak-Tanner STEJSKAL et TANNER [1965] dans sa forme discrète :

$$S_i = S_0 \exp(-b_i g_i^T D G_i) \quad (5.15)$$

où  $S_i$  est l'image pondérée en diffusion sans bruit relative à la direction  $i$  et au gradient d'encodage  $g_i$ ,  $S_0$  est l'image de base sans pondération en diffusion et donc avec un gradient de diffusion nul et  $b$  le facteur de pondération en diffusion. A noter que l'information de phase n'est pas synthétisée dans le simulateur, celui-ci ne produit qu'une image de magnitude. Afin de paramétrer cette

équation, il est demandé à l'utilisateur de renseigner un schéma d'encodage des gradients de diffusion (nombre de directions et leur encodage dans l'espace de la machine IRM) et les facteurs  $b$  associés aux différentes directions de diffusion. Cette étape produit des images de diffusion synthétiques sans bruit. Un bruit gaussien aléatoire est ajouté aux images de magnitude synthétiques sans bruit pour simuler un bruit IRM idéal.

Enfin, le simulateur offre la possibilité de faire plusieurs synthèses d'images par direction de diffusion afin de moyenner l'information a posteriori et donc espérer gagner en rapport signal sur bruit et tester l'incidence du type de codage des données (comprendre le nombre de bits sur lequel on code l'information en un voxel d'une image de diffusion synthétique).

### 5.3.5 Preuve de concept du simulateur

Afin de tester le réalisme de cette première ébauche de simulateur numérique de cerveau de souris en IRM<sub>d</sub> à partir de données synchrotron, nous avons effectué une simulation pour le nerf optique du cerveau de souris, représentée en violet sur les données brutes d'histologie classique de la Figure 5.26-A. Pour ces simulations, deux échelles ont été testées : respectivement une simulation et une reconstruction des faisceaux de fibres par tractographie pour une échelle cellulaire avec un voxel isotrope de  $10 \times 10 \times 10 \mu m$  (voir Figure 5.26-B) et au niveau macroscopique pour des conditions radiologiques précliniques avec un voxel anisotrope de  $0,09 \times 0,09 \times 0,4 mm$  (voir Figure 5.26-C). Les autres paramètres de simulation étaient les mêmes : schéma de codage = 30 directions, facteur  $b = 1000$ , nombre de moyennage = 4, codage des données = 32 bits et bruit gaussien = 12 dB. Le même code couleur que pour les figures 5.23 et 5.24 est utilisé. Ces résultats illustrent la flexibilité du simulateur et démontrent sa capacité à simuler différentes architectures et échelles de fibres neuronales.

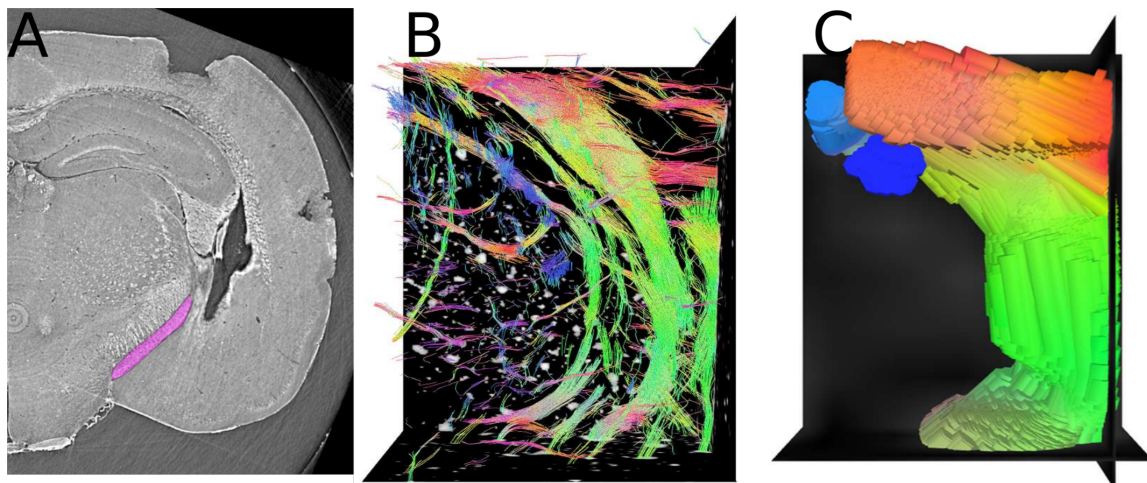


FIGURE 5.26 – Résultats de simulation d'images de diffusion et de reconstruction par tractographie pour le nerf optique de la souris. (A) Représentation du nerf optique, (B) simulation à l'échelle cellulaire et (C) simulation à l'échelle macroscopique. Image tirée de [JACQUESSON et collab. \[2018\]](#).

Ce travail comparant l'histologie classique aux données d'imagerie synchrotron démontre l'énorme potentiel de cette dernière en tant qu'histologie 3D capable de suivre des structures minuscules d'orientations diverses sans perte de continuité. Sur la base des données d'imagerie synchrotron, nous avons proposé un nouveau simulateur d'IRM<sub>d</sub> doté d'un cadre général et flexible, permettant d'évaluer les capacités et les limites d'un large éventail de configurations d'acquisition. Nous nous attendons à ce que ce simulateur puisse servir d'outil pour la validation et l'optimisation des algorithmes de tractographie.

## 5.4 Références

- ANDERSEN, I. K., A. SZYMKOWIAK, C. E. RASMUSSEN, L. HANSON, J. MARSTRAND, H. B. LARSSON et L. K. HANSEN. 2002, «Perfusion quantification using gaussian process deconvolution», *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 48, n° 2, p. 351–361. [84](#)
- BASSER, P. J., S. PAJEVIC, C. PIERPAOLI, J. DUDA et A. ALDROUBI. 2000, «In vivo fiber tractography using DT-MRI data», *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 44, n° 4, p. 625–632, ISSN 0740-3194. [99](#)
- BENOIT-CATTIN, H., G. COLLEWET, B. BELAROUSSI, H. SAINT-JALMES et C. ODET. 2005, «The SIMRI project : a versatile and interactive MRI simulator», *Journal of Magnetic Resonance*, vol. 173, n° 1, p. 97–115. [84](#)
- BJØRNERUD, A. et K. E. EMBLEM. 2010, «A fully automated method for quantitative cerebral hemodynamic analysis using DSC–MRI», *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 30, n° 5, p. 1066–1078. [86](#)
- VAN DEN BOOM, R., R. MANNIESING, M. T. OEI, W. VAN DER WOUDE, E. J. SMIT, H. O. LAUE, B. VAN GINNEKEN et M. PROKOP. 2014, «A 4D digital phantom for patient-specific simulation of brain CT perfusion protocols», *Medical physics*, vol. 41, n° 7, p. 071907. [84](#)
- BRAND, A. H. et N. PERRIMON. 1993, «Targeted gene expression as a means of altering cell fates and generating dominant phenotypes», *development*, vol. 118, n° 2, p. 401–415. [74](#)
- BROWN, K. M., G. BARRIONUEVO, A. J. CANTY, V. DE PAOLA, J. A. HIRSCH, G. S. JEFFERIS, J. LU, M. SNIPPE, I. SUGIHARA et G. A. ASCOLI. 2011, «The diadem data sets : representative light microscopy images of neuronal morphology to advance automation of digital reconstructions», *Neuroinformatics*, vol. 9, n° 2-3, p. 143–157. [74](#), [75](#)
- BULTE, D., P. CHIARELLI, R. WISE et P. JEZZARD. 2007, «Measurement of cerebral blood volume in humans using hyperoxic MRI contrast», *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 26, n° 4, p. 894–899. [86](#)
- CALAMANTE, F. 2013, «Arterial input function in perfusion MRI : A comprehensive review», *Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy*, vol. 74, p. 1–32. [86](#), [87](#)
- CALAMANTE, F. et A. CONNELLY. 2007, «DSC-MRI : How accurate does the arterial input function need to be in practice?», dans *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), 15th Annual Meeting*, Berlin, Germany, 19–25 May, 2007, p. p. 593. [86](#), [92](#)
- CALAMANTE, F., D. G. GADIAN et A. CONNELLY. 2003, «Quantification of bolus-tracking MRI : Improved characterization of the tissue residue function using Tikhonov regularization.», *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 50, n° 6, p. 1237–1247. [84](#), [89](#), [94](#)
- CALAMANTE, F., D. L. THOMAS, G. S. PELL, J. WIERSMA et R. TURNER. 1999, «Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques», *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 19, n° 7, p. 701–735. [86](#)
- CALAMANTE, F., E.-J. VONKEN et M. J. VAN OSCH. 2007, «Contrast agent concentration measurements affecting quantification of bolus-tracking perfusion MRI», *Magnetic resonance in Medicine*, vol. 58, n° 3, p. 544–553. [86](#)
- CHENOUEAU, N., I. SMAL, F. DE CHAUMONT, M. MAŠKA, I. F. SBALZARINI, Y. GONG, J. CARDINALE, C. CARHEL, S. CORALUPPI, M. WINTER et collab.. 2014, «Objective comparison of particle tracking methods», *Nature methods*, vol. 11, n° 3, p. 281. [83](#)

- CHRISTEN, T., N. PANNETIER, W. NI, D. QIU, M. MOSELEY, N. SCHUFF et G. ZAHARCHUK. 2014, «MR vascular fingerprinting : A new approach to compute cerebral blood volume, mean vessel radius, and oxygenation maps in the human brain», *NeuroImage*, vol. 89, p. 262–270. [86](#)
- CHUNG, K., J. WALLACE, S.-Y. KIM, S. KALYANASUNDARAM, A. S. ANDALMAN, T. J. DAVIDSON, J. J. MIRZABEKOV, K. A. ZALOCUSKY, J. MATTIS, A. K. DENISIN et collab.. 2013, «Structural and molecular interrogation of intact biological systems», *Nature*, vol. 497, n° 7449, p. 332. [74](#)
- DYRBY, T. B., G. M. INNOCENTI, M. BECH et H. LUNDELL. 2018, «Validation strategies for the interpretation of microstructure imaging using diffusion mri», *Neuroimage*, vol. 182, p. 62–79. [99](#)
- ECONOMO, M. N., N. G. CLACK, L. D. LAVIS, C. R. GERFEN, K. SVOBODA, E. W. MYERS et J. CHANDRASHEKAR. 2016, «A platform for brain-wide imaging and reconstruction of individual neurons», *Elife*, vol. 5, p. e10566. [75](#)
- FLETCHER, P. T. et S. JOSHI. 2007, «Riemannian geometry for the statistical analysis of diffusion tensor data», *Signal Processing*, vol. 87, n° 2, p. 250–262. [104](#)
- FRANGI, A. F., W. J. NIESSEN, K. L. VINCKEN et M. A. VIERGEVER. 1998, «Multiscale vessel enhancement filtering», dans *International conference on medical image computing and computer-assisted intervention*, Springer, p. 130–137. [102](#)
- FRINDEL, C., M. C. ROBINI et D. ROUSSEAU. 2014, «A 3-D spatio-temporal deconvolution approach for MR perfusion in the brain», *Medical Image Analysis*, vol. 18, n° 1, p. 144–160. [xix](#), [84](#), [93](#), [94](#), [95](#)
- FRINDEL, C., A. ROUANET, M. GIACALONE, T. CHO, L. ØSTERGAARD, J. FIEHLER, S. PEDRAZA, J. BARRON, M. WIART, Y. BERTHEZÈNE, N. NIGHOGHOSSIAN et D. ROUSSEAU. 2015, «Validity of shape as a predictive biomarker of final infarct volume in acute ischemic stroke», *Stroke*, vol. 46, n° 4, p. 976–981. [85](#), [93](#)
- FRITZKY, L. et D. LAGUNOFF. 2013, «Advanced methods in fluorescence microscopy», *Analytical Cellular Pathology*, vol. 36, n° 1-2, p. 5–17. [74](#)
- GALL, P., P. EMERICH, B. F. KJØLBY, E. KELLNER, I. MADER et V. G. KISELEV. 2010, «On the design of filters for Fourier and oSVD-based deconvolution in bolus tracking perfusion MRI», *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, vol. 23, n° 3, p. 187–195. [84](#)
- GIACALONE, M. 2017, *Traitement et simulation d'images d'IRM de perfusion pour la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique dans l'accident vasculaire cérébral*, thèse de doctorat, Université de Lyon. [xv](#), [85](#), [88](#), [90](#), [91](#), [92](#), [93](#), [97](#)
- GIACALONE, M., C. FRINDEL, M. ROBINI, F. CERVENANSKY, E. GRENIER et D. ROUSSEAU. 2017, «Robustness of spatio-temporal regularization in perfusion mri deconvolution : An application to acute ischemic stroke», *Magnetic resonance in medicine*, vol. 78, n° 5, p. 1981–1990. [84](#)
- GRANDIN, C. B., A. BOL, A. M. SMITH, C. MICHEL et G. COSNARD. 2005, «Absolute CBF and CBV measurements by MRI bolus tracking before and after acetazolamide challenge : repeatability and comparison with PET in humans», *Neuroimage*, vol. 26, n° 2, p. 525–535. [86](#)
- GRÜNER, R. et T. TAXT. 2006, «Iterative blind deconvolution in magnetic resonance brain perfusion imaging», *Magnetic resonance in medicine*, vol. 55, n° 4, p. 805–815. [84](#)
- GUDBJARTSSON, H. et S. PATZ. 1995, «The Rician distribution of noisy MRI data», *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 34, n° 6, p. 910–914. [88](#)
- HAMA, H., H. KUROKAWA, H. KAWANO, R. ANDO, T. SHIMOGORI, H. NODA, K. FUKAMI, A. SAKAUE-SAWANO et A. MIYAWAKI. 2011, «Scale : a chemical approach for fluorescence imaging and reconstruction of transparent mouse brain», *Nature neuroscience*, vol. 14, n° 11, p. 1481. [74](#)

- HASAN, K. M., I. S. WALIMUNI, H. ABID et K. R. HAHN. 2011, «A review of diffusion tensor magnetic resonance imaging computational methods and software tools», *Computers in biology and medicine*, vol. 41, n° 12, p. 1062–1072. 99
- HE, L., B. ORTEN, S. DO, W. C. KARL, A. KAMBADAKONE, D. V. SAHANI et H. PIEN. 2010, «A spatio-temporal deconvolution method to improve perfusion CT quantification», *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 29, n° 5, p. 1182–1191. 84
- HERBERICH, G., R. WINDOFFER, R. E. LEUBE et T. AACH. 2012, «Signal and noise modeling in confocal laser scanning fluorescence microscopy», dans *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, Springer, p. 381–388. 79
- HERVÉ, D., J. F. MANGIN, N. MOLKO, M. G. BOUSSER et H. CHABRIAT. 2005, «Shape and volume of lacunar infarcts : a 3D MRI study in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy», *Stroke*, vol. 36, n° 11, p. 2384–8. 85
- ITO, K., R. OKADA, N. K. TANAKA et T. AWASAKI. 2003, «Cautionary observations on preparing and interpreting brain images using molecular biology-based staining techniques», *Microscopy research and technique*, vol. 62, n° 2, p. 170–186. 74
- JACQUESSON, T. 2018, *Tractographie des nerfs crâniens : état de l'art, développement et application en chirurgie des tumeurs de la base du crâne*, thèse de doctorat, Université de Lyon. 100
- JACQUESSON, T., J. BOSCH, H. ROSITI, M. WIART, F. CHAUVEAU, F. PEYRIN, D. ROUSSEAU et C. FRINDEL. 2018, «Synchrotron x-ray phase-contrast imaging to simulate diffusion tensor mri : Application to tractography», dans *Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2018*. xv, 100, 103, 104, 105
- JELESCU, I. O. et M. D. BUDDE. 2017, «Design and validation of diffusion mri models of white matter», *Frontiers in physics*, vol. 5, p. 61. 99
- JOCHIMSEN, T. H., R. D. NEWBOULD, S. T. SKARE, D. B. CLAYTON, G. W. ALBERS, M. E. MOSELEY et R. BAMMER. 2007, «Identifying systematic errors in quantitative dynamic-susceptibility contrast perfusion imaging by high-resolution multi-echo parallel EPI», *NMR in Biomedicine*, vol. 20, n° 4, p. 429–438. 86
- JOCHIMSEN, T. H. et M. VON MENGERSHAUSEN. 2004, «ODIN—object-oriented development interface for NMR», *Journal of Magnetic Resonance*, vol. 170, n° 1, p. 67–78. 84
- KLINGLER, J. et E. LUDWIG. 1956, *Atlas cerebri humani*, Karger Publishers. 99
- KUDO, K., S. CHRISTENSEN, M. SASAKI, L. ØSTERGAARD, H. SHIRATO, K. OGASAWARA, M. WINTERMARK et S. WARACH. 2013, «Accuracy and reliability assessment of CT and MR perfusion analysis software using a digital phantom», *Radiology*, vol. 267, n° 1, p. 201–211. 84, 93
- LABORATORY, C. S. H. 2006-present (accessed August, 2019), *The mouse brain architecture project*. URL <http://brainarchitecture.org/mouse-brain-atlases>. 100
- LEENDERS, K., D. PERANI, A. LAMMERTSMA, J. HEATHER, P. BUCKINGHAM, M. HEALY, J. GIBBS, R. WISE, J. HATAZAWA, S. HEROLD, R. BEANEY, D. BROOKS, T. SPINKS, C. RHODES, R. FRACKOWIAK et T. JONES. 1990, «Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization», *Brain*, vol. 113, n° 1, p. 27–47. 86
- LERCH, J. P., A. J. VAN DER KOUWE, A. RAZNAHAN, T. PAUS, H. JOHANSEN-BERG, K. L. MILLER, S. M. SMITH, B. FISCHL et S. N. SOTIROPOULOS. 2017, «Studying neuroanatomy using mri», *Nature Neuroscience*, vol. 20, n° 3, p. 314. 99
- LI, C. H. et C. LEE. 1993, «Minimum cross entropy thresholding», *Pattern recognition*, vol. 26, n° 4, p. 617–625. 79



- LIN, W., A. CELIK, C. DERDEYN, H. AN, Y. LEE, T. VIDEEN, L. ØSTERGAARD et W. J. POWERS. 2001, «Quantitative measurements of cerebral blood flow in patients with unilateral carotid artery occlusion : a PET and MR study», *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 14, n° 6, p. 659–667. [86](#)
- LINDEBERG, T. 1998, «Edge detection and ridge detection with automatic scale selection», *International journal of computer vision*, vol. 30, n° 2, p. 117–156. [77](#), [101](#)
- LIU, H., Y. PU, Y. LIU, L. NICKERSON, T. ANDREWS, P. T. FOX et J. GAO. 1999, «Cerebral blood flow measurement by dynamic contrast MRI using singular value decomposition with an adaptive threshold», *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 42, n° 1, p. 167–172. [84](#)
- LOWE, D. G. 2004, «Distinctive image features from scale-invariant keypoints», *International journal of computer vision*, vol. 60, n° 2, p. 91–110. [77](#)
- MADSEN, M. T. 1992, «A simplified formulation of the gamma variate function», *Physics in Medicine and Biology*, vol. 37, n° 7, p. 1597–1600. [91](#)
- MARINESCU, M., M. LANGER, A. DURAND, C. OLIVIER, A. CHABROL, H. ROSITI, F. CHAUVEAU, T. CHO, N. NIGHOGHOSSIAN, Y. BERTHEZÈNE et collab.. 2013, «Synchrotron radiation x-ray phase micro-computed tomography as a new method to detect iron oxide nanoparticles in the brain», *Molecular Imaging and Biology*, vol. 15, n° 5, p. 552–559. [100](#)
- MEHNDIRATTA, A., F. CALAMANTE, B. J. MACINTOSH, D. E. CRANE, S. J. PAYNE et M. A. CHAPPELL. 2014, «Modeling the residue function in DSC-MRI simulations : Analytical approximation to in vivo data», *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 72, n° 5, p. 1486–1491. [89](#)
- MEHNDIRATTA, A., B. J. MACINTOSH, D. E. CRANE, S. J. PAYNE et M. A. CHAPPELL. 2013, «A control point interpolation method for the non-parametric quantification of cerebral haemodynamics from dynamic susceptibility contrast MRI», *NeuroImage*, vol. 64, p. 560–570. [84](#)
- MEIJS, M., S. CHRISTENSEN, M. G. LANSBERG, G. W. ALBERS et F. CALAMANTE. 2015, «Analysis of perfusion MRI in stroke : To deconvolve, or not to deconvolve», *Magnetic resonance in medicine*. [91](#), [92](#)
- MOLLINK, J., M. KLEINNIJENHUIS, A.-M. V. C. VAN WALSUM, S. N. SOTIROPOULOS, M. COTTAAR, C. MIRFIN, M. P. HEINRICH, M. JENKINSON, M. PALLEBAGE-GAMARALLAGE, O. ANSORGE et collab.. 2017, «Evaluating fibre orientation dispersion in white matter : comparison of diffusion mri, histology and polarized light imaging», *Neuroimage*, vol. 157, p. 561–574. [99](#)
- MOURIDSEN, K., K. FRISTON, N. HJORT, L. GYLDENSTED, L. ØSTERGAARD et S. KIEBEL. 2006, «Bayesian estimation of cerebral perfusion using a physiological model of microvasculature», *NeuroImage*, vol. 33, n° 2, p. 570–579. [84](#)
- MURTIN, C., C. FRINDEL, D. ROUSSEAU et K. ITO. 2018, «Image processing for precise three-dimensional registration and stitching of thick high-resolution laser-scanning microscopy image stacks», *Computers in biology and medicine*, vol. 92, p. 22–41. [xiii](#), [xiv](#), [75](#), [76](#), [77](#), [78](#), [79](#), [81](#), [83](#)
- MURTIN, C. I. 2016, *Traitement d'images de microscopie confocale 3D haute résolution du cerveau de la mouche Drosophile*, thèse de doctorat, Lyon. [75](#)
- NOVIKOV, D. S., E. FIEREMANS, S. N. JESPERSEN et V. G. KISELEV. 2019, «Quantifying brain microstructure with diffusion mri : Theory and parameter estimation», *NMR in Biomedicine*, vol. 32, n° 4, p. e3998. [99](#)

- NOVIKOV, D. S., J. H. JENSEN, J. A. HELPERN et E. FIEREMANS. 2014, «Revealing mesoscopic structural universality with diffusion», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 111, n° 14, p. 5088–5093. [102](#)
- OGATA, T., Y. NAGAKANE, S. CHRISTENSEN, H. MA, B. C. CAMPBELL, L. CHURILOV, J. OLIVOT, P. M. DESMOND, G. W. ALBERS, S. M. DAVIS et G. A. DONNAN. 2011, «A topographic study of the evolution of the MR DWI/PWI mismatch pattern and its clinical impact a study by the EPITHET and DEFUSE investigators», *Stroke*, vol. 42, n° 6, p. 1596–1601. [85](#)
- OLIVOT, J. M., M. MLYNASH, V. THIJS, A. PURUSHOTHAM, S. KEMP, M. LANSBERG, L. WECHSLER, G. GOLD, R. BAMMER, M. MARKS et G. ALBERS. 2009, «Geography, structure, and evolution of diffusion and perfusion lesions in diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (defuse)», *Stroke*, vol. 40, n° 10, p. 3245–3251, ISSN 1524-4628. [85](#)
- ØSTERGAARD, L., R. M. WEISSKOFF, D. A. CHESLER, C. GYLDENSTED et B. R. ROSEN. 1996, «High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I : Mathematical approach and statistical analysis», *Magnetic Resonance in Medecine*, vol. 36, n° 5, p. 715–725. [84](#), [89](#), [93](#)
- PAXINOS, G. et K. B. FRANKLIN. 2019, *Paxinos and Franklin's the mouse brain in stereotaxic coordinates*, Academic press. [xv](#), [100](#)
- PREIBISCH, S., S. SAALFELD et P. TOMANCAK. 2009, «Globally optimal stitching of tiled 3d microscopic image acquisitions», *Bioinformatics*, vol. 25, n° 11, p. 1463–1465. [75](#)
- RAGAN, T., L. R. KADIRI, K. U. VENKATARAJU, K. BAHLMANN, J. SUTIN, J. TARANDA, I. ARGANDA-CARRERAS, Y. KIM, H. S. SEUNG et P. OSTEN. 2012, «Serial two-photon tomography for automated ex vivo mouse brain imaging», *Nature methods*, vol. 9, n° 3, p. 255. [74](#)
- REMPP, K. A., G. BRIX, F. WENZ, C. R. BECKER, F. GÜCKEL et W. J. LORENZ. 1994, «Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging.», *Radiology*, vol. 193, n° 3, p. 637–641. [86](#)
- RIVERS, C. S., J. M. WARDLAW, P. A. ARMITAGE, M. E. BASTIN, P. J. HAND et M. S. DENNIS. 2007, «Acute ischemic stroke lesion measurement on diffusion-weighted imaging—important considerations in designing acute stroke trials with magnetic resonance imaging», *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 16, n° 2, p. 64–70. [85](#)
- SAALFELD, S., A. CARDONA, V. HARTENSTEIN et P. TOMANČÁK. 2010, «As-rigid-as-possible mosaicking and serial section registration of large sstem datasets», *Bioinformatics*, vol. 26, n° 12, p. i57–i63. [78](#)
- SATO, Y., S. NAKAJIMA, H. ATSUMI, T. KOLLER, G. GERIG, S. YOSHIDA et R. KIKINIS. 1997, «3d multi-scale line filter for segmentation and visualization of curvilinear structures in medical images», dans *CVRMed-MRCAS'97*, Springer, p. 213–222. [102](#)
- SAVVA, A. D., T. L. ECONOMOPOULOS et G. K. MATSOPOULOS. 2016, «Geometry-based vs. intensity-based medical image registration : A comparative study on 3d ct data», *Computers in biology and medicine*, vol. 69, p. 120–133. [75](#)
- SCHILLING, K. G., V. JANVE, Y. GAO, I. STEPNIIEWSKA, B. A. LANDMAN et A. W. ANDERSON. 2018, «Histological validation of diffusion mri fiber orientation distributions and dispersion», *Neuroimage*, vol. 165, p. 200–221. [99](#)
- SCHMID, V. J. 2011, «Voxel-based adaptive spatio-temporal modelling of perfusion cardiovascular MRI», *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 30, n° 7, p. 1305–1313. [84](#)

- SCHMID, V. J., B. WHITCHER, A. R. PADHANI, N. J. TAYLOR et G. YANG. 2006, «Bayesian methods for pharmacokinetic models in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging», *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 25, n° 12, p. 1627–1636. [84](#)
- SCHREIBER, W. G., F. GÜCKEL, P. STRITZKE, P. SCHMIEDEK, A. SCHWARTZ et G. BRIX. 1998, «Cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity : estimation by dynamic magnetic resonance imaging», *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 18, n° 10, p. 1143–1156. [86](#)
- SEEHAUS, A., A. ROEBROECK, M. BASTIANI, L. FONSECA, H. BRATZKE, N. LORI, A. VILANOVA, R. GOEBEL et R. GALUSKE. 2015, «Histological validation of high-resolution dti in human post mortem tissue», *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 9, p. 98. [99](#)
- SHIH, C.-T., O. SPORNS, S.-L. YUAN, T.-S. SU, Y.-J. LIN, C.-C. CHUANG, T.-Y. WANG, C.-C. LO, R. J. GREENSPAN et A.-S. CHIANG. 2015, «Connectomics-based analysis of information flow in the drosophila brain», *Current Biology*, vol. 25, n° 10, p. 1249–1258. [74](#)
- SMITH, M. R., H. LU et R. FRAYNE. 2003, «Signal-to-noise ratio effects in quantitative cerebral perfusion using dynamic susceptibility contrast agents», *Magnetic resonance in medicine*, vol. 49, n° 1, p. 122–128. [89](#), [92](#)
- SROUR, J. M., W. SHIN, S. SHAH, A. SEN et T. J. CARROLL. 2011, «SCALE-PWI : A pulse sequence for absolute quantitative cerebral perfusion imaging», *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 31, n° 5, p. 1272–1282. [86](#)
- STEJSKAL, E. O. et J. E. TANNER. 1965, «Spin diffusion measurements : spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient», *The journal of chemical physics*, vol. 42, n° 1, p. 288–292. [104](#)
- VONKEN, E., F. J. BEEKMAN, C. J. BAKKER et M. A. VIERGEVER. 1999, «Maximum likelihood estimation of cerebral blood flow in dynamic susceptibility contrast MRI», *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 41, n° 2, p. 343–350. [84](#)
- WAKANA, S., H. JIANG, L. M. NAGAE-POETSCHER, P. C. VAN ZIJL et S. MORI. 2004, «Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy», *Radiology*, vol. 230, n° 1, p. 77–87. [99](#)
- WILLATS, L., A. CONNELLY et F. CALAMANTE. 2006, «Improved deconvolution of perfusion MRI data in the presence of bolus delay and dispersion», *Magnetic resonance in medicine*, vol. 56, n° 1, p. 146–156. [84](#)
- WIRESTAM, R., L. ANDERSSON, L. ØSTERGAARD, M. BOLLING, J.-P. AUNOLA, A. LINDGREN, B. GEIJER, S. HOLTÅS et F. STÅHLBERG. 2000, «Assessment of regional cerebral blood flow by dynamic susceptibility contrast MRI using different deconvolution techniques», *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 43, n° 5, p. 691–700. [86](#)
- WU, O., L. ØSTERGAARD, R. M. WEISSKOFF, T. BENNER, B. R. ROSEN et A. G. SORENSEN. 2003, «Tracer arrival timing-insensitive technique for estimating flow in MR perfusion-weighted imaging using singular value decomposition with a block-circulant deconvolution matrix», *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 50, n° 1, p. 164–174. [84](#)
- XU, B., P. SPINCEMAILLE, T. LIU, M. R. PRINCE, S. DUTRUEL, A. GUPTA, N. D. THIMMAPPA et Y. WANG. 2015, «Quantification of cerebral perfusion using dynamic quantitative susceptibility mapping», *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 73, p. 1540–1548. [86](#), [93](#)
- ZANDERIGO, F., A. BERTOLDO, G. PILLONETTO et C. COBELLI. 2009, «Nonlinear stochastic regularization to characterize tissue residue function in bolus-tracking MRI : assessment and comparison with SVD, block-circulant SVD, and Tikhonov», *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 56, n° 5, p. 1287–1297. [84](#)

ZEMMOURA, I., E. BLANCHARD, P.-I. RAYNAL, C. ROUSSELOT-DENIS, C. DESTRIEUX et S. VELUT. 2016, «How klingler's dissection permits exploration of brain structural connectivity? an electron microscopy study of human white matter», *Brain Structure and Function*, vol. 221, n° 5, p. 2477–2486. [99](#)

## Chapitre 6

# Apprentissage automatique pour l'imagerie médicale computationnelle

*« L'intelligence artificielle se définit comme le contraire de la bêtise naturelle. »*

---

Woody Allen

### Sommaire

---

<b>6.1 Apprentissage pour la classification des stades cliniques de la sclérose en plaques : contribution thèse C. Stamile</b>	<b>114</b>
6.1.1 Contexte biomédical	114
6.1.2 Données et pré-traitement	115
6.1.3 Sélection de descripteurs et apprentissage	116
6.1.4 Evaluation du classifieur	118
<b>6.2 Encodage spatio-temporel local de l'IRM de perfusion brute pour la prédiction de la lésion finale d'un AVC : contribution thèses M. Giacalone et N. Debs</b>	<b>121</b>
6.2.1 Contexte biomédical	121
6.2.2 Données et encodage	122
6.2.3 Descripteurs de texture et apprentissage	124
6.2.4 Evaluation du classifieur	125
<b>6.3 Classification bayésienne naïve appliquée à la prédiction de l'évolution de lésion dans l'AVC ischémique : contribution thèse N. Debs</b>	<b>129</b>
6.3.1 Contexte biomédical	129
6.3.2 Données et encodage des images	129
6.3.3 Classification bayésienne naïve	130
6.3.4 Evaluation des performances de classification	131
<b>6.4 Références</b>	<b>134</b>

---

Ce chapitre examine la possibilité de faire apprendre à un ordinateur une tâche de traitement sur des images médicales avec une interaction humaine minimale dans le cadre d'applications cliniques. Trois cas d'usage sont traités et sont respectivement issus des contributions des thèses de C. Stamile (2013-2017), M. Giacalone (2014-2017) et N. Debs (2017-2020).

En médecine, les interprétations des images et le diagnostic sont effectués par des experts médicaux. Cependant, ces interprétations sont sujettes à erreur en raison de leur nature subjective, de la complexité de l'image ainsi que de la grande variabilité de l'évolution des maladies entre les patients. Une voie d'amélioration consiste à guider l'expert dans le diagnostic via l'utilisation de techniques d'apprentissage automatique pour automatiser le plus possible le processus de diagnostic ou de suivi. Ces techniques ont le grand avantage d'être flexibles, axées sur les données et capables de saisir des relations non linéaires entre plusieurs variables prédictives. Le mariage réussi de descripteurs pertinents extraits des données avec l'apprentissage automatique promet la capacité de traiter de grandes données d'images médicales pour un diagnostic précis et efficace.

Le premier cas d'étude concerne la sélection de descripteurs pertinents pour la classification des stades cliniques de la sclérose en plaques (contribution thèse C. Stamile). Le deuxième cas s'intéresse à l'encodage de données spatio-temporelles d'IRM de perfusion brute pour la prédiction de la lésion finale d'AVC (contribution thèse M. Giacalone). Et enfin, dans le dernier cas, il s'agit d'un classifieur bayésien pour la fusion de plusieurs canaux d'information dans le cadre de la prédiction de la lésion d'AVC (contribution thèse N. Debs).

## 6.1 Apprentissage pour la classification des stades cliniques de la sclérose en plaques : contribution thèse C. Stamile

### 6.1.1 Contexte biomédical

La sclérose en plaques (SEP) est la maladie neurologique invalidante fréquente chez les jeunes adultes, avec une prévalence nationale de 95/100 000 en France. Il s'agit d'une maladie inflammatoire démyélinisante chronique du système nerveux central, caractérisée principalement par des lésions au niveau de la substance blanche, mais également de la substance grise. L'apparition de la maladie est identifiée par un premier épisode aigu appelé syndrome cliniquement isolé (SIC), qui évolue vers une évolution récurrente-rémittente (RR) dans environ 85% des cas ou vers une évolution primaire progressive (PP) dans les 15% restants des cas. Les patients RR évolueront vers une forme secondaire progressive (SP) après plusieurs années. Le défi actuel des neurologues consiste à fournir de nouveaux marqueurs capables de caractériser avec précision les processus pathologiques et de prédire les résultats cliniques. Atteindre cet objectif est particulièrement crucial dans la SEP, car son étiologie n'est pas encore bien comprise. Actuellement, le neurologue classe les patients atteints de SEP sous différentes formes cliniques en fonction de leurs antécédents cliniques et de leur statut.

Dans ce cadre, l'IRM est une technologie puissante permettant d'étudier les effets de la SEP sur le système nerveux central et les mécanismes pathologiques sous-jacents. Avec l'évolution de l'IRM, des protocoles d'acquisition non conventionnels, tels que l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI), ont permis d'obtenir des informations sensibles indispensables à une caractérisation approfondie de la substance blanche. En effet, en mesurant le mouvement des molécules d'eau dans les trois directions de l'espace, la DTI reconstruit de nombreuses cartes paramétriques à partir de valeurs propres du tenseur de diffusion. Parmi celles-ci, l'anisotropie fractionnelle (FA), la diffusivité moyenne (MD) et les diffusivités axiales ( $\lambda_a$ ) et radiales ( $\lambda_r$ ) ont été largement utilisées pour étudier les maladies du cerveau, telles que les AVC [LAI et collab. \[2014\]](#); [ZHANG et collab. \[2013\]](#), la maladie de Parkinson [NICOLETTI et collab. \[2006, 2008\]](#), les tumeurs cérébrales [SERVER et collab. \[2014\]](#); [STERNBERG et collab. \[2014\]](#) et le vieillissement normal [CAVALLARI et collab. \[2013\]](#); [INANO et collab. \[2011\]](#). Dans la SEP, la DTI s'est révélée suffisamment sensible pour détecter des modifications microscopiques se produisant dans les lésions de la substance blanche, la substance blanche d'apparence normale et la substance grise sous-corticale. En effet, plusieurs études ont

démontré un MD plus élevé et un FA plus faible dans les lésions par rapport à la substance blanche d'apparence normale des patients SEP [ASSAF et PASTERNAK \[2008\]](#); [FILIPPI et collab. \[2000\]](#); [WER-RING et collab. \[1999\]](#). En revanche, la FA était augmentée dans les structures sous-corticales de patients SEP, telles que le noyau caudé et le thalamus, reflétant les mécanismes de neurodégénérescence dendritique [HANNOUN et collab. \[2012\]](#). Dans l'ensemble, ces résultats ont démontré que les tissus des substances blanches et grises sont soumis à de nombreuses altérations de la microstructure dans le cadre de la SEP. Cependant, il reste à déterminer si ces altérations tissulaires résultent de processus globaux, tels que des cascades inflammatoires et/ou des mécanismes neurodégénératifs, ou des lésions inflammatoires et/ou démyélinisantes locales. De plus, ces événements pathologiques peuvent se produire le long de fibres afférentes ou efférentes de la substance blanche, conduisant à une dégénérescence antéro ou rétrograde [MUKHERJEE et collab. \[2002\]](#). Ainsi, pour une meilleure compréhension de la progression spatiale des processus pathologiques de la SEP, une caractérisation précise et sensible des fibres de la substance blanche est nécessaire.

En combinant les informations spatiales du tracé des fibres [MORI et collab. \[1999\]](#) avec les métriques de diffusion dérivées du tenseur de diffusion [KINGSLEY \[2006\]](#), les faisceaux de fibres de la substance peuvent être modélisés et analysés le long de leur trajet. Une telle analyse du signal de fibres peut être réalisée par une extraction manuelle des faisceaux de fibres par un ensemble de régions d'intérêt (ROI) préalablement défini [COLBY et collab. \[2012\]](#); [COROUGE et collab. \[2006\]](#); [MÅRTENSSON et collab. \[2013\]](#) et basé sur des connaissances neuroanatomiques. Cependant, cette tâche généralement effectuée par un expert prend du temps et dépend de l'opérateur. Afin de surmonter ces limitations, des algorithmes entièrement automatisés utilisant des atlas ont été mis en œuvre [GRIGIS et collab. \[2013\]](#); [YEATMAN et collab. \[2012\]](#). Ces méthodes permettent une analyse systématique des faisceaux de fibres à grande échelle dans de grandes populations de sujets.

Dans ce cadre, nous cherchons à reconnaître les formes cliniques de SEP à l'aide d'une méthode d'apprentissage automatique basée sur les faisceaux de fibres principaux. En raison de l'étiologie inconnue de la SEP, les approches «basées sur un modèle» sont quasi impossibles à formaliser. Cette limitation peut être surmontée en utilisant une approche «basée sur les données» utilisant des algorithmes d'apprentissage automatique [BISHOP \[2006\]](#). Par conséquent, nous proposons une nouvelle méthode entièrement automatisée basée sur un classifieur de forêt aléatoire pour classer les formes cliniques de SEP en utilisant des métriques dérivées de l'imagerie DTI. De plus, nous avons enrichi notre approche en sélectionnant des faisceaux de fibres bien connus pour l'analyse de la substance blanche : pour chaque faisceau de fibre, le marqueur de diffusion le plus sensible pour la distinction des différentes formes cliniques de la SEP a été identifié. Ce travail a été présenté dans la publication [STAMILE et collab. \[2015\]](#) et dans les travaux de thèse de C. [STAMILE \[2017\]](#).

### 6.1.2 Données et pré-traitement

Vingt-cinq patients rémittents (RR) en rechute et 26 patients atteints de forme secondaire progressive (SP) ont été inclus dans cette étude. Les antécédents cliniques ont été recueillis et des examens neurologiques et des tests fonctionnels ont été réalisés par un neurologue qualifié pour tous les patients. Les patients sont diagnostiqués comme atteints de SEP définitive selon les critères de McDonald's [MCDONALD et collab. \[2001\]](#). Ils ont ensuite été classés par le neurologue sous différentes formes cliniques en fonction de leurs antécédents cliniques et de leur état physique. Vingt-six volontaires en bonne santé sans antécédents ni signes de troubles neurologiques ont servi de sujets de contrôle pour l'étude.

Le protocole DTI était basé sur une séquence d'imagerie écho-planaire (EPI) 2D multi-coupes spin-écho (TR / TE = 6900/86 ms, temps d'acquisition = 7 min). Cinquante et une coupes axiales de 2.5 mm d'épaisseur, contiguës, suivant le plan de la commissure antérieure-postérieure ont été acquises. Vingt-quatre gradients de diffusion selon des directions différentes ( $b = 1000$  s/mm<sup>2</sup>) ont été appliqués. Une résolution isotrope nominale de 2.5 mm<sup>3</sup> a été obtenue en utilisant une taille de matrice de 96 x 96 sur un champ de vision de 240 x 240 mm. L'image b<sub>0</sub> ( $b = 0$  s/mm<sup>2</sup>) a

été acquise quatre fois pour augmenter le rapport signal sur bruit tandis que les autres directions ont été acquises deux fois.

L'ensemble du processus de pré-traitement et de préparation des données comprend trois étapes : i) le recalage et le pré-traitement des données DTI; ii) la tractographie et l'extraction de faisceaux de fibres et iii) la sélection des descripteurs pour la tâche de classification. Les images en diffusion ont été traitées à l'aide du logiciel FRMIB Software Library (FSL) [JENKINSON et collab. \[2012\]](#). Tout d'abord, un filtre de correction des courant de Foucault a été appliqué aux 24 volumes de diffusion en utilisant le b0 comme référence. Après avoir calculé le modèle de tenseur à l'aide du module FDT de FSL, les cartes paramétriques d'anisotropie fractionnelle (FA), de diffusivité moyenne (MD), radiale ( $\lambda_r$ ) et axiale ( $\lambda_a$ ) ont été calculées. Enfin, toutes les cartes paramétriques de chaque sujet ont été recalées (approche non rigide) au regard de l'Atlas de l'Illinois Institute of Technology (IIT3) [VARENTSOVA et collab. \[2014\]](#). Afin d'extraire les faisceaux de fibres, les 20 régions d'intérêt (ROI) contenues dans l'atlas de faisceaux de fibres du JHU [HUA et collab. \[2008\]](#) ont été utilisées comme régions d'initialisation et comme masques pour la tractographie. De même, une approche de tractographie probabiliste a été appliquée aux données de l'atlas IIT3 en utilisant le logiciel MRTrix [TOURNIER et collab. \[2012\]](#). Ce processus a été répété pour chaque faisceau de fibres de l'atlas. La suppression des fibres faussement positives a été réalisée par du post-traitement sur les sorties du processus de tractographie. Plus en détail pour chaque faisceau de fibres, l'algorithme de regroupement ("clustering") Quick Bundle [GARYFALLIDIS et collab. \[2012\]](#) a été appliqué et seul le cluster ayant la longueur de fibres moyenne la plus élevée a été sélectionné. La dernière étape consistait à extraire automatiquement les métriques de diffusion pour chaque faisceau de fibres. Sur la base des fibres échantillonnées, chaque point du faisceau de fibres a été associé à un ensemble de valeurs de métriques de diffusion des cartes paramétriques des patients préalablement recalées à l'atlas IIT3. Quatre tables ont été générées pour chaque faisceau de fibres, une pour chacune des quatre mesures de diffusion (FA, MD,  $\lambda_r$  et  $\lambda_a$ ). Chacune de ces tables contient 77 instances (une pour chaque sujet) et  $m$  descripteurs. Chaque entrée du vecteur de descripteurs contient la valeur de diffusion de l'un des voxels appartenant à un faisceau de fibres spécifique. Notez qu'en raison de la longueur et de la largeur différentes des faisceaux de fibres, la taille des vecteurs de descripteurs n'est pas toujours la même (en d'autres termes,  $m$  varie).

### 6.1.3 Sélection de descripteurs et apprentissage

Dans le domaine de la classification de données, la sélection des descripteurs est l'une des étapes les plus importantes de la préparation des données pour les approches d'apprentissage automatique classiques. Le rôle de cette étape est de réduire la cardinalité du vecteur de descripteurs afin de : 1) améliorer le temps de calcul en permettant à l'algorithme de classification d'explorer un plus petit ensemble de valeurs, et 2) augmenter les performances de classification en sélectionnant le sous-ensemble de descripteurs permettant de mieux discriminer les différentes classes de l'ensemble de données. Dans ce travail, l'approche RELIEF-F [KONONENKO \[1994\]](#) a été utilisé pour effectuer l'étape de sélection des descripteurs en raison de sa grande application dans la classification d'images, sa complexité linéaire et sa grande tolérance au bruit.

L'approche RELIEF-F calcule une pondération pour chaque descripteur, qui peut ensuite être appliqué pour les classer et sélectionner les descripteurs les plus performants. Comme illustré sur la Figure 6.1, la pondération des descripteurs est basée sur l'identification des différences de valeur des descripteurs entre les paires d'instances les plus proches. Si une différence de valeur de descripteur est observée dans une paire d'instances voisines avec la même classe (un «hit»), la pondération diminue. Alternativement, si une différence de valeur de descripteur est observée dans une paire d'instances voisines avec des valeurs de classe différentes (une «erreur»), la pondération augmente. L'algorithme RELIEF-F est itératif et consiste à répéter cette procédure plusieurs fois. À chaque itération, prenons le vecteur de caractéristiques ( $X$ ) appartenant à une instance aléatoire et les vecteurs de caractéristiques de l'instance la plus proche de  $X$  (par la distance de Manhattan) de chaque classe. L'instance de même classe la plus proche est appelée "quasi-hit" QH, et



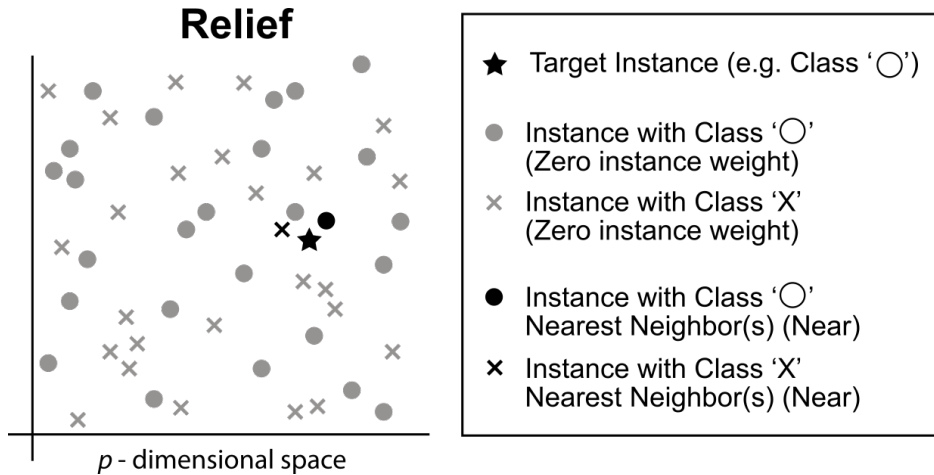


FIGURE 6.1 – Algorithme de RELIEF-F : sélection du plus proche "quasi hit" et "quasi-erreur" avant le calcul de la pondération. Image tirée de Wikipédia.

l'instance de classe différente la plus proche est appelée "quasi-erreur" QE. Ces deux valeurs traduisent la notion de connectivité dans le faisceau de fibres au regard de la tâche de classification. L'algorithme met ensuite à jour le vecteur de poids  $W$  tel que

$$w_i = w_i + \sum_{c \in Y, c \neq Y(x)} \frac{P(c)}{1 - P(c)} (|x_i - QE_c^i(x)| - |x_i - QH_c^i(x)|) \quad (6.1)$$

où  $Y = \{1, \dots, C\}$  est l'ensemble de toutes les classes à identifier dans le jeu de données et  $P(c)$  la probabilité a priori d'appartenir à la classe  $c$ .

Pour la tâche de classification, le classifieur de forêt aléatoire BREIMAN [2001] a été sélectionné pour sa robustesse et sa simplicité de mise en oeuvre. Les forêts aléatoires font partie des méthodes d'ensemble de classification qui utilisent une collection de plusieurs arbres de décision afin de pallier à la sensibilité des arbres de décision uniques à l'ordre des descripteurs. Le principe de cette technique de classification est le suivant : pendant la phase d'entraînement, pour chaque arbre de décision, une approche bootstrap (bagging) est utilisée pour créer un échantillon de taille fixe. Pour chaque nœud de l'arbre de décision, un sous-ensemble aléatoire de descripteurs est choisi et chaque arbre est entièrement développé sans élagage. À la fin de la phase d'entraînement, la forêt aléatoire a généré une collection d'arbres de décision capables de classer de nouvelles instances. Pour la phase de test, une nouvelle instance est donnée en entrée de la forêt aléatoire qui générera autant de prédictions de classes que d'arbres dans la forêt (une classe prédite par arbre). La prédiction de classe qui sera attribuée à cette nouvelle instance sera la classe la plus votée parmi tous les arbres.

La principale exigence pour l'évaluation du classifieur est d'avoir deux jeux de données : un jeu d'apprentissage et un jeu de test. Si aucun jeu de test externe n'est disponible, le même jeu de données peut être utilisé pour effectuer les deux phases. La méthode la plus courante pour effectuer cette séparation dans le jeu de données unique consiste à utiliser la validation croisée  $k$ -Fold KOHAVI et collab. [1995]. Avec cette méthode, un jeu de données contenant  $l$  instances est divisé aléatoirement en  $k$  sous-ensembles différents. Les instances contenues dans les  $k - 1$  premiers sous-ensembles sont utilisées comme jeu d'apprentissage, tandis que les instances restantes sont utilisées comme jeu de test. Le classifieur est ensuite évalué à l'aide des résultats de la classification sur ces sous-ensembles de données. Le test est répété  $k$  fois afin d'utiliser tous les  $k$  sous-ensembles en tant que jeu de test. Dans ce travail, la généralisation des performances du classifieur a été assurée par une validation croisée de  $k = 10$ -Fold. Les mesures de performance utilisées dans ce travail sont basées sur l'analyse des vrais positifs (TP), vrais négatifs (TN), faux positifs (FP) et faux négatifs (FN) concernant la prédiction des classes pendant la phase de test. La précision, le rappel et la F-Mesure ont été utilisés pour mesurer les performances de la classifica-

tion. Plus en détail, la précision reflète la fraction d'instances correctement classées et est définie en tant que  $\frac{TP}{TP+FP}$ . Le rappel représente la partie des instances positives correctement identifiées et est définie comme  $\frac{TP}{TP+FN}$ . La mesure F est obtenue en combinant précision et rappel et elle est définie comme  $2 * \frac{\text{précision} * \text{rappel}}{\text{précision} + \text{rappel}}$ .

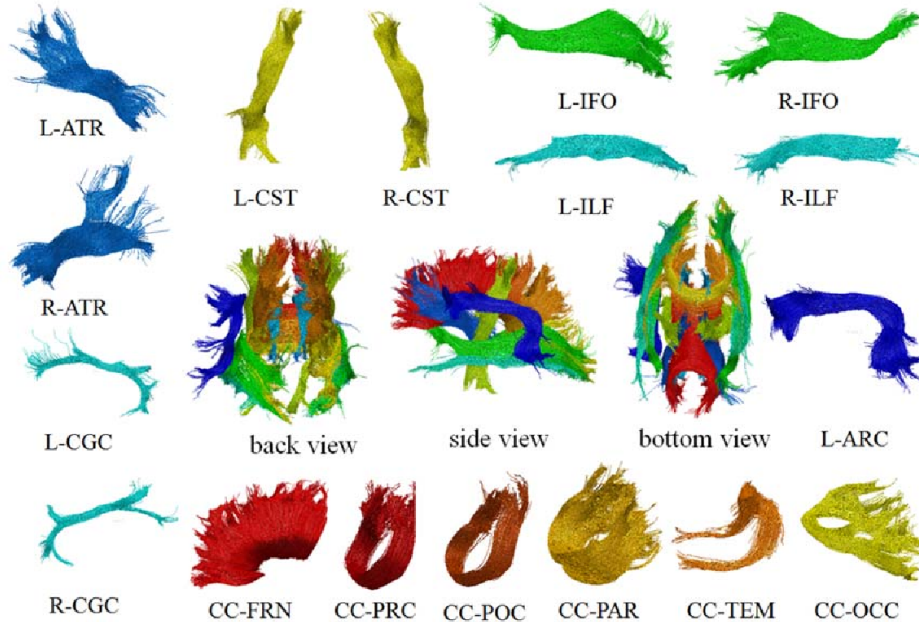


FIGURE 6.2 – Représentation éclatée des 17 faisceaux de fibres principaux de l'atlas de JHU [HUA et collab. \[2008\]](#). Les fibres du côté gauche et du corps calleux sont vus de gauche, tandis que les fibres de droite sont vus de droite. Les vues arrière, gauche et inférieure des faisceaux de fibres superposés sont indiquées au centre de la figure. Image tirée de [JIN et collab. \[2014\]](#).

#### 6.1.4 Evaluation du classifieur

Le pipeline de classification a été appliqué à 20 différents faisceaux de fibres de substance blanche dans le cerveau, à savoir : Corpus Callosum (CC), left (L) and right (R), Cortico-Spinal Tract (CST), Inferior Fronto-Occipital Fasciculus (IFOF), Anterior Thalamic Radiation (ATR), and Uncinate Fasciculus (UC), Cingulate Gyrus (CG), Hippocampus (HP), Inferior Longitudinal Fasciculus (ILF), Superior Longitudinal Fasciculus (SLF), Superior Longitudinal Fasciculus Temporal (SLFT). Pour se situer, ces principaux faisceaux de fibres sont annotés et représentés en vue éclatée sur la Figure 6.2. Les performances de classification ont été obtenues pour chaque faisceau de fibres en utilisant une métrique de diffusion en tant que vecteur de descripteurs.

Pour chaque faisceau de fibres et chacune des 4 métriques de diffusion, l'algorithme de sélection de descripteurs RELIEF-F a été appliqué. Des tests ont été effectués (résultats non montrés) pour trouver le nombre optimal de descripteurs à sélectionner et le nombre optimal d'arbres dans la forêt aléatoire. Sur la base de ces résultats, la tâche de classification a été réalisée grâce à 1000 descripteurs (les plus pertinents au regard de leurs poids) et sur la base de 800 arbres. Les résultats de performances de classification pour chaque faisceau de fibres utilisant les 4 mesures de diffusion sont illustrés sur la Figure 6.3.

Concernant les métriques de diffusion, la classification la plus performante a été réalisée avec FA, la F-Mesure étant comprise entre 71.6% et 85.7% (moyenne = 77,6%) pour les différents faisceaux de fibres étudiés. Les F-mesures étaient proches dans le cas de MD et  $\lambda_r$ , respectivement entre 65.8% et 89.5% (moyenne = 76.8%) et 66.9% et 84.1% (moyenne = 77.0%) respectivement. Les moins bonnes performances de classification ont été obtenues pour  $\lambda_a$ , où la F-Mesure est comprise entre 63.7% et 84.5% (moyenne = 75.6%). Concernant les faisceaux de fibres, les meilleures

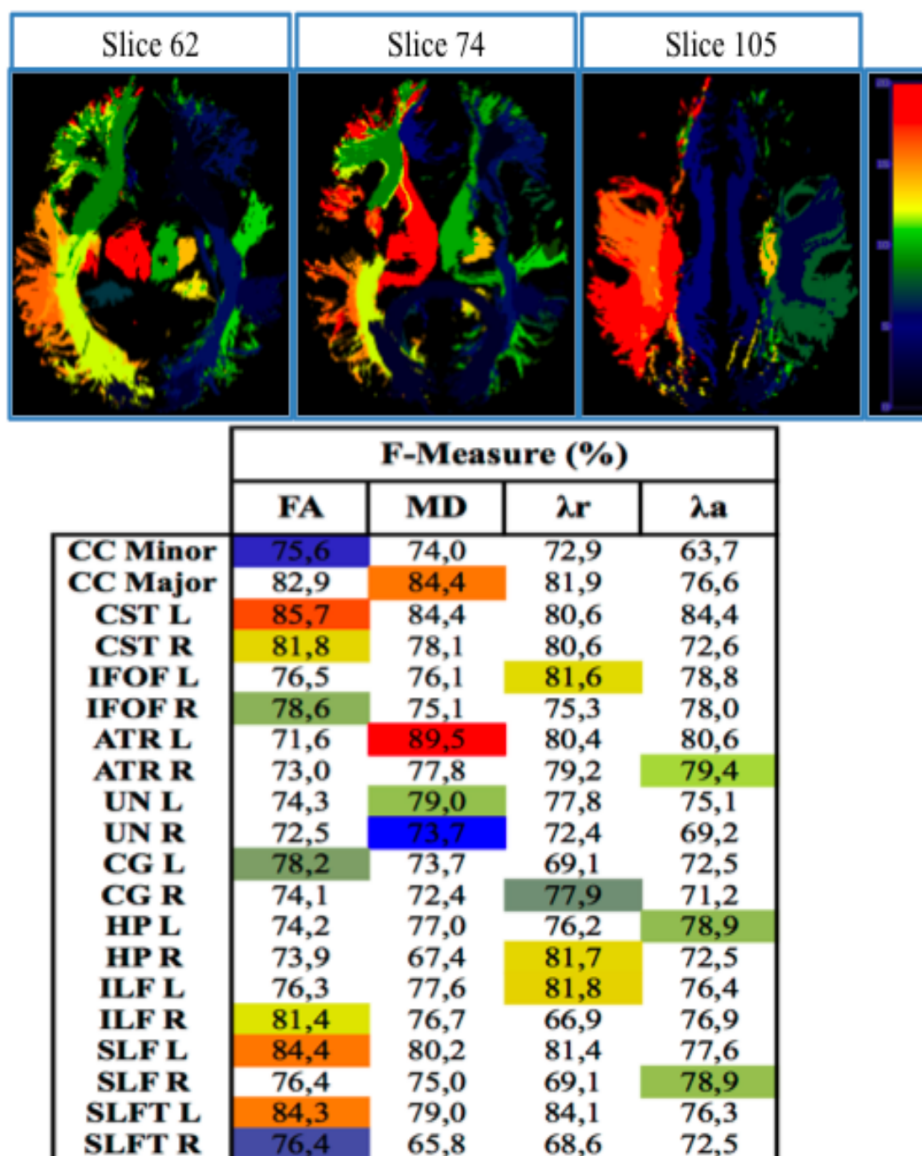


FIGURE 6.3 – (En haut) Fibres colorées selon leurs F-Mesures; les faisceaux de fibres avec une F-Mesure faible ou forte sont respectivement représentés en bleu et en rouge. (En bas) Tableau avec les performances en termes de F-Mesures obtenues à partir de la classification de chaque faisceau de fibres avec une métrique de diffusion particulière. Image tirée de [STAMILE et collab. \[2015\]](#).

performances de classification ont été atteintes pour MD dans l'ATR gauche et pour FA dans le CST gauche. Des niveaux élevés de performance de classification ont également été observés dans les groupes de fibres CST, CC, IFOF et SLF gauche. Nous avons ordonné chaque faisceau de fibres en fonction de leurs F-Mesures. Cette position a été utilisée pour créer une carte des faisceaux de fibres qui contribue le plus à la classification des patients atteints de SEP, comme représenté sur la Figure 6.3.

Notre méthode fournit un pipeline de traitements complet, indépendant de l'opérateur et automatisé, applicable aux études de grandes cohortes. Sa fiabilité repose sur la précision et la robustesse des procédures de pré et post-traitement. En combinant les mesures de diffusion sur des faisceaux de fibres sélectionnés, le classifieur de forêt aléatoire a démontré des performances de classification élevées en termes de F-Mesure. Les valeurs de performance résultantes suggèrent que chaque faisceau de fibres contribue différemment à l'analyse de la classification des formes cliniques de la SEP. En effet, certains faisceaux de fibres, à savoir CST, ATR et IFOF, ont permis une classification plus précise que les autres. D'un point de vue clinique, cela fait sens. En effet,

chaque hémisphère cérébral est formé de différents lobes qui sont chacun le siège de fonctions cérébrales différentes. Le cerveau moteur contrôle les gestes et les mouvements. L'aire motrice de Brodmann (aires 4 et 6 sur le schéma de la Figure 6.4) qui se situe au niveau frontal est responsable des commandes de chaque muscle du corps. Les neurones présents à ce niveau sont appelés les cellules pyramidales. Leur particularité est de posséder des axones très longs regroupés en un faisceau qui atteint la partie basse du cerveau, le bulbe. Ce faisceau pyramidal croise et descend le long des parties latérales de la moelle épinière, pour aller activer les motoneurones lesquels seront responsables de la stimulation musculaire.

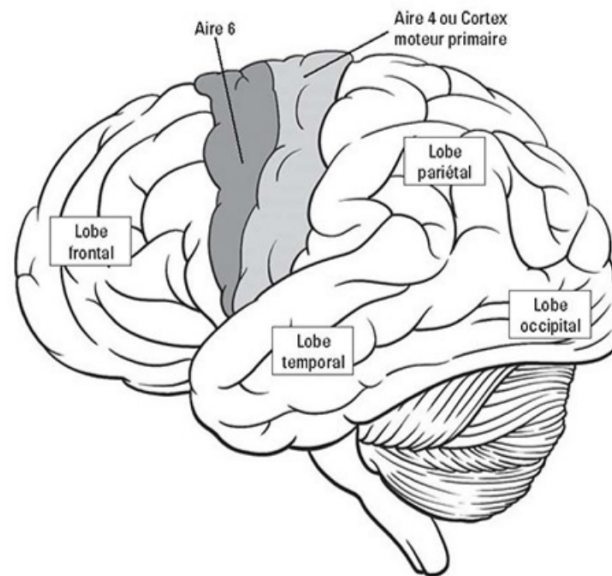


FIGURE 6.4 – Représentation du cerveau moteur.

Cela est cohérent avec nos observations, car les faisceaux de fibres mis en évidence par la classification étaient liés aux symptômes cliniques typiques de la SEP tels que les troubles moteurs [WILSON et collab. \[2003\]](#) et la fatigue [ROCCA et collab. \[2014\]](#). De plus, nous avons montré que les résultats de la classification dépendent également de la sensibilité de chaque métrique de diffusion. En accord avec nos résultats précédents, les meilleures performances de classification ont été obtenues avec FA, MD et  $\lambda_r$ , tandis que de mauvaises performances de classification ont été atteintes avec  $\lambda_a$ .

Dans ce travail, nous avons proposé une première approche permettant de classer cliniquement le patient atteint de SEP en utilisant uniquement des informations issues d'images médicales. La principale contribution est d'avoir montré à quel point l'utilisation de méthodes «basées sur les données» via l'apprentissage automatique est appropriée dans des contextes où la construction d'un modèle n'est pas possible, comme c'est le cas faute de bonnes connaissances de l'étiologie pour la SEP. Notre méthode présente d'excellentes performances et permet également de classer les faisceaux de fibres de substance blanche en fonction de leur capacité à discriminer les formes cliniques de la SEP. Ainsi, ce travail offre un nouvel outil potentiel pour mieux caractériser les mécanismes pathologiques survenant le long et à l'intérieur des fibres de substance blanche des patients atteints de SEP. Les biomarqueurs d'images ainsi identifiés pourraient constituer une nouvelle approche pour la classification des différentes formes cliniques de la SEP et pour mieux comprendre l'évolution de la maladie (si des données longitudinales sont disponibles).

## 6.2 Encodage spatio-temporel local de l'IRM de perfusion brute pour la prédiction de la lésion finale d'un AVC : contribution thèses M. Giacalone et N. Debs

### 6.2.1 Contexte biomédical

Le contexte applicatif reprend celui des Sections 4.2 et 5.2 sur l'accident vasculaire cérébral, son observation et suivi en IRM de perfusion. L'idée de la présente étude est d'explorer le potentiel de nouveaux descripteurs directement extraits des images spatio-temporelles brutes d'IRM de perfusion pour la classification de l'état final des tissus.

Pour comprendre la complexité de cette tâche de classification, il faut rappeler que l'AVC ischémique résulte d'une occlusion aiguë d'une artère cérébrale. La restauration précoce du flux sanguin dans le tissu ischémique (reperfusion) à l'aide d'une thrombolyse intraveineuse et/ou d'une thrombectomie mécanique est le traitement le plus efficace pour réduire la croissance de l'infarctus et favoriser la récupération clinique [GOYAL et collab. \[2016\]](#). Le bénéfice clinique de la reperfusion dépend fortement de l'étendue du tissu cérébral ischémique, mais toujours viable (c'est-à-dire la pénombre ischémique) [ALBERS et collab. \[2018\]](#); [NOGUEIRA et collab. \[2018\]](#). Les procédures de revascularisation tardive, chez les patients présentant des lésions cérébrales irréversibles étendues, peuvent n'avoir que peu ou pas d'impact sur leur rétablissement neurologique. Néanmoins, le taux de croissance de l'infarctus dans la pénombre ischémique est très hétérogène d'un patient à l'autre, en raison du degré variable de flux collatéral cortical, et peut varier dans le temps en raison de fluctuations hémodynamiques régionales. Cette hétérogénéité interindividuelle complique les décisions de traitement en aigu. Ainsi, de nombreux groupes de recherche se concentrent sur le sujet complexe de la prédiction et de la classification des AVC ischémiques. Leurs travaux ont permis de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents impliqués lors d'un AVC, mais la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique reste une question ouverte [REKIK et collab. \[2012\]](#); [WINTERMARK et collab. \[2013\]](#). En effet, il existe une grande variabilité de l'évolution des AVC chez les patients que les modèles de prédiction actuels ont du mal à décrire, suggérant une interaction complexe entre de multiples co-facteurs. Le challenge ISLES [MAIER et collab. \[2017\]](#), par exemple, témoigne de l'intérêt actuel de la communauté des chercheurs pour la prédiction de la lésion finale d'un AVC.

Dans ce contexte, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est souvent utilisée pour prédire les lésions de l'AVC, notamment l'IRM de perfusion, pour évaluer l'état de perfusion dans les tissus cérébraux. En effet, la signature temporelle du signal MR enregistré dans chaque voxel dépend de l'état de perfusion du tissu dans le voxel et les signaux temporels MR sont donc utilisés dans la pratique pour extraire des paramètres hémodynamiques semi-quantitatifs ou quantitatifs (voir Section 4.2.2). Au fil des années, de nombreux post-traitements ont été proposés pour approcher l'IRM de perfusion d'une modalité d'imagerie quantitative [WILLATS et CALAMANTE \[2013\]](#). L'objectif de ces post-traitements était motivé par l'idée de détecter, via une simple méthode de seuillage (voir Section 4.2.4), les différentes régions cérébrales pathologiques. Cependant, il reste encore beaucoup de difficultés à surmonter pour obtenir un calcul précis et robuste des paramètres de perfusion et certains chercheurs s'interrogent sur l'intérêt d'une telle approche quantitative en IRM de perfusion [MEIJS et collab. \[2016\]](#). En fin de compte, l'IRM de perfusion a principalement été utilisée en tant que modalité alternative à la modalité d'imagerie TEP, une modalité d'imagerie quantitative qui est rarement disponible dans les centres hospitaliers. Cependant, cette stratégie initiale ne nous éloigne-t-elle pas de toute la potentialité de l'IRM de perfusion? En effet, l'IRM de perfusion est une modalité d'imagerie dynamique, mais elle est généralement considérée soit comme une entité temporelle lors du post-traitement, en considérant le signal de chaque voxel indépendamment, soit comme une entité spatiale, lors de la synthèse des informations qu'elle contient par une cartographie 3D. En pratique, seules quelques approches récentes tentent d'exploiter la nature spatio-temporelle des données [FRINDEL et collab. \[2014\]](#); [SCHMID \[2011\]](#).

Dans ce travail, nous étudions le potentiel de nouveaux descripteurs directement extraits à

partir d'images d'IRM de perfusion brutes pour la prédiction voxel-à-voxel de l'état final des tissus. Puisque l'œil humain est capable de distinguer les régions cérébrales présentant des comportements spatio-temporels pathologiques en IRM de perfusion brute, même sans traitement ultérieur des données, nous proposons ici d'étudier le potentiel prédictif de l'IRM de perfusion brute en considérant l'allure spatio-temporelle locale de chaque voxel en tant que texture. Quelques travaux récents [GIACALONE et collab. \[2017\]](#); [HUANG et collab. \[2010\]](#); [SCALZO et collab. \[2012\]](#) ont démontré l'intérêt d'une approche «régionale» pour la question de la prédiction de l'état final des tissus dans un AVC. Cela a été fait dans [HUANG et collab. \[2010\]](#) et [SCALZO et collab. \[2012\]](#) avec un classificateur ou un modèle de régression entre le paramètre temporel extrait d'images d'IRM de perfusion et le niveau de gris de l'IRM FLAIR finale. Dans [GIACALONE et collab. \[2017\]](#), l'approche régionale des AVC a été démontrée à l'aide de mesures de prévisibilité issues de la théorie de l'information appliquée aux données d'entrée et de sortie binarisées d'images IRM de perfusion et FLAIR. Dans ces études, les images considérées ont été post-traitées. Nous proposons donc ici une nouvelle approche qui consiste à encoder directement dans un patch les informations spatio-temporelles contenues dans l'environnement régional de chaque voxel sans aucun post-traitement. Nous évaluons ensuite le potentiel de ce patch pour une prédiction voxel-à-voxel de l'état final des tissus. Pour cela, chaque patch est ensuite décrit par des motifs binaires locaux et un séparateur à vastes marges (SVM) est enfin utilisé pour classifier le voxel associé au patch. Ce travail a été présenté dans la publication [GIACALONE et collab. \[2018\]](#) et dans les travaux de thèse de M. [GIACALONE \[2017\]](#).

### 6.2.2 Données et encodage

Pour cette étude pilote, nous travaillons sur quatre patients de la base de données I-KNOW n'ayant pas reperfusé. Leurs IRM de perfusion brutes acquises à l'admission du patient à l'hôpital ont été récupérées et une correction des mouvements a été entreprise en recalant coupe à coupe, par recalage rigide, tous les points temporels sur le premier temps. Ce recalage a été fait de façon itérative en recalant les points temporels au temps  $(n+1)$  sur les points temporels au temps  $(n)$  et en appliquant les matrices de transformation obtenues en cascade de sorte à aligner in fine tous les points temporels sur le premier temps. L'image d'IRM FLAIR acquise un mois après l'accident vasculaire cérébral a été recalée sur l'image de la valeur de référence de l'IRM de perfusion en phase aiguë, image calculée en moyennant les points temporels mesurés avant l'arrivée du bolus d'agent de contraste. La matrice de transformation obtenue a ensuite été appliquée au masque de segmentation de la lésion finale et un seuil de 50% a été choisi pour re-binariser le masque de la lésion en compensation des effets de volume partiel. L'étude proposée ici est une étude voxel à voxel, et ainsi un sous-groupe de voxels pour chaque patient a été sélectionné afin d'obtenir une bonne répartition dans notre jeu de données d'apprentissage et de test entre voxels non-infarctés et voxel infarctés. Les voxels étudiés ont été sélectionnés de sorte à avoir une proportion de 50% de voxels infarctés contre 50% de voxels non-infarctés avec, parmi les voxels non-infarctés, 60% de voxels situés dans la région ipsi-latérale et 40% de voxels situés dans la région contra-latérale, en accord avec les recommandations de [JONSDOTTIR et collab. \[2009\]](#). Au final, nous travaillons ici avec un jeu de données de 28550 voxels extraits des images des 4 patients.

Notre nouvelle proposition de descripteurs vient du constat que la signature spatio-temporelle des voxels est particulièrement différente dans les régions anormales en perfusion (voir Figure 6.5). L'idée qui nous motive ici est d'essayer de traduire cette signature spatio-temporelle facilement identifiable par l'œil humain en une texture qui puisse être catégorisée par un ordinateur de façon automatique. Pour cela, nous proposons d'encoder l'information contenue dans le voisinage de chaque voxel en déroulant les signaux temporels le long d'une dimension spatiale et en empilant les signaux des 9 voxels du voisinage (3x3) du voxel d'intérêt les uns à la suite des autres, créant ainsi pour un voxel cible une imagerie de taille 9 par  $N_t$ , avec  $N_t$  le nombre de points d'acquisition temporelle. Dans notre cas  $N_t = 60$ . Cet encodage est illustré à la Figure 6.6. Afin de prendre en compte l'information provenant d'un voisinage plus étendu que le voisinage immédiat de taille 3x3, nous proposons également de procéder à une étape préliminaire de lissage temps à temps

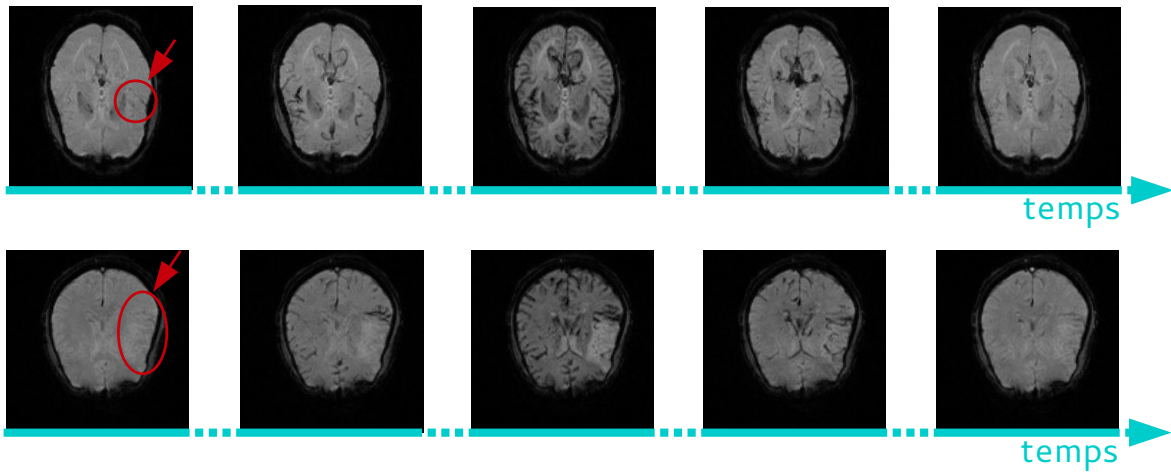


FIGURE 6.5 – Illustration de la signature spatio-temporelle des signaux bruts des voxels en IRM de perfusion. La région avec un comportement anormal en perfusion est mise en évidence par le cercle rouge. Image tirée de GIACALONE [2017].

de l'image IRM en appliquant un filtre moyen de taille  $N \times N$ . Nous dénommerons  $I_N(v_i)$  l'imagerie associée au voxel  $v_i$  produite après lissage de l'image IRM avec un filtre moyen de taille  $N \times N$ . Ici nous considérons les imagerie de type  $I_1$  (pas de lissage préliminaire),  $I_3$  et  $I_5$ . Au final, nous encoderons donc un voxel par trois imagerie de taille 9 par 60.

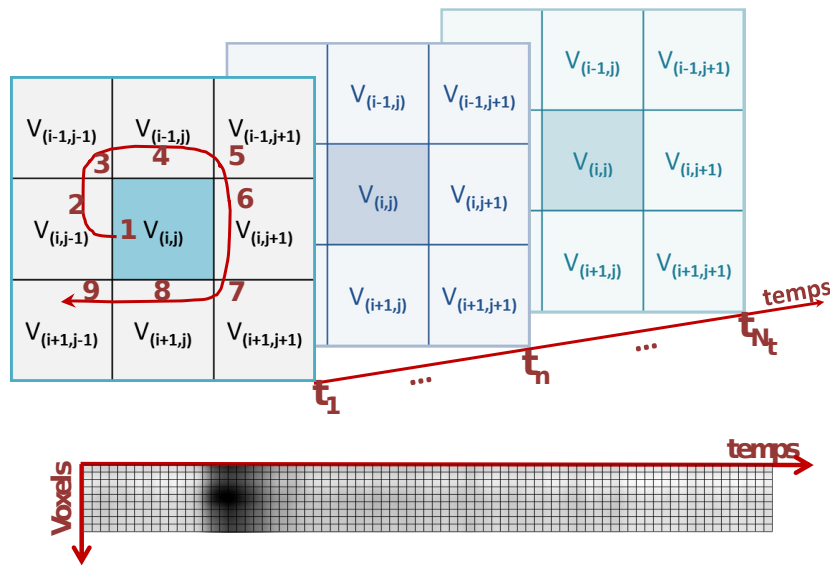


FIGURE 6.6 – Méthode d'encodage sous forme d'imagerie de la signature spatio-temporelle des signaux bruts des voxels en IRM de perfusion. Image tirée de GIACALONE et collab. [2018].

Intuitivement, nous nous attendons à obtenir des profils différents pour les voxels dans les régions où les tissus finissent par s'infarcir et ceux dans les régions saines. En regardant l'aspect des imagerie obtenues dans les deux groupes de voxels (tissus sains n'appartenant pas à la lésion finale et tissus pathologiques appartenant à la lésion finale), nous remarquons effectivement une telle tendance (voir Figure 6.7). Le profil type obtenu pour les tissus sains présente une tâche en hypo-intensité bien définie, de largeur relativement étroite et similaire pour toutes les lignes de l'imagerie, indiquant un comportement cohérent de tous les voxels d'un même voisinage avec un passage rapide du bolus d'agent de contraste. Le profil type obtenu pour les tissus pathologiques présente une région en hypo-intensité très étalée, moins bien contrastée et avec une largeur va-

riable en fonction de la ligne de l'imagerie, indiquant un comportement plus erratique pour les voxels d'un même voisinage avec un passage difficile du bolus d'agent de contraste. Cependant, les profils observés sur ces imagerie sont-ils suffisamment discriminants pour pouvoir permettre la classification des voxels en fonction de leur devenir? La question est donc de savoir s'il est possible de classifier ces tissus en fonction du motif visible sur l'imagerie. Pour cela, nous proposons premièrement de décrire les motifs contenus dans l'imagerie en utilisant les descripteurs de motifs binaires locaux (ou LBP du terme anglais de Local Binary Pattern).

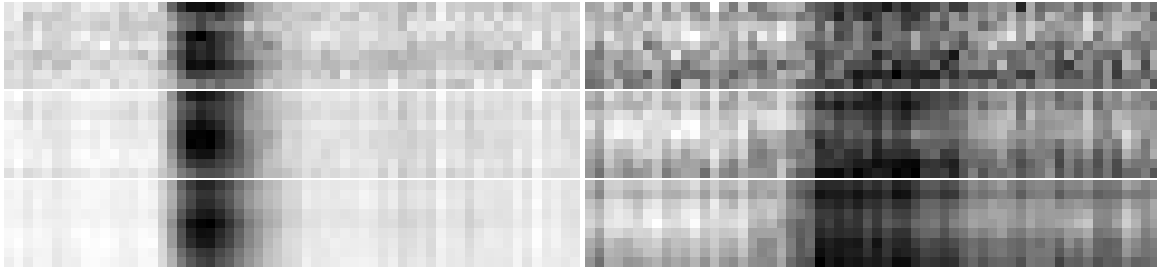


FIGURE 6.7 – Illustration des profils types des imagerie de type  $I_1$ ,  $I_3$  et  $I_5$  (de haut en bas) pour les tissus sains (à gauche) et pour les tissus situés dans la lésion finale (à droite). Images tirées de données personnelles.

### 6.2.3 Descripteurs de texture et apprentissage

De par leur simplicité de calcul et leur fort potentiel discriminatoire, les motifs binaires locaux (LBP) sont une méthode très populaire pour de nombreuses approches en analyse de texture. Les LBP correspondent à un descripteur de texture qui décrit l'environnement local de chaque voxel par un label calculé par seuillage simple des valeurs en niveau de gris de ses voxels environnants. Une des propriétés importantes des LBP est notamment leur robustesse face aux changements d'intensité moyenne des images qui peuvent être causés par exemple par des variations d'illumination. Un autre attrait est leur simplicité computationnelle qui rend possible leur utilisation dans des contextes d'analyses d'images complexes en temps réel. Dans notre cas applicatif, les propriétés des LBP vont présenter un grand intérêt. D'une part, car les signaux bruts des IRM de perfusion ne sont pas quantitatifs et l'invariance en brillance sera donc nécessaire. D'autre part, si l'utilisation des LBP est utilisée à terme lors de la prise en charge de patients en clinique, le coût computationnel bas sera lui aussi avantageux. L'idée de base des LBP est qu'une texture bidimensionnelle peut être décrite par deux mesures complémentaires : le motif et le contraste local. L'opérateur LBP original [OJALA et collab. \[1996\]](#) consiste à former un label pour chaque voxel de l'image en niveau de gris par seuillage des 8 voxels de son voisinage (3x3) produisant un nombre binaire pour chaque voisin en sortie. Chaque label binaire des 8 voisins sert ensuite de code binaire pour produire le label du voxel central. Il y a donc  $2^8 = 256$  labels possibles pour chaque voxel. L'histogramme de l'image labellisée et/ou les histogrammes de l'image découpée en sous-parties peuvent ensuite être utilisés comme descripteurs de texture.

De nombreuses approches liées aux LBP originaux proposés par Ojala et Pietikäinen ont été développées pour la segmentation de textures. L'opérateur des LBP a été étendu à l'utilisation de voisinages de différentes tailles [OJALA et collab. \[2002\]](#). L'utilisation d'un voisinage circulaire, avec interpolation bilinéaire des valeurs pour les points de coordonnées ne tombant pas sur un voxel, permet de considérer toutes les combinaisons de rayons d'action et de nombres de voxels "voisins" possibles. Une autre extension de l'opérateur LBP d'origine est la définition de ce que l'on appelle un motif uniforme, qui peut être utilisé pour réduire la longueur du vecteur des caractéristiques et développer un descripteur simple et invariant en rotation. Cette extension a été inspirée par le fait que certains motifs binaires se retrouvent de façon plus régulière dans les images texturées que d'autres. Un motif binaire local est appelé uniforme si le motif binaire contient au plus 2 transitions au niveau du bit de 0 vers 1 (ou inversement) quand le motif est parcouru de façon



circulaire. Par exemple, les motifs 00000000 (0 transition), 01110000 (2 transitions) et 11001111 (2 transitions) sont uniformes alors que les motifs 11001001 (4 transitions) et 01010010 (6 transitions) ne le sont pas. Lors du calcul des labels du LBP, les motifs uniformes sont utilisés et les motifs non-uniformes sont tous fusionnés comme un même label. Par exemple, si l'on considère un voisinage  $(8,R)$ <sup>1</sup>, il y a un total de 256 motifs possibles, dont 58 uniformes, ce qui nous donne une réduction du nombre des labels de 256 à 59. Ojala et al. [OJALA et collab. 2002] ont mis en évidence à travers leurs expériences sur images de textures que les motifs uniformes représentent un peu moins de 90% des différents motifs observés en utilisant un voisinage  $(8,1)$ .

Ici, nous proposons d'utiliser des LBP avec un voisinage  $(8,1)$  et un codage avec motifs uniformes (donnant un total de 59 labels possibles) pour les imagerie de types  $I_1$ ,  $I_3$  et  $I_5$ . Nous utilisons ensuite comme vecteurs caractéristiques pour chaque voxel, la concaténation des histogrammes calculés sur les imagerie labellisées dans leurs intégralités, et des histogrammes calculés sur des sous-imagerie partageant les imagerie labellisées en 2, 4, 6 et 12 portions égales et contiguës. Au total, chaque histogramme contient 59 valeurs et nous calculons  $(1+2+4+6+12=)$  25 histogrammes pour chacun des 3 types d'imagerie associées à chaque voxel. Ceci nous donne donc un vecteur caractéristique de taille  $(59 \times 25 \times 3=)$  4425 pour chaque voxel. Nous souhaitons maintenant utiliser ce vecteur caractéristique pour classifier chaque voxel selon son statut final (classe 1 pour les voxels appartenant à la lésion finale ou classe 0 pour les voxels n'appartenant pas à la lésion finale). Pour cela, nous proposons d'utiliser une méthode d'apprentissage automatique appelée séparateur à vastes marges (SVM).

La méthode d'apprentissage automatique SVM (du terme anglais Support Vector Machine), consiste à trouver l'hyperplan séparateur permettant de séparer au mieux, dans l'espace des variables d'entrée, les points du jeu d'apprentissage en fonction de leur statut final (classe 0 ou 1). Un point est alors classifié comme de classe 0 ou 1 en fonction de sa position par rapport à l'hyperplan séparateur obtenu (tous les points d'un même côté de l'hyperplan étant classifiés comme appartenant à la même classe). Plus la distance entre le point à classifié et l'hyperplan séparateur est grande et plus la confiance pouvant être apportée à la prédiction de la classe du point est élevée. La distance entre l'hyperplan et les points d'apprentissage les plus proches de celui-ci, points appelés vecteurs de support, est définie comme la marge. L'hyperplan séparateur sélectionné par la méthode des SVM correspond à l'hyperplan permettant d'obtenir la plus grande marge possible. Cette méthode fonctionne pour des cas où les points des deux classes différentes sont linéairement séparables. Dans de nombreuses situations, les deux classes ne sont pas linéairement séparables et il est alors possible de transformer les variables d'entrée dans un nouvel espace, appelé espace de redescription, de dimension supérieure à l'espace d'origine et dans lequel les points sont rendus linéairement séparables. Ce passage par un espace de redescription se fait en pratique grâce à une fonction noyau. Cette astuce est donc souvent appelée 'Kernel Trick' (ou astuce des noyaux).

Ici nous proposons d'utiliser un classifieur SVM avec un noyau polynomial de degré 3 prenant comme variables d'entrée les éléments du vecteur caractéristique de chaque voxel. La taille du vecteur caractéristique obtenu en combinant l'information extraite des différentes imagerie est vraiment très grande, ainsi afin de réduire la taille de ce vecteur, nous procédons préalablement à une analyse en composantes principales et conservons uniquement les premiers vecteurs principaux qui permettent de décrire 90% de la variance contenue dans les données d'apprentissage.

#### 6.2.4 Evaluation du classifieur

Afin d'estimer la fiabilité du classifieur SVM pour la prédiction de l'état final des tissus, nous procédons à une validation croisée de type k-fold. Nous découpons notre jeu de données en cent ensembles de voxels et, pour chaque combinaison possible, nous utilisons quatre-vingt-dix-neuf

---

1. La notation  $(P,R)$  est utilisée pour référer aux P voxels "voisins" d'un voxel central échantillonnés le long d'un cercle de rayon R centré autour du voxel central d'intérêt.

des cent ensembles pour l'apprentissage du classifieur SVM (99% des données) et un des cent ensembles pour tester la qualité du classifieur SVM obtenu (1% des données). En moyenne, après réduction de la dimension du vecteur caractéristique des données d'apprentissage, via la décomposition en composantes principales de celui-ci, le vecteur utilisé comme variable d'entrée pour chaque voxel dans le classifieur SVM était de taille 745, soit une réduction de plus de 80% de la taille du vecteur caractéristique. Les résultats obtenus sur les données extraites des quatre patients sont donnés aux Tableaux 6.1 et 6.2. On peut voir que le taux d'erreur est similaire pour les voxels positifs et négatifs, avec une sensibilité de 90.5% contre une spécificité de 89.5% en moyenne. Sur le petit jeu de données pilote utilisé ici, nous obtenons une précision qui ne descend pas en dessous des 84%. Les Figures 6.8 et 6.9 donnent à visualiser les imageries de type  $I_1$  associées à des voxels incorrectement classifiés. Pour certaines imageries, nous pouvons noter la présence d'une bande horizontale qui pourrait s'expliquer par des différences de niveau d'intensité de référence avant l'arrivée du bolus d'agent de contraste. Afin de s'affranchir de cela, une possibilité simple et rapide serait de normaliser, pour chaque voxel, les signaux bruts d'IRM de perfusion par la valeur de référence avant l'arrivée du bolus. Également, certaines lignes des imageries incorrectement classifiées ne semblent pas voir arriver le bolus d'agent de contraste (aucune chute de l'intensité du signal n'est observable). Ceci pourrait s'expliquer par deux scénarios différents. En effet, l'absence d'une chute de signal sur la ligne associée à un voxel pourrait s'expliquer par le fait que le voxel se situe dans des tissus pathologiques anormalement perfusés ou alors par le fait qu'il se situe à l'extérieur des tissus cérébraux, comme dans les ventricules ou la zone périphérique du cerveau. On peut donc s'attendre à ce que l'approche proposée ici ait des difficultés à classier les voxels en contact avec les ventricules ou la surface du cerveau.

TABLEAU 6.1 – Matrice de confusion moyenne obtenue sur les 100 jeux de test avec le classifieur SVM.

		Valeurs observées	
		Infarci (classe 1)	Sain (classe 0)
Valeurs prédites	Infarci (classe 1)	129	15
	Sain (classe 0)	14	128

TABLEAU 6.2 – Indicateurs de fiabilité des classifieurs SVM obtenus pour les 100 jeux de test. La précision correspond au nombre de voxels qui sont classifiés correctement sur le nombre total de voxels dans le jeu test. La sensibilité correspond au nombre de voxels qui sont correctement classifiés comme appartenant à la classe 1 (infarcis), sur le nombre total de voxels appartenant effectivement à la classe 1 dans le jeu test. La spécificité correspond au nombre de voxels qui sont correctement classifiés comme appartenant à la classe 0 (sains), sur le nombre total de voxels appartenant effectivement à la classe 0 dans le jeu test.

	Précision	Sensibilité	Spécificité
Minimum	0.8456	0.8377	0.8227
Moyenne	0.8995	0.9041	0.8951
Maximum	0.9406	0.9554	0.9568

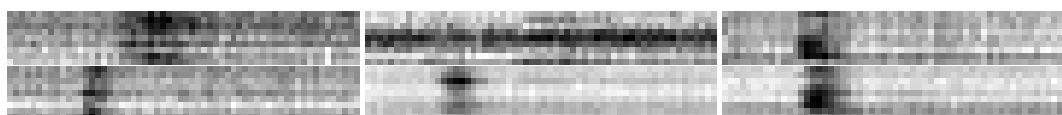


FIGURE 6.8 – Illustration de 6 imageries  $I_1$  de tissus infarcis qui ont été incorrectement classifiés comme tissus sains (faux négatifs). Image tirées de données personnelles.

Dans cette petite étude pilote, nous avons proposé une nouvelle approche pour encoder l'information spatio-temporelle des voxels contenus dans les données brutes en IRM de perfusion.

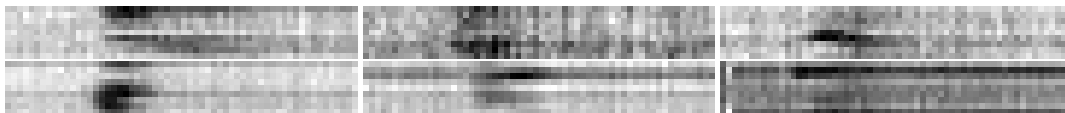


FIGURE 6.9 – Illustration de 6 imageries  $I_1$  de tissus sains qui ont été incorrectement classifiés comme tissus infarctés (faux positifs). Image tirée de données personnelles.

Nous avons ensuite proposé une méthode, basée sur des motifs binaires locaux et une méthode d'apprentissage par séparateurs à vastes marges, pour classifier l'état final des voxels à partir uniquement de l'information en IRM de perfusion. Une vue globale de l'approche proposée ici est donnée à la Figure 6.10. D'après les résultats obtenus sur le jeu de données pilote utilisé, il semblerait que la méthode proposée soit prometteuse. Malgré l'absence totale de pré-traitement des données de perfusion, la précision de classification obtenue atteint pratiquement les 90% en moyenne. Bien entendu, une étude sur un plus grand ensemble de voxels, avec plus de patients, doit maintenant être réalisée pour confirmer l'intérêt de l'approche proposée.

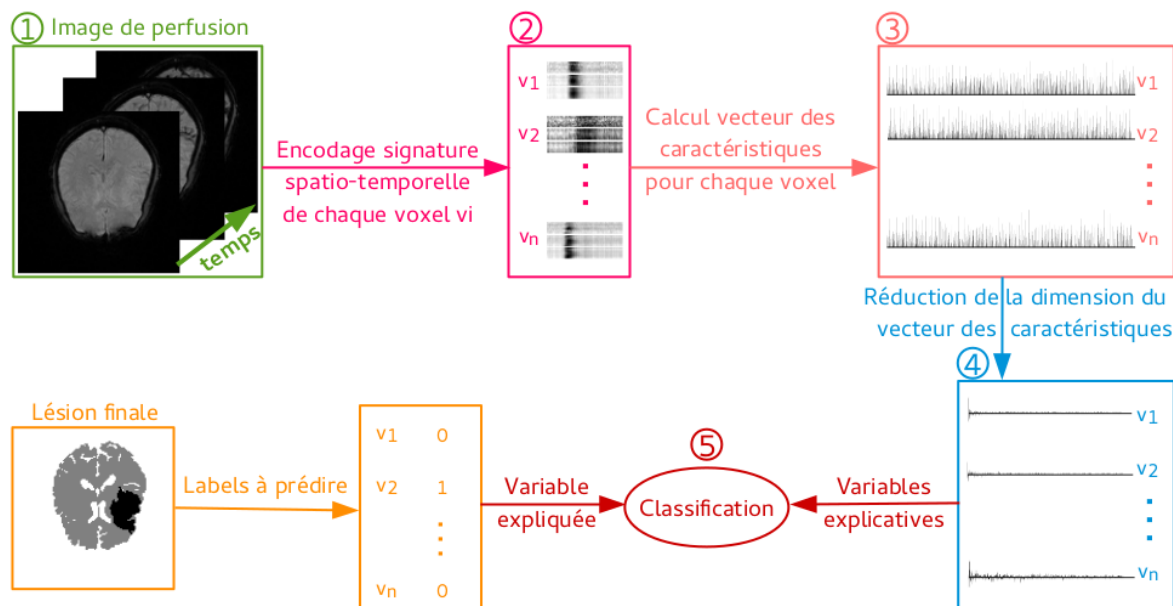


FIGURE 6.10 – Vue globale de l'approche de classification proposée. Image tirée de GIACALONE et collab. [2018].

Après cette première preuve de faisabilité, de très nombreuses perspectives s'ouvrent à nous. Notamment, à l'étape 1 représentée sur la Figure 6.10, nous prenons comme donnée d'entrée l'image d'IRM de perfusion brute et il serait intéressant de regarder l'ampleur de l'augmentation en précision qui pourrait être obtenue si l'image de perfusion était pré-traitée (via l'étape de déconvolution habituelle de la fonction d'entrée artérielle). Nous avons produit ces résultats et comparé les performances de classification obtenues en utilisant, comme initialement proposé dans ce travail, des images de perfusion brutes pour le calcul des patches et ceux obtenus en utilisant, de manière classique, des images ayant subi les post-traitements habituels appliqués en IRM de perfusion quantitative. Pour cette expérience, une déconvolution temporelle standard de Tikhonov CALAMANTE et collab. [2003] a été utilisée pour la comparaison avec les signaux de perfusion bruts. Les résultats obtenus sont illustrés à la Figure 6.11. Il apparaît que les performances en terme d'identification de la lésion d'AVC finale sont très proches les unes des autres. Il en va de même en termes de précision, de spécificité et de sensibilité (résultats non montrés). Le gain potentiel lié à l'utilisation d'images post-traitées réside peut-être dans la taille du modèle, qui est plus petite (par exemple, 350 caractéristiques pour les données décomposées par rapport à 454

pour les données de perfusion brutes).

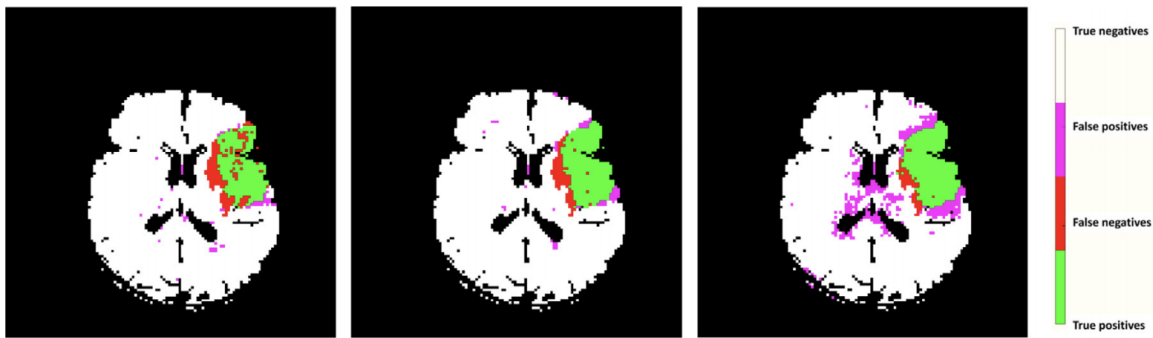


FIGURE 6.11 – Illustration des performances de classification obtenues pour une coupe de patient avec (à gauche) les signaux de perfusion brutes, (au milieu) les signaux de concentration et (à droite) les signaux de concentration après déconvolution. Le modèle de classification utilisé ici a été entraîné sur tous les voxels (des quatre patients différents) n'appartenant pas à cette coupe spécifique. Image tirée de [GIACALONE et collab. \[2018\]](#).

Le résultat présenté à la Figure 6.11 pour la prédiction à partir des signaux d'IRM de perfusion brutes est très intéressant car ils démontrent la possibilité d'effectuer une prédiction de qualité similaire sans déconvolution. De plus, les erreurs trouvées sur la Figure 6.11 avec notre méthode sont de "bonnes" erreurs, car les voxels mal classés ne sont pas positionnés de manière aléatoire dans le cerveau, mais situés précisément sur la frontière entre régions infarctées et saines, c'est-à-dire là où la prise de décision est la plus difficile.

Outre la valeur intrinsèque de notre prédicteur basé sur un codage spatio-temporel de l'IRM de perfusion brut, on peut s'interroger sur les performances obtenues avec notre schéma de prédiction en relation avec la littérature existante. Dans la plupart des études récentes utilisant des approches basées sur l'apprentissage automatique dans le cadre du challenge ISLES [MAIER et collab. \[2017\]](#) ou en dehors, par exemple via l'utilisation de l'apprentissage profond avec un réseau de neurones [HUANG et collab. \[2010\]](#); [NIELSEN et collab. \[2018\]](#) les meilleures performances se situent entre 85 et 95% de précision. Il est toutefois important de noter que dans ces approches de telles performances ont été obtenues en combinant aux images de perfusion des images de diffusion. L'IRM diffusion au stade aigu de l'AVC est connue pour être une imagerie hautement prédictive de la lésion de l'AVC finale [GIACALONE et collab. \[2017\]](#). Dans la petite cohorte considérée ici, les lésions étaient des lésions assez compactes avec une bonne similitude entre la lésion de perfusion précoce et la lésion de diffusion. Cela peut expliquer pourquoi nous obtenons des résultats de prédiction similaires à ceux de la littérature en ne travaillant que sur des images de perfusion. Il serait intéressant d'incorporer un jeu de données plus volumineux comprenant des patients présentant des différences plus importantes entre perfusion et diffusion pour évaluer dans ce cas la valeur prédictive de la perfusion seule et le gain apporté conjointement par la diffusion et la perfusion.

## 6.3 Classification bayésienne naïve appliquée à la prédiction de l'évolution de lésion dans l'AVC ischémique : contribution thèse N. Debs

### 6.3.1 Contexte biomédical

Le contexte applicatif est très similaire à celui de la Section 6.2 sur la prédiction de l'évolution des lésions observées en phase aiguë (lors de l'arrivée à l'hôpital, quelques heures après le début des symptômes).

Cette nouvelle approche se distingue de la précédent au niveau de données d'entrée fournies au classifieur et la nature du classifieur. En effet, dans ce travail la question de la prédiction de l'évolution de la lésion d'AVC est abordée au moyen de deux modalités d'imagerie IRM (contrairement à la Section 6.2 où la modalité d'imagerie était unique). Les deux modalités en question sont largement utilisées en clinique et correspondent à l'imagerie de diffusion (DWI) qui est une imagerie volumique et montre l'étendue de l'oedème cytotoxique et l'imagerie de perfusion (PWI) qui est une imagerie dynamique et donne accès à l'état hémodynamique des tissus.

Par ailleurs, l'approche probabiliste de classification est ici bayésienne et non fréquentiste comme dans la Section 6.2. Ces deux approches se distinguent de par leur rapport aux données : l'approche fréquentiste consiste à trouver le paramètre le plus probable au vue des données alors que l'approche bayésienne essaiera d'apprendre la distribution du paramètre, en d'autres terme d'estimer la pertinence de chaque valeur possible du paramètre. Pour ce faire, il faut lui fournir une distribution « a priori » sur les paramètres. Puis l'algorithme apprend la distribution (appelée posterior) via la règle de Bayes, en utilisant les données. Les classifieurs bayésiens bénéficient de nombreux avantages. Le plus notable est que grâce à l'a priori on oriente l'apprentissage sur des caractéristiques importantes du paramètre à estimer. Cet a priori sera formulé sous la forme d'un modèle simple avec peu de paramètres et permettra donc une grande rapidité de calcul lors de la phase d'apprentissage.

Plus spécifiquement, nous proposons une approche par classification bayésienne naïve basée voxel à partir des modalités d'imagerie de diffusion et de perfusion. L'influence de l'échelle d'observation de chaque voxel et de la taille de l'ensemble d'entraînement est discuté. Ce travail a été présenté dans la publication [DEBS et collab. \[2019\]](#) et constitue un jalon du travail de thèse de N. Debs (soutenance prévue en 2020).

### 6.3.2 Données et encodage des images

Nous avons utilisé des données cliniques du projet européen I-KNOW [HERMITTE et collab. \[2013\]](#). Tous les patients présentaient un AVC de la circulation antérieure. À l'admission à l'hôpital, des images PWI et DWI ont été réalisées sur chaque patient. Une imagerie de suivi FLAIR a été également réalisée un mois après l'admission. Pour cette étude pilote, nous avons sélectionné un nombre restreint de 9 patients admis à l'hôpital dans les 3 heures suivant l'apparition des premiers symptômes. Les artefact de mouvement des images PWI ont été corrigés. Ces mêmes images PWI ont également été déconvoluées par décomposition singulière circulaire afin d'obtenir les cartes paramétriques hémodynamiques. Ces cartes ont ensuite été normalisées en définissant manuellement une région de référence. Enfin, les images DWI et PWI ont été recalées sur le FLAIR par déformation rigide pour chacun des patients. Les masques binaires de la lésion finale à partir de l'imagerie FLAIR ( $Y$ ) et de l'oedème cytotoxique à partir de l'image DWI ( $X_1$ ) ont été segmentés manuellement par des experts. Les masques binaires issus des cartes hémodynamiques ( $X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$ ) ont été obtenus par seuillage. Le seuil a été défini comme la valeur associée au point le plus proche du point idéal (1,1) de la courbe ROC au regard de la lésion finale (FLAIR). La courbe ROC a été calculée à partir de voxels d'une région d'intérêt, avec un ratio de voxels sains et de voxels infarctés de 0.5.

L'imagerie DWI donne une image 3D de la lésion initiale. L'imagerie PWI produit une image dynamique (3D + temps), à partir de laquelle nous extrayons, suite à une étape de déconvolution, plusieurs cartes paramétriques 3D. Nous avons généré cinq cartes parmi les plus communément

utilisées : le flux cérébral sanguin (CBF), le volume cérébral sanguin (CBV), le temps de transit moyen (MTT), le temps au maximum (TMAX) et le temps au pic (TTP). L'imagerie DWI et les 5 cartes hémodynamiques (CBF, CBV, MTT, TMAX, TTP) sont seuillées pour ne travailler qu'avec des masques binaires respectivement notés  $X_1$  et  $(X_2, X_3, X_4, X_5, X_6)$ . Ainsi, nous avons décrit chaque patient grâce à ces 6 cartes 3D binaires de la phase aiguë. L'IRM-FLAIR acquise 1 mois après l'admission du patient à l'hôpital rend compte de la lésion finale. Elle a été segmentée manuellement par des experts pour en extraire une image 3D binaire de l'infarctus final noté  $Y$ .

Nous proposons d'inclure des informations sur l'état des voxels voisins des 6 cartes binaires de la phase aiguë, tout en conservant un petit nombre de valeurs possibles. Ainsi chaque voxel ne dépend plus seulement de sa propre valeur, mais aussi de la valeur de son voisinage  $N \times N$  (en ignorant les voxels voisins en dehors de la région du cerveau) avec  $N$  l'échelle d'observation. Chaque voxel de chaque carte étant initialement binaire et donc encodé par deux valeurs, nous proposons désormais de l'encoder par six valeurs comme décrit dans la Table 6.3.

TABLEAU 6.3 – Encodage en 6 valeurs pour les cartes binaires prenant en compte, pour chaque voxel, l'état des voxels de son voisinage  $N \times N$ .

Valeur	Voxel central supérieur au seuil	% de voxels voisins supérieur au seuil
0	non	[0,25]
1	non	]25,75[
2	non	[75,100]
3	oui	[0,25]
4	oui	]25,75[
5	oui	[75,100]

### 6.3.3 Classification bayésienne naïve

La prédiction de l'infarctus final est vu comme un problème de classification binaire où, sur la base de 6 cartes binaires de la phase aiguë, chaque voxel appartient à une des deux classes suivantes : sain ou lésion.

Nous avons fait le choix d'un classifieur bayésien naïf, dont le modèle sous-jacent estime les probabilités conditionnelles qu'une observation appartienne à une classe donnée compte tenu des valeurs de variables caractéristiques supposées indépendantes entre elles. Dans notre travail, une observation correspond à un voxel qui peut appartenir à 2 classes distinctes. Les variables caractéristiques correspondent aux 6 cartes binaires et sont supposées statistiquement indépendantes. Ainsi, la probabilité a posteriori qu'un voxel  $Y$  appartienne à la classe  $k$  étant donné  $n$  variables caractéristiques  $X_1, X_2, \dots, X_n$  peut être modélisée selon le théorème de Bayes :

$$P(Y = k | X_1, X_2, \dots, X_n) = \frac{P(Y = k) \prod_{i=1}^n P(X_i | Y = k)}{P(X_1, X_2, \dots, X_n)} \quad (6.2)$$

où  $P(Y = k)$  est la probabilité a priori que  $Y$  soit de classe  $k$ ,  $P(X_1, \dots, X_n | Y = k)$  est la vraisemblance, et  $P(X_1, \dots, X_n)$  est l'évidence qui correspond à une constante (avec  $n = 6$  et  $k \in \{0, 1\}$ ). Les probabilités a priori sont estimées à partir d'un ensemble de voxels d'entraînement, où  $P(Y = k)$  correspond au ratio du nombre de voxels observés de classe  $k$  sur le nombre de voxels observés au total. Nous présumons également la loi suivie par chacune des variables caractéristiques  $X_1, X_2, \dots, X_n$  :

- en encodant les 6 cartes  $X_1, X_2, \dots, X_6$  comme des images binaires ( $N = 0$ ), on fait l'hypothèse qu'elles suivent une loi de Bernoulli multivariée (qui correspond à un produit de lois de Bernoulli univariées)

- en encodant les 6 cartes  $X_1, X_2, \dots, X_6$  comme des images multi-labels ( $N > 0$ , *i.e.* chaque voxel peut prendre 6 valeurs possibles :  $\{0,1,2,3,4,5\}$ ), on fait l'hypothèse qu'elles suivent une loi multinomiale.

Les paramètres des lois de probabilité présumées sont calculés sur la base de l'ensemble de voxels d'entraînement. À partir du modèle probabiliste décrit, le classifieur bayésien naïf peut être modélisé par une fonction  $C_{BN}$  qui classe les voxels par maximum a posteriori selon la règle de décision

$$C_{BN}(k, x_1, \dots, x_n) = \underset{k \in \{0,1\}}{\operatorname{argmax}} \operatorname{argmax} P(Y = k) \prod_{i=1}^n P(X_i = x_i | Y = k) \quad (6.3)$$

où  $x_1, x_2, \dots, x_n$  sont les valeurs prises par les variables caractéristiques  $X_1, X_2, \dots, X_n$  d'un voxel à classer.

### 6.3.4 Evaluation des performances de classification

Le degré de similarité spatiale entre la lésion prédite par le modèle bayésien et la lésion apparente sur l'imagerie FLAIR (vérité terrain) a été quantifié à l'aide du score Dice (DSC), calculé selon :

$$DSC = \frac{2VP}{2VP + FN + FP} \quad (6.4)$$

où TP correspond aux voxels vrais positifs, FN aux voxels faux négatifs et FP aux voxels faux positifs. Les performances de classification ont été étudiées pour plusieurs combinaisons de patients possibles : nous avons considéré  $i$  patients d'apprentissage parmi un total de 9 patients, pour  $(9 - i)$  patients test ( $i \in \{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8\}$ ).

Nous avons représenté la vraisemblance de chacune des cartes binaires sur la Fig. 6.12. Toutes les cartes semblent contribuer à la prédiction de l'infarctus final, en présentant des probabilités supérieures à 0.2. Cependant les images DWI, CBF et CBV semblent les plus prédictives en présentant des probabilités respectives de 0.59, 0.65 et 0.54. Ces propriétés prédictives sont en accord avec la littérature. Ces probabilités de vraisemblance semblent dépendantes du choix des patients dans l'ensemble d'apprentissage. Cependant quelle que soit la combinaison de patients, la tendance reste la même.

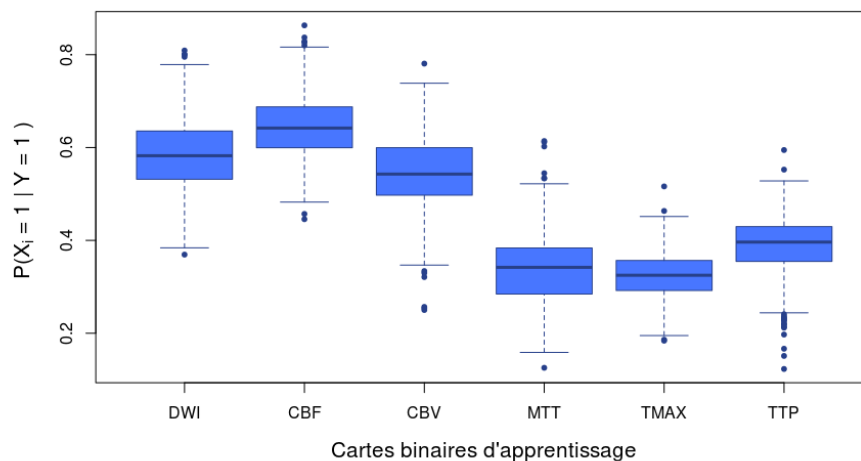


FIGURE 6.12 – Vraisemblances des 6 cartes binaires pour la classe lésion, pour toutes les combinaisons de patients possibles dans l'ensemble d'apprentissage. Image tirée de DEBS et collab. [2019].

Nous avons comparé les performances de classification du modèle bayésien naïf selon différentes combinaisons de patients dans l'ensemble d'apprentissage. La Fig. 6.13 présente les statis-

tiques descriptives du DSC de la classe "lésion", pour un voisinage  $N = 0$ . Il apparaît qu'en augmentant le nombre de patients dans l'ensemble d'apprentissage, le DSC moyen varie peu : le DSC moyen est représenté par un trait horizontal noir sur chaque distribution violette de la Fig 6.13 et a une valeur moyenne stabilisée à 0.6. Les résultats de classification apparaissent plutôt cohérents : les voxels classés comme "lésion" se situent bien au niveau de lésion finale, avec quelques erreurs près des ventricules comme le montre la Fig. 6.14 pour un patient testé. En revanche, tous les patients testés ne sont pas tous aussi bien classés. La Fig. 6.13 représente les résultats de DSC pour toutes les combinaisons de patients d'apprentissage possibles par un trait horizontal vert. Lorsqu'on apprend sur 8 patients et qu'on teste individuellement un 9ème patient, les résultats de DSC varie entre 0.32 et 0.74. Ceci nous indique que tous les patients testés ne présentent pas tous la même évolution de lésion, et que le modèle parvient à prédire la majorité des patients mais certains restent difficiles à prédire.

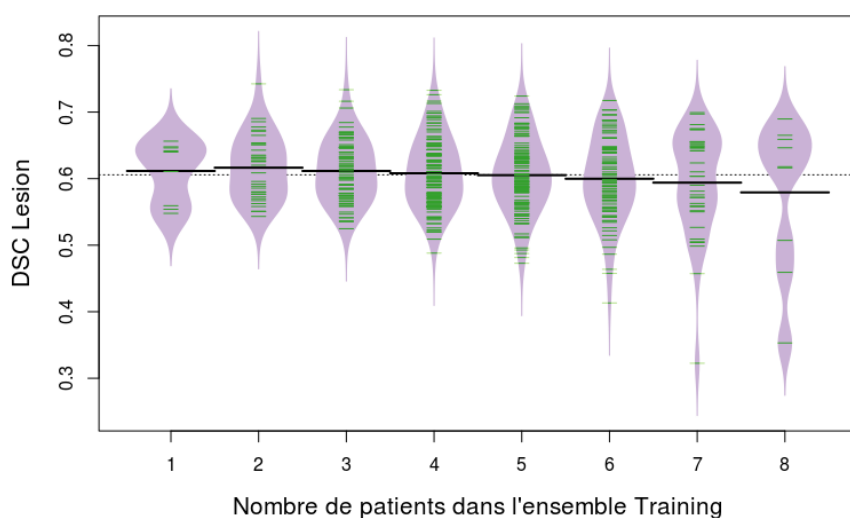


FIGURE 6.13 – DSC de la classe "lésion" en fonction du nombre de patients dans l'ensemble d'apprentissage, pour  $N = 0$ . Les lignes vertes correspondent à un résultat DSC d'apprentissage individuel, tandis que les aires violettes représentent la distribution DSC pour plusieurs combinaisons de patients. Toutes les combinaisons possibles de patients sont représentées. Image tirée de DEBS et collab. [2019].

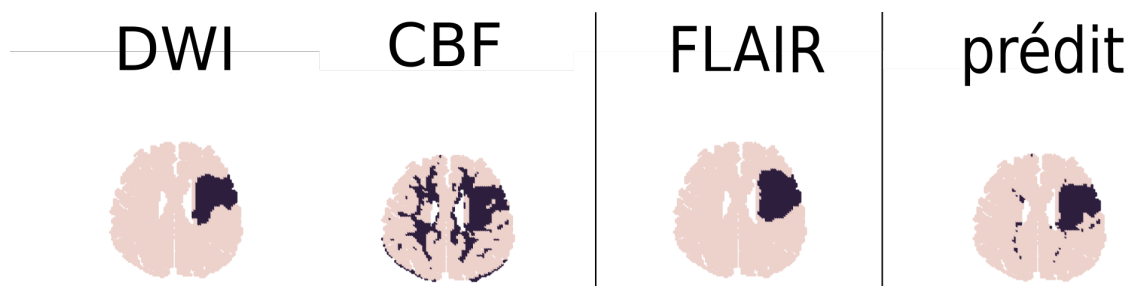


FIGURE 6.14 – Résultats du modèle bayésien naïf pour une coupe d'un patient testé. Deux cartes hémodynamiques  $X_i$  (DWI et CBF) des six utilisées pour l'apprentissage ainsi que l'imagerie FLAIR final  $Y$  sont représentées binarisées. En rose sont représentés les voxels considérés "sain" et en violet les voxels considérés "lésion". Image tirée de DEBS et collab. [2019].

La Table 6.4 présente l'évolution du DSC moyen des différentes combinaisons de patients en



fonction de l'échelle d'observation  $N$  de l'environnement local de chaque voxel. On constate que plus l'échelle est grande, meilleures sont les performances de classification. Cependant l'augmentation semble atteindre un pallier à mesure que l'échelle est grande : le DSC de la lésion augmente de 0.7 entre un voisinage 0 et un voisinage 1, tandis qu'il augmente moins de 0.1 au delà d'un voisinage 3. Le DSC des voxels sains présente la même tendance bien que l'augmentation soit plus modérée. L'échelle d'observation  $N = 3$  semble ici optimale.

TABLEAU 6.4 – Coefficient de similarité DSC des tissus infarctés et des tissus sains en fonction de l'échelle d'observation  $N$  de chaque voxel. Les mesures sont moyennées sur toutes les combinaisons de patients possibles (moyenne  $\pm$  écart-type).

<b>N</b>	<b>DSC lésion</b>	<b>DSC sain</b>
0	0.606 $\pm$ 0.0564	0.938 $\pm$ 0.0187
1	0.666 $\pm$ 0.0435	0.948 $\pm$ 0.0111
2	0.680 $\pm$ 0.0436	0.952 $\pm$ 0.0108
3	0.693 $\pm$ 0.0432	0.954 $\pm$ 0.0104
4	0.701 $\pm$ 0.0427	0.956 $\pm$ 0.0102
5	0.710 $\pm$ 0.0422	0.957 $\pm$ 0.0100
6	0.715 $\pm$ 0.0420	0.958 $\pm$ 0.00997
7	0.718 $\pm$ 0.0414	0.959 $\pm$ 0.00991

Le classifieur naïf bayésien présente un nombre de paramètres NP particulièrement faible, estimé par

$$NP = (k - 1) + nrk, \quad (6.5)$$

avec  $k$  le nombre de classes de la variable  $Y$ ,  $n$  le nombre de variables caractéristiques  $X_i$  et  $r$  le nombre de valeurs possibles qu'elles prennent. Dans notre étude, le modèle présente donc 13 paramètres en encodant de façon binaire les voxels des différentes cartes, ou 73 paramètres en encodant les voxels des différentes cartes avec 6 valeurs différentes. Le faible nombre de paramètres permet d'apprendre à partir d'un nombre relativement faible d'observations, comme nous avons pu le constater dans nos résultats. Cette particularité du modèle bayésien naïf est d'autant plus intéressante dans le domaine de l'imagerie médicale où le nombre de données reste souvent le facteur limitant des analyses. Outre le faible nombre de paramètres, le modèle bayésien naïf a l'avantage également d'être très peu coûteux en temps de calcul : une fois les données pré-traitées, la prédiction pour une combinaison de patients donnée est de l'ordre de la seconde. Ces propriétés présentent des avantages considérables au regard des réseaux de neurones convolutionnels largement utilisés dans la littérature pour ce type de problème [NIELSEN et collab. \[2018\]](#). Dans nos résultats, nous avons pu observer l'importance de considérer chaque voxel avec son environnement local : les performances de classification augmentent à mesure qu'on considère un voisinage de plus en plus étendu. Cependant, il faut souligner que nous avons travaillé avec des patients présentant des lésions volumineuses et compactes (en moyenne : 579 voxel<sup>2</sup>, soit le double du volume moyen de la cohorte). L'environnement local optimal que nous avons identifié s'avère donc spécifique à des patients présentant de grosses lésions. En intégrant des patients avec des lésions plus petites ou plus éclatées, l'environnement local optimal serait sûrement plus faible, au risque de sous-estimer l'infarctus final.

## 6.4 Références

- ALBERS, G. W., M. P. MARKS, S. KEMP, S. CHRISTENSEN, J. P. TSAI, S. ORTEGA-GUTIERREZ, R. A. MCTAGGART, M. T. TORBEY, M. KIM-TENSER, T. LESLIE-MAZWI et collab.. 2018, «Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging», *New England Journal of Medicine*, vol. 378, n° 8, p. 708–718. [121](#)
- ASSAF, Y. et O. PASTERNAK. 2008, «Diffusion tensor imaging (dti)-based white matter mapping in brain research : a review», *Journal of molecular neuroscience*, vol. 34, n° 1, p. 51–61. [115](#)
- BISHOP, C. M. 2006, *Pattern recognition and machine learning*, springer. [115](#)
- BREIMAN, L. 2001, «Random forests», *Machine learning*, vol. 45, n° 1, p. 5–32. [117](#)
- CALAMANTE, F., D. G. GADIAN et A. CONNELLY. 2003, «Quantification of bolus-tracking MRI : Improved characterization of the tissue residue function using Tikhonov regularization.», *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 50, n° 6, p. 1237–1247. [127](#)
- CAVALLARI, M., N. MOSCUFO, P. SKUDLARSKI, D. MEIER, V. P. PANZER, G. D. PEARLSON, W. B. WHITE, L. WOLFSON et C. R. GUTTMANN. 2013, «Mobility impairment is associated with reduced microstructural integrity of the inferior and superior cerebellar peduncles in elderly with no clinical signs of cerebellar dysfunction», *NeuroImage : Clinical*, vol. 2, p. 332–340. [114](#)
- COLBY, J. B., L. SODERBERG, C. LEBEL, I. D. DINOVI, P. M. THOMPSON et E. R. SOWELL. 2012, «Along-tract statistics allow for enhanced tractography analysis», *Neuroimage*, vol. 59, n° 4, p. 3227–3242. [115](#)
- COROUGE, I., P. T. FLETCHER, S. JOSHI, S. GOYTARD et G. GERIG. 2006, «Fiber tract-oriented statistics for quantitative diffusion tensor mri analysis», *Medical image analysis*, vol. 10, n° 5, p. 786–798. [115](#)
- DEBS, N., C. FRINDEL, T.-H. CHO et D. ROUSSEAU. 2019, «Classification bayésienne naïve appliquée à la prédiction de l'évolution de lésion dans l'accident vasculaire cérébral ischémique», dans *XXVIIème Colloque Gretsi*. [xvi](#), [129](#), [131](#), [132](#)
- FILIPPI, M., G. IANNUCCI, M. CERCIGNANI, M. A. ROCCA, A. PRATESI et G. COMI. 2000, «A quantitative study of water diffusion in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter using echo-planar imaging», *Archives of neurology*, vol. 57, n° 7, p. 1017–1021. [115](#)
- FRINDEL, C., M. C. ROBINI et D. ROUSSEAU. 2014, «A 3-d spatio-temporal deconvolution approach for mr perfusion in the brain», *Medical image analysis*, vol. 18, n° 1, p. 144–160. [121](#)
- GARYFALLIDIS, E., M. BRETT, M. M. CORREIA, G. B. WILLIAMS et I. NIMMO-SMITH. 2012, «Quick-bundles, a method for tractography simplification», *Frontiers in neuroscience*, vol. 6, p. 175. [116](#)
- GIACALONE, M. 2017, *Traitement et simulation d'images d'IRM de perfusion pour la prédiction de l'évolution de la lésion ischémique dans l'accident vasculaire cérébral*, thèse de doctorat, Université de Lyon. [xvi](#), [122](#), [123](#)
- GIACALONE, M., C. FRINDEL, E. GRENIER et D. ROUSSEAU. 2017, «Multicomponent and longitudinal imaging seen as a communication channel—an application to stroke», *Entropy*, vol. 19, n° 5, p. 187. [122](#), [128](#)
- GIACALONE, M., P. RASTI, N. DEBS, C. FRINDEL, T.-H. CHO, E. GRENIER et D. ROUSSEAU. 2018, «Local spatio-temporal encoding of raw perfusion mri for the prediction of final lesion in stroke», *Medical image analysis*, vol. 50, p. 117–126. [xvi](#), [122](#), [123](#), [127](#), [128](#)

- GOYAL, M., B. K. MENON, W. H. VAN ZWAM, D. W. DIPPEL, P. J. MITCHELL, A. M. DEMCHUK, A. DÁVALOS, C. B. MAJOIE, A. VAN DER LUGT, M. A. DE MIQUEL et collab.. 2016, «Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke : a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials», *The Lancet*, vol. 387, n° 10029, p. 1723–1731. [121](#)
- GRIGIS, A., V. NOBLET, F. BLANC, F. HEITZ, J. DE SEZE, S. KREMER et J.-P. ARMSPACH. 2013, «Longitudinal change detection : inference on the diffusion tensor along white matter pathways», *Medical image analysis*, vol. 17, n° 3, p. 375–386. [115](#)
- HANNOUN, S., F. DURAND-DUBIEF, C. CONFAVREUX, D. IBARROLA, N. STREICHENBERGER, F. COTTON, C. GUTTMANN et D. SAPPEY-MARINIER. 2012, «Diffusion tensor-mri evidence for extra-axonal neuronal degeneration in caudate and thalamic nuclei of patients with multiple sclerosis», *American Journal of Neuroradiology*, vol. 33, n° 7, p. 1363–1368. [115](#)
- HERMITTE, L., T.-H. CHO, B. OZENNE, N. NIGHOGHOSSIAN, I. K. MIKKELSEN, L. RIBE, J.-C. BARON, L. ØSTERGAARD, L. DEREX, N. HJORT et collab.. 2013, «Very low cerebral blood volume predicts parenchymal hematoma in acute ischemic stroke», *Stroke*, p. STROKEAHA–113. [129](#)
- HUA, K., J. ZHANG, S. WAKANA, H. JIANG, X. LI, D. S. REICH, P. A. CALABRESI, J. J. PEKAR, P. C. VAN ZIJL et S. MORI. 2008, «Tract probability maps in stereotaxic spaces : analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification», *Neuroimage*, vol. 39, n° 1, p. 336–347. [xvi](#), [116](#), [118](#)
- HUANG, S., Q. SHEN et T. Q. DUONG. 2010, «Artificial neural network prediction of ischemic tissue fate in acute stroke imaging», *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 30, n° 9, p. 1661–1670. [122](#), [128](#)
- INANO, S., H. TAKAO, N. HAYASHI, O. ABE et K. OHTOMO. 2011, «Effects of age and gender on white matter integrity», *American Journal of Neuroradiology*, vol. 32, n° 11, p. 2103–2109. [114](#)
- JENKINSON, M., C. F. BECKMANN, T. E. BEHRENS, M. W. WOOLRICH et S. M. SMITH. 2012, «Fsl», *Neuroimage*, vol. 62, n° 2, p. 782–790. [116](#)
- JIN, Y., Y. SHI, L. ZHAN, B. A. GUTMAN, G. I. DE ZUBICARAY, K. L. MCMAHON, M. J. WRIGHT, A. W. TOGA et P. M. THOMPSON. 2014, «Automatic clustering of white matter fibers in brain diffusion mri with an application to genetics», *NeuroImage*, vol. 100, p. 75–90. [xvi](#), [118](#)
- JONSDOTTIR, K. Y., L. ØSTERGAARD et K. MOURIDSEN. 2009, «Predicting tissue outcome from acute stroke magnetic resonance imaging», *Stroke*, vol. 40, n° 9, p. 3006–3011. [122](#)
- KINGSLEY, P. B. 2006, «Introduction to diffusion tensor imaging mathematics : Part ii. anisotropy, diffusion-weighting factors, and gradient encoding schemes», *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, vol. 28, n° 2, p. 123–154. [115](#)
- KOHAVI, R. et collab.. 1995, «A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection», dans *Ijcai*, vol. 14, Montreal, Canada, p. 1137–1145. [117](#)
- KONONENKO, I. 1994, «Estimating attributes : analysis and extensions of relief», dans *European conference on machine learning*, Springer, p. 171–182. [116](#)
- LAI, C., H.-C. ZHOU, X.-H. MA et H.-X. ZHANG. 2014, «Quantitative evaluation of the axonal degeneration of central motor neurons in chronic cerebral stroke with diffusion tensor imaging», *Acta Radiologica*, vol. 55, n° 1, p. 114–120. [114](#)
- MAIER, O., B. H. MENZE, J. VON DER GABLENTZ, L. HÄNI, M. P. HEINRICH, M. LIEBRAND, S. WINZECK, A. BASIT, P. BENTLEY, L. CHEN et collab.. 2017, «Isles 2015-a public evaluation benchmark for ischemic stroke lesion segmentation from multispectral mri», *Medical image analysis*, vol. 35, p. 250–269. [121](#), [128](#)

- MÄRTENSSON, J., M. NILSSON, F. STÅHLBERG, P. C. SUNDGREN, C. NILSSON, D. VAN WESTEN, E. - M. LARSSON et J. LÄTT. 2013, «Spatial analysis of diffusion tensor tractography statistics along the inferior fronto-occipital fasciculus with application in progressive supranuclear palsy», *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, vol. 26, n° 6, p. 527–537. [115](#)
- MCDONALD, W. I., A. COMPSTON, G. EDAN, D. GOODKIN, H.-P. HARTUNG, F. D. LUBLIN, H. F. MCFARLAND, D. W. PATY, C. H. POLMAN, S. C. REINGOLD et collab.. 2001, «Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis», *Annals of Neurology : Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, vol. 50, n° 1, p. 121–127. [115](#)
- MEIJS, M., S. CHRISTENSEN, M. G. LANSBERG, G. W. ALBERS et F. CALAMANTE. 2016, «Analysis of perfusion mri in stroke : to deconvolve, or not to deconvolve», *Magnetic resonance in medicine*, vol. 76, n° 4, p. 1282–1290. [121](#)
- MORI, S., B. J. CRAIN, V. P. CHACKO et P. C. VAN ZIJL. 1999, «Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging», *Annals of Neurology : Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, vol. 45, n° 2, p. 265–269. [115](#)
- MUKHERJEE, P., J. H. MILLER, J. S. SHIMONY, J. V. PHILIP, D. NEHRA, A. Z. SNYDER, T. E. CONTURO, J. J. NEIL et R. C. MCKINSTRY. 2002, «Diffusion-tensor mr imaging of gray and white matter development during normal human brain maturation», *American Journal of Neuroradiology*, vol. 23, n° 9, p. 1445–1456. [115](#)
- NICOLETTI, G., R. LODI, F. CONDINO, C. TONON, F. FERA, E. MALUCELLI, D. MANNERS, M. ZAPPIA, L. MORGANTE, P. BARONE et collab.. 2006, «Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the parkinson variant of msa from parkinson's disease and progressive supranuclear palsy», *Brain*, vol. 129, n° 10, p. 2679–2687. [114](#)
- NICOLETTI, G., C. TONON, R. LODI, F. CONDINO, D. MANNERS, E. MALUCELLI, M. MORELLI, F. NOVELLINO, S. PAGLIONICO, P. LANZA et collab.. 2008, «Apparent diffusion coefficient of the superior cerebellar peduncle differentiates progressive supranuclear palsy from parkinson's disease», *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 23, n° 16, p. 2370–2376. [114](#)
- NIELSEN, A., M. B. HANSEN, A. TIETZE et K. MOURIDSEN. 2018, «Prediction of tissue outcome and assessment of treatment effect in acute ischemic stroke using deep learning», *Stroke*, vol. 49, n° 6, p. 1394–1401. [128](#), [133](#)
- NOGUEIRA, R. G., A. P. JADHAV, D. C. HAUSSEN, A. BONAFE, R. F. BUDZIK, P. BHUVA, D. R. YAVAGAL, M. RIBO, C. COGNARD, R. A. HANEL et collab.. 2018, «Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct», *New England Journal of Medicine*, vol. 378, n° 1, p. 11–21. [121](#)
- OJALA, T., M. PIETIKÄINEN et D. HARWOOD. 1996, «A comparative study of texture measures with classification based on featured distributions», *Pattern recognition*, vol. 29, n° 1, p. 51–59. [124](#)
- OJALA, T., M. PIETIKAINEN et T. MAENPAA. 2002, «Multiresolution gray-scale and rotation invariant texture classification with local binary patterns», *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*, vol. 24, n° 7, p. 971–987. [124](#), [125](#)
- REKIK, I., S. ALLASSONNIÈRE, T. K. CARPENTER et J. M. WARDLAW. 2012, «Medical image analysis methods in mr/ct-imaged acute-subacute ischemic stroke lesion : segmentation, prediction and insights into dynamic evolution simulation models. a critical appraisal», *NeuroImage : Clinical*, vol. 1, n° 1, p. 164–178. [121](#)

- ROCCA, M. A., L. PARISI, E. PAGANI, M. COPETTI, M. RODEGHER, B. COLOMBO, G. COMI, A. FALINI et M. FILIPPI. 2014, «Regional but not global brain damage contributes to fatigue in multiple sclerosis», *Radiology*, vol. 273, n° 2, p. 511–520. [120](#)
- SCALZO, F., Q. HAO, J. R. ALGER, X. HU et D. S. LIEBESKIND. 2012, «Regional prediction of tissue fate in acute ischemic stroke», *Annals of biomedical engineering*, vol. 40, n° 10, p. 2177–2187. [122](#)
- SCHMID, V. J. 2011, «Voxel-based adaptive spatio-temporal modelling of perfusion cardiovascular mri», *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 30, n° 7, p. 1305–1313. [121](#)
- SERVER, A., B. A. GRAFF, R. JOSEFSEN, T. E. ORHEIM, T. SCHELLHORN, W. NORDHØY et P. H. NAKSTAD. 2014, «Analysis of diffusion tensor imaging metrics for gliomas grading at 3 t», *European journal of radiology*, vol. 83, n° 3, p. e156–e165. [114](#)
- STAMILE, C. 2017, *Unsupervised Models for White Matter Fiber-Bundles Analysis in Multiple Sclerosis*, thèse de doctorat, Université de Lyon. [115](#)
- STAMILE, C., G. KOCEVAR, F. DURAND-DUBIEF, F. COTTON, C. FRINDEL, S. HANNOUN et D. SAPPEY-MARINIER. 2015, «Multiple sclerosis clinical classification based on dti fiber analysis», dans *XXVème Colloque Gretsi*. [xvi](#), [115](#), [119](#)
- STERNBERG, E., M. L. LIPTON et J. BURNS. 2014, «Utility of diffusion tensor imaging in evaluation of the peritumoral region in patients with primary and metastatic brain tumors», *American Journal of Neuroradiology*, vol. 35, n° 3, p. 439–444. [114](#)
- TOURNIER, J.-D., F. CALAMANTE et A. CONNELLY. 2012, «Mrtrix : diffusion tractography in crossing fiber regions», *International journal of imaging systems and technology*, vol. 22, n° 1, p. 53–66. [116](#)
- VARENTSOVA, A., S. ZHANG et K. ARFANAKIS. 2014, «Development of a high angular resolution diffusion imaging human brain template», *NeuroImage*, vol. 91, p. 177–186. [116](#)
- WERRING, D., C. CLARK, G. BARKER, A. THOMPSON et D. MILLER. 1999, «Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis», *Neurology*, vol. 52, n° 8, p. 1626–1626. [115](#)
- WILLATS, L. et F. CALAMANTE. 2013, «The 39 steps : evading error and deciphering the secrets for accurate dynamic susceptibility contrast mri», *NMR in Biomedicine*, vol. 26, n° 8, p. 913–931. [121](#)
- WILSON, M., C. TENCH, P. MORGAN et L. BLUMHARDT. 2003, «Pyramidal tract mapping by diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis : improving correlations with disability», *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 74, n° 2, p. 203–207. [120](#)
- WINTERMARK, M., G. W. ALBERS, J. P. BRODERICK, A. M. DEMCHUK, J. B. FIEBACH, J. FIEHLER, J. C. GROTTA, G. HOUSER, T. G. JOVIN, K. R. LEES et collab.. 2013, «Acute stroke imaging research roadmap ii», *Stroke*, vol. 44, n° 9, p. 2628–2639. [121](#)
- YEATMAN, J. D., R. F. DOUGHERTY, N. J. MYALL, B. A. WANDELL et H. M. FELDMAN. 2012, «Tract profiles of white matter properties : automating fiber-tract quantification», *PloS one*, vol. 7, n° 11, p. e49790. [115](#)
- ZHANG, Y., S. WAN et X. ZHANG. 2013, «Geniculocalcarine tract disintegration after ischemic stroke : a diffusion tensor imaging study», *American Journal of Neuroradiology*, vol. 34, n° 10, p. 1890–1894. [114](#)



# Chapitre 7

## Projet de recherche

« Le chemin est long du projet à la chose. » »

---

Molière

### Sommaire

---

<b>7.1 L'apport de la simulation pour l'apprentissage automatique : contribution thèse N. Debs</b> . . . . .	<b>140</b>
7.1.1 Données réelles, données simulées et centrage sur l'entrée artérielle . . . . .	141
7.1.2 Bases de données simulées pour l'apprentissage et classifieur . . . . .	143
7.1.3 Evaluation de l'apport de la simulation . . . . .	145
<b>7.2 Une simulation plus réaliste par l'interrogation de nouvelles échelles et l'intégration de modèles physiques</b> . . . . .	<b>149</b>
7.2.1 Vers un modèle physique d'arbre vasculaire : contribution thèses N. Debs et M. Decroocq . . . . .	149
7.2.2 Vers une simulation à des échelles microscopiques : contribution thèses Y. Jing et A. Ahmad . . . . .	155
<b>7.3 Vers la fusion de l'imagerie avec des données issus de dispositifs portatifs intelligents : contribution thèse T. Jourdan</b> . . . . .	<b>158</b>
<b>7.4 Références</b> . . . . .	<b>164</b>

---

Ce dernier chapitre détaille le projet de recherche que je prévois de développer à plus ou moins long terme. Certaines parties de ce projet sont déjà bien abouties avec des premiers résultats ou preuves de concept alors que d'autres nécessitent encore des actions et des réflexions pour aboutir.

Ce projet de recherche est pour beaucoup en lien direct avec mes actions de recherche passées et notamment la simulation et l'apprentissage automatique. En effet, l'axe de recherche principal de mon projet est de faire un pont entre les deux. A ce sujet, le domaine médical me semble tout à fait propice étant donné la quantité limitée de données annotées accessible pour l'apprentissage. Ce point s'explique par différents facteurs tels que la mauvaise qualité des bases de données cliniques (images corrompues ou manquantes), la quantité insuffisante de données étiquetées (bases actuelles limitées à quelques centaines de patients) et le déséquilibre entre les classes (plus de pixels sains que de pixels pathologiques). Cela peut être considéré comme un goulot d'étranglement, en particulier lors de l'utilisation d'algorithmes qui permettent d'atteindre un niveau élevé de discriminabilité au prix d'une grande quantité de paramètres. Un moyen de contourner cette limitation consiste à générer davantage de données à partir d'un modèle de simulation [SHRIVASTAVA et collab. \[2017\]](#); [VAROL et collab. \[2017\]](#) permettant d'un côté de générer des images de vérité terrain synthétiques et annotées et des images acquises simulées associées. Cependant, pour que l'algorithme d'apprentissage identifie automatiquement les descripteurs pertinents il est primordial de simuler des images avec un fort degré de réalisme. Jusqu'alors, les simulateurs développés dans le cadre de mes travaux passés étaient de nature statistique : à savoir observer les images médicales pour modéliser sous la forme de distributions les différentes sources de variabilité (géométrie, physiologie, bruit de l'imageur...). Afin d'améliorer le niveau de réalisme de la simulation, mon projet est à présent de me pencher sur des échelles plus petites (idéalement mésoscopiques voir cellulaires) mais également d'intégrer des modèles physiques.

Un autre axe de recherche que j'étudie actuellement et qui mérite encore réflexion est l'intégration de données complémentaires aux données d'imagerie. Cela est de plus en plus courant dans l'étude des maladies neurologiques en fusionnant à des données d'imagerie des données biologiques et génétiques ce qui semble améliorer les performances de prédiction de l'état clinique du patient [THROUGH META et collab. \[2012\]](#); [YANG et collab. \[2010\]](#). De nombreux chercheurs s'accordent maintenant pour dire que de nombreuses maladies peuvent se développer à la suite d'une interaction entre la prédisposition génétique et l'exposition environnementale. C'est le champ de recherche fascinant de l'épigénétique qui étudie la nature des mécanismes modifiant de manière réversible et adaptative l'expression des gènes sans en changer la séquence nucléotidique. Dans le cadre de mon projet de recherche et guidé par mes enseignements avec les sportifs de haut niveau, j'aimerais combiné les données d'imagerie à celle de dispositifs portatifs intelligents (montre connectée, bracelet d'activité et autres). En effet, avec l'émergence de l'internet des objets, de plus en plus de personnes sont équipées d'un smartphone (60% de la population française) et de dispositifs portatifs intelligents remontant des informations sur l'activité de la personne voir sur sa physiologie. L'idée sous-jacente est d'étendre la prédiction dans le cadre de l'AVC de l'évolution de la lésion – qui est la préoccupation des cliniciens durant la phase aiguë de la maladie – à l'issue clinique qui se fait sur le long terme et est donc plutôt la préoccupation du patient. Dans ce cadre, les données de dispositifs portatifs sont très précieuses car elle renseigne sur une phase du parcours de soin qui est encore peu quantifiée.

## 7.1 L'apport de la simulation pour l'apprentissage automatique : contribution thèse N. Debs

Une limitation à l'utilisation de l'apprentissage automatique supervisé dans le domaine de l'imagerie médicale est la quantité limitée de données annotées. Cela peut être considéré comme un goulot d'étranglement, en particulier lors de l'utilisation d'algorithmes hautement discriminants grâce à un grand nombre de paramètres. L'augmentation des données ("data augmentation") est un moyen d'améliorer la régularisation et de réduire les surajustements en injectant



davantage de variabilité dans la base de données d'apprentissage [SIMARD et collab. \[2003\]](#). Une alternative consiste à générer davantage de données à partir d'un modèle de simulation ou de synthèse d'images [MAHMOOD et collab. \[2018\]](#); [SHIN et collab. \[2018\]](#); [SHRIVASTAVA et collab. \[2017\]](#). C'est ce second champ que j'aimerais développé dans mon projet de recherche. En ce sens, nous avons déjà réalisé quelques travaux et notamment une preuve de concept où nous évaluons l'intérêt de la simulation pour prédire l'évolution de la lésion d'AVC. Cette prédiction est ici réalisée par le biais de l'apprentissage profond via un réseau de neurones convolutifs (CNN), car ils sont connus pour avoir le plus grand nombre de paramètres à ajuster et sont donc les plus susceptibles de bénéficier de l'augmentation des données.

Jusqu'alors l'apprentissage profond a été appliqué aux AVC dans différents contextes, y compris la prédiction par IRM de perfusion ou par d'autres modalités IRM, avec des approches de segmentation ou de classification basée sur le voxel ou encore avec des architectures de réseaux de neurones plus ou moins complexes [LUCAS et collab. \[2018\]](#); [NIELSEN et collab. \[2018\]](#); [PEDEMONTE et collab. \[2018\]](#); [STIER et collab. \[2015\]](#); [ZHANG et collab. \[2018\]](#). Dans notre cas, nous appliquons un CNN standard au niveau du voxel pour la classification binaire du devenir du tissu (c'est-à-dire l'expansion ou la régression de la lésion). Les réseaux de neurones nécessitent généralement une certaine augmentation des données, ce qui est généralement fait dans le cadre d'un apprentissage profond, avec une distorsion de l'image susceptible de se produire dans la nature. Dans notre cas, nous proposons d'utiliser le simulateur détaillé dans la Section 5.2 et initialement conçu pour évaluer la robustesse des algorithmes de déconvolution. Nous proposons ici d'étendre l'utilisation du simulateur à une autre problématique d'importance plus clinique dans la gestion des AVC aigus, à savoir la prédiction de l'évolution de la lésion d'AVC via l'imagerie d'IRM de perfusion. La principale nouveauté de notre travail consiste à démontrer la possibilité d'améliorer les performances de la prédiction à l'aide d'images d'IRM de perfusion synthétiques produites par le simulateur de [GIACALONE et collab. \[2017\]](#). De plus, contrairement aux autres études d'apprentissage profond dans le cadre de l'AVC [LUCAS et collab. \[2018\]](#); [NIELSEN et collab. \[2018\]](#); [PEDEMONTE et collab. \[2018\]](#); [STIER et collab. \[2015\]](#); [ZHANG et collab. \[2018\]](#), dans lesquelles l'ensemble de données d'apprentissage est basé sur une cohorte de patients, nous démontrons la valeur ajoutée de l'apprentissage sur des données d'IRM de perfusion synthétiques pour un patient spécifique.

Ce travail est en cours de publication dans le journal *Computer in Biology and Medicine* et constitue un jalon du travail de thèse de N. Debs (soutenance prévue en 2020).

### 7.1.1 Données réelles, données simulées et centrage sur l'entrée artérielle

Nous avons utilisé les données cliniques d'IRM de la base de données multicentrique européenne I-KNOW [HERMITTE et collab. \[2013\]](#) déjà mise à profit dans le cadre des travaux des Sections 4.2, 5.2, 6.2 et 6.3. Au total, nous avons exploité une sous-cohorte de 76 patients victimes d'un AVC ischémique aigu, dont 40 patients ont reçu un traitement thrombolytique et les 36 patients restant n'ont reçu aucun traitement.

Hemodynamic Parameters	BG	HGT	HWT	LT
<b>CBF</b> ( $\mu \pm \sigma$ )	0 $\pm$ 0	60 $\pm$ 9	25 $\pm$ 2.1	10 $\pm$ 4.3
<b>MTT</b> ( $\mu \pm \sigma$ )	0 $\pm$ 0	4 $\pm$ 2.2	4.8 $\pm$ 3.2	10 $\pm$ 5

FIGURE 7.1 – Paramètres par défaut du simulateur pour la variabilité tissulaire des paramètres hémodynamiques : débit sanguin cérébral (CBF, en mL / g / s) et temps de transit moyen (MTT, en s). La distribution de chaque paramètre est modélisée par une gaussienne de moyenne  $\mu$  et d'écart type  $\sigma$ . Nous avons examiné 3 classes de tissus : les tissus gris sains (HGT), les tissus blancs sains (HWT) et les tissus lésionnels (LT). Le fond (BG) a une distribution nulle.

Les données simulées ont été générées avec le simulateur de perfusion de la Section 5.2 ca-

pable de simuler des images de concentration en agent de contraste. Dans cette étude, afin d'étendre la valeur du simulateur à l'apprentissage automatique, nous avons décidé de limiter l'investigation au choix de l'AIF simulée. A cet effet, les paramètres hémodynamiques ont été réglés à leurs valeurs par défaut présentées dans [GIACALONE et collab. \[2017\]](#), que nous rappelons dans le tableau de la Figure 7.1. Ces paramètres hémodynamiques correspondent à des valeurs moyennes (comprendre à l'échelle d'une cohorte de patients) rapportées dans la littérature. Les autres paramètres d'acquisition ont été définis à 200 unités arbitraires pour la ligne de base de l'IRM de perfusion, 60 s pour le temps d'acquisition, 0.030 s pour temps d'écho (TE) et 21 dB pour le rapport signal-sur-bruit (RSB).

L'AIF est modélisée par une distribution gamma qui peut être exprimée à l'aide de la formulation simplifiée proposée par [MADSEN \[1992\]](#) :

$$f(t) = \begin{cases} 0, & \text{if } t \leq d \\ y_{max} \cdot \left(\frac{t-d}{t_{max}}\right)^\alpha \cdot \exp\left(\alpha\left(1 - \frac{t-d}{t_{max}}\right)\right), & \text{if } t \geq d \end{cases}, \quad (7.1)$$

où  $y_{max}$  et  $t_{max}$  correspondent respectivement à l'amplitude et à la position du maximum de la fonction d'entrée artérielle,  $d$  est le temps d'arrivée de l'agent de contraste et  $\alpha$  correspond au paramètre de forme de la fonction gamma. Nous avons caractérisé les AIF de chaque patient avec une méthode de sélection multiple d'AIFs. Pour ce faire, les AIF ont été extraites pour chaque patient à partir de voxels situés dans les principales artères cérébrales à partir des images d'IRM de perfusion [WAAIJER et collab. \[2007\]](#). La sélection des voxels a été effectuée avec une méthode manuelle de détournage par trois opérateurs différents. Ensuite, les signaux bruts de perfusion pour tous les voxels sélectionnés de chaque patient ont été moyennés pour produire le signal de concentration moyen en agent de contraste. Les courbes d'agent de contraste ont ensuite été ajustées par la fonction gamma définie dans l'Equation 7.1.

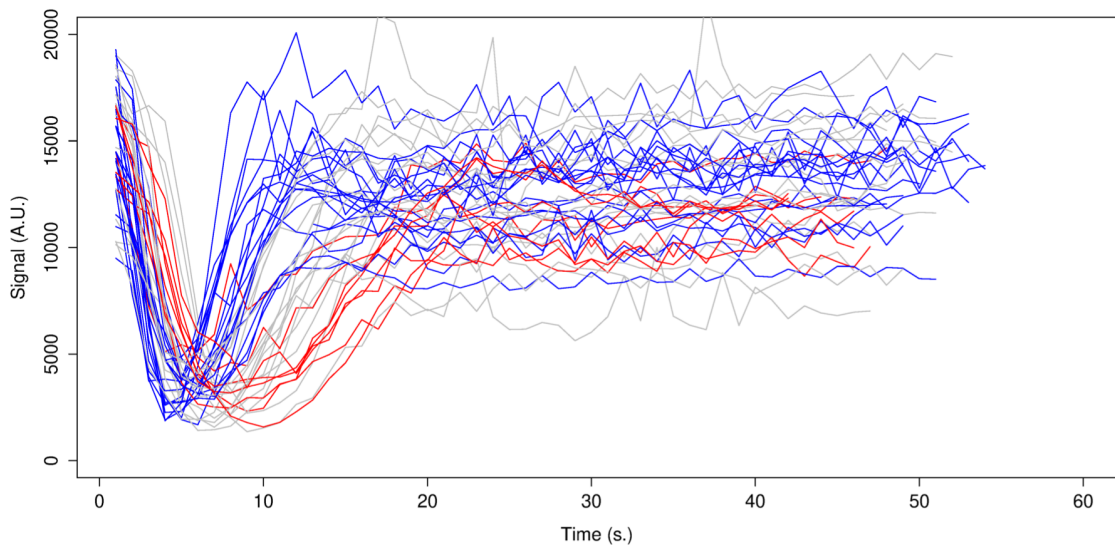


FIGURE 7.2 – Courbes d'AIF moyennes extraites sur chacun des 76 patients de la cohorte. Les lignes bleues correspondent aux AIF à distribution étroite. Les lignes rouges correspondent aux AIF à distribution large. Les lignes grises correspondent aux AIF intermédiaires. Cela témoigne de la grande variabilité et l'inhomogénéité des formes d'AIF. Image tirée de données personnelles.

L'estimation des paramètres de l'AIF est connue pour être essentielle à la prédiction du devenir des lésions ischémiques [CALAMANTE et collab. \[2000\]](#); [GIACALONE et collab. \[2017\]](#). Il existe deux origines possibles de la variabilité de ces paramètres. La variabilité intra-patient rend compte de la variation de l'AIF en fonction de l'emplacement du voxel sélectionné. La variabilité inter-patients est quant à elle attribuée à la quantité de sang qui arrive dans le cerveau et qui peut bien sûr varier

d'un patient à l'autre en fonction de son âge, de sa physiologie et de son état de santé. Ces deux sources de variabilité étaient présentes dans notre base de données. La variabilité intra-patient a été réduite dans notre étude en faisant la moyenne de l'AIF pour chaque patient après sélection de l'AIF par trois experts distincts. En ce qui concerne la variabilité inter-patients, comme observé dans MEIJS et collab. [2016] et dans notre base de données, la plupart des AIF présentent une distribution étroite et élevée représentée en bleu sur la Figure 7.2 (le temps de transit de l'agent de contraste est compris entre 10 et 15 secondes). Cependant, peu de patients ont une AIF plus large (représenté en rouge sur la Figure 7.2), ils sont donc sous-représentés dans la cohorte. Ces observations ont motivé le choix d'étudier diverses approches pour simuler l'AIF dans cette étude à l'aide de différentes expériences détaillées dans ce qui suit.

### 7.1.2 Bases de données simulées pour l'apprentissage et classifieur

Trois bases de données d'apprentissage ont été créées pour prédire l'évolution des lésions ischémiques de patients réels de la cohorte. La première base de données d'apprentissage correspond aux patients réels de la cohorte, tandis que les deux autres bases de données sont des données simulées uniquement.

Ainsi, la première base de données est constituée de 6 patients de la cohorte où tous les patients présentent des AIF étroites, comme indiqué en bleu sur la Figure 7.2. Cette approche permet de tester la valeur prédictive d'un ensemble de données d'apprentissage biaisé de patients réels présentant une très faible variabilité d'AIF par rapport au spectre réel. Cette première base de données est évidemment très petite. Il servira de référence pour la comparaison avec les résultats de prédiction des bases de données générées à partir de patients simulés. La seconde base de données a été créée avec des images de concentration générées avec les paramètres par défaut du simulateur où l'AIF correspond aux paramètres moyens de la littérature KELLNER et collab. [2013]. Dans cette configuration, les paramètres de simulation de l'AIF ont été définis par un jeu de valeurs uniques, à savoir :  $y_{max} = 0.61$   $t_{max} = 4,5$   $d = 3$   $\alpha = 3$ . Cette approche permet de tester la valeur prédictive des images de perfusion synthétiques simulées à partir d'une AIF théorique non adapté aux valeurs d'AIF réelle de nos patients testés. Elle sera notée base de données A dans la suite du manuscrit. Enfin, une deuxième base de données simulée, notée B, a été créée en réglant les paramètres d'AIF sur les paramètres cliniques d'AIF tels qu'extraits pour chaque patient testé. Cette approche permet de tester la valeur prédictive d'images de perfusion synthétiques simulées à partir d'une AIF adaptée aux valeurs de nos patients testés.

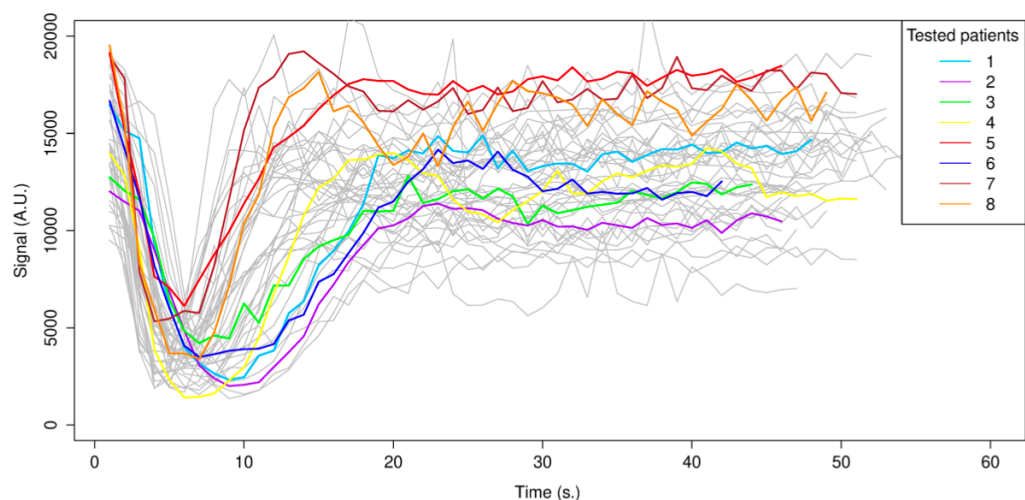


FIGURE 7.3 – Courbes d'AIF des 8 patients testés, indiqués en couleur, parmi toutes les AIF de la cohorte. Les patients choisis présentent de grandes différences de forme d'AIF. Image tirée de données personnelles.

Concernant la phase de test et donc la base de données propre à cette étape, nous avons choisi 8 patients de la cohorte. Ceux-ci ont été sélectionnés pour couvrir la diversité de formes observée concernant l'AIF dans la cohorte. Seuls 2 de ces 8 patients ont reçu un traitement thrombolitique mais aucun d'eux n'a reperfusé par eux-mêmes. Ce choix est justifié pour garantir une évolution contrôlée de la lésion (lésions stables ou agrandies) afin de se focaliser uniquement sur l'influence de l'AIF dans la simulation et l'apprentissage. Comme le montre la Figure 7.3, les patients 1, 2, 3 et 6 présentent une AIF étalée, alors que les autres patients présentent des formes AIF relativement étroites.

La prédiction de l'évolution de la lésion d'AVC à partir d'images de perfusion a été effectuée après l'encodage spatio-temporel de l'environnement du voxel précédemment proposé dans [GIALONE et collab. \[2018\]](#) et développé dans la Section 6.2. Un réseau neuronal convolutif est ensuite appliqué à cet encodage pour les différentes bases d'apprentissage et de test comme décrit dans la Figure 7.4.

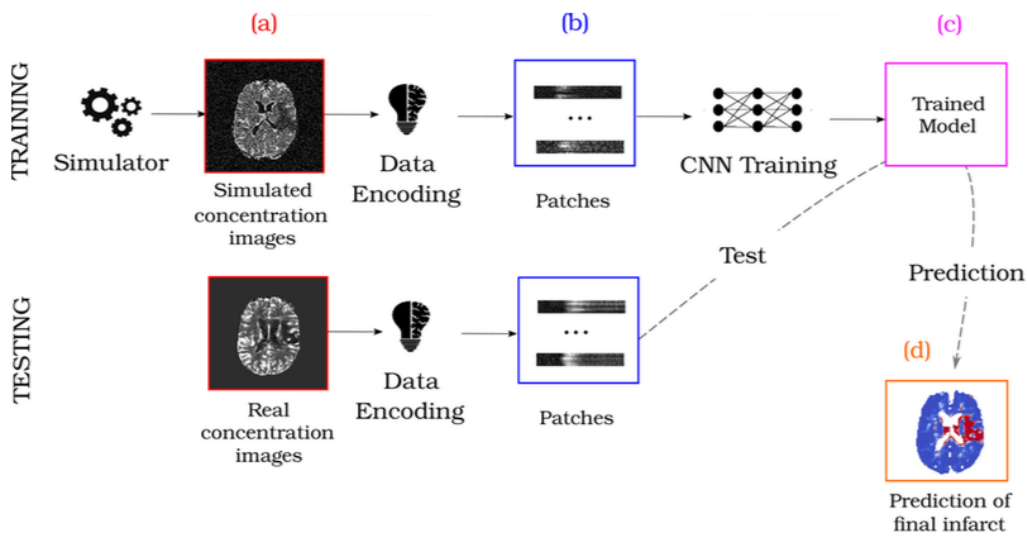


FIGURE 7.4 – Aperçu du pipeline de prédiction proposé. (a) Les images initiales sont des images en concentration d'agent de contraste. Durant la phase d'entraînement et de test les images de concentration sont obtenues respectivement à partir du simulateur et de l'IRM de perfusion brute du patient testé. (b) Les images de concentration sont codées dans des patches spatio-temporels. (c) Un modèle CNN est entraîné à partir de patches des images de concentration. (d) Chaque voxel des images de concentration testées est classé comme étant sain ou infarci. Image tirée de données personnelles.

Un CNN a été conçu pour prendre directement en entrée les patches spatio-temporels et pour faire une prédiction sur la base des voxels – un patch représentant l'environnement local spatio-temporel d'un voxel. Le résultat pour chaque patch était la probabilité prédite d'appartenir à deux classes (tissu sain ou tissu infarci). Nous avons choisi un CNN car les CNN sont réputés invariants en translation [ZEILER et FERGUS \[2014\]](#). Cette propriété a été un élément clé de l'apprentissage, car nous souhaitons uniquement connaître le transit de l'agent de contraste dans les tissus et non son temps d'arrivée. Une architecture unique a été conçue. Elle présente un nombre limité de couches convolutives afin d'éviter la réduction de taille des patches et le surajustement. Les poids du réseau ont été initialisés de manière aléatoire. La fonction ReLU a été utilisée comme fonction d'activation. Dans la dernière couche entièrement connectée, nous avons utilisé softmax, avec 2 unités de sortie pour résoudre un problème de segmentation binaire. Nous avons décidé de ne pas utiliser de max-pooling pour éviter une réduction de taille supplémentaire. La fonction d'entropie croisée a permis de définir la fonction de perte et une descente de gradient stochastique d'optimiser le modèle. Pour toutes les expériences, le nombre total de poids à entraîner était de 197 087, le taux de régularisation par abandon était de 0,5, le nombre d'époques de 30 et la taille

des lots de 32. Chaque modèle a été formé 10 fois afin d’avoir un aperçu de ses performances globales. L’apprentissage a pris globalement moins de 15 minutes sur un poste de travail standard doté d’un GPU NVIDIA GeForce GTX 1080 avec 8 Go de mémoire.

### 7.1.3 Evaluation de l’apport de la simulation

Les résultats de prédiction issues des différentes expériences numériques ont été évalués en utilisant le coefficient de similarité de Dice (DSC) et la distance de Hausdorff (HD). Ces métriques ont été calculées entre les voxels prédits et le masque de la lésion finale fourni par l’IRM FLAIR. À des fins de comparaison, la prédiction de la lésion liée à la perfusion a également été calculée à partir d’une carte de perfusion TMAX fixée à 6 secondes. Cette procédure est une approche standard en recherche clinique. Enfin, nous avons évalué le nombre minimal de données simulées requis pour obtenir un apprentissage stable pour l’architecture CNN décrite. Pour chaque patient, nous avons 125 000 patches initiaux que nous avons divisés en 8 sous-ensembles par échantillonnage aléatoire de taille différente : respectivement de 20% à 100% par pas de 10%.

Nous avons évalué les performances des trois différentes bases de données d’apprentissage au moyen de trois expériences. Dans l’expérience 1, le CNN apprend à partir d’une sélection de 6 patients réels de la cohorte présentant une AIF étroite, ce qui représente 21 914 patches dont la moitié sains et l’autre moitié infarctés. Dans l’expérience 2, le CNN apprend à partir de données simulées uniquement pour lesquelles l’AIF a été simulée sur la base des valeurs moyennes données dans la littérature, ce qui représentait 125 000 patches dont la moitié sains et l’autre moitié infarctés. Finalement dans l’expérience 3, le CNN apprend à partir de différents ensembles de données simulées, chacune représentant des images simulées d’un patient testé spécifique. Par conséquent, 8 jeux différents ont été générés : chacun consistait en 125 000 patches, dont la moitié sains et l’autre moitié infarctés.

Patient	Experiment 1		Experiment 2		Experiment 3		TMAX thr	
	HD	DSC	HD	DSC	HD	DSC	HD	DSC
1	50.4 ± 0.0	0.17 ± 0.031	50.2 ± 0.0	0.12 ± 0.00	50.2 ± 0.0	0.086 ± 0.003	49.7	0.11
2	51.1 ± 0.0	0.18 ± 0.002	51.1 ± 0.0	0.18 ± 0.00	48.8 ± 0.829	<b>0.62 ± 0.008</b>	43.2	0.51
3	44.1 ± 0.0	0.054 ± 0.001	43.8 ± 0.0	0.053 ± 0.00	43.8 ± 0.0	<b>0.23 ± 0.010</b>	43.4	0.14
4	44.4 ± 0.0	0.47 ± 0.041	44.9 ± 0.0	0.17 ± 0.00	44.8 ± 0.085	<b>0.48 ± 0.008</b>	42.2	0.47
5	43.8 ± 1.08	0.36 ± 0.069	45.4 ± 0.0	0.11 ± 0.00	44.4 ± 0.0	<b>0.47 ± 0.005</b>	46.1	0.31
6	43.0 ± 0.0	0.11 ± 10 <sup>-5</sup>	43.0 ± 0.0	0.11 ± 0.00	<b>42.5 ± 0.0</b>	0.20 ± 0.006	44.7	0.28
7	44.0 ± 0.36	0.47 ± 0.031	45.0 ± 0.0	0.26 ± 0.00	45.0 ± 0.0	<b>0.53 ± 0.004</b>	46.3	0.36
8	40.1 ± 3.07	0.64 ± 0.026	47.1 ± 0.0	0.17 ± 0.00	44.0 ± 10 <sup>-6</sup>	0.48 ± 0.017	45.8	0.40

FIGURE 7.5 – Distance de Hausdorff (HD) et similarité de Dice (DSC) après avoir effectué 10 fois l’expérience 1 (1ère colonne), 2 (2ème colonne) et 3 (3ème colonne). Toutes les mesures sont moyennées sur les 10 fois et affichées pour chaque patient testé (moyenne ± écart-type). Les DSC et HD pour TMAX sont indiqués (4ème colonne). Nous avons montré en gras quand l’expérience 3 donnait la meilleure performance à l’échelle du patient. Pour les trois expériences, l’écart type HD est faible, voire nul, car certains voxels aberrants ont été systématiquement mal prédits.

Le tableau de la Figure 7.5 présente les résultats obtenus pour les trois expériences en termes de valeurs moyennes de DSC et HD et de leur écart-type pour les patients testés. Les valeurs DSC et HD pour la référence clinique en terme de TMAX sont également indiquées. Les résultats de l’expérience 1 montrent l’impact d’une inadéquation entre le jeu d’apprentissage et de test pour l’AIF. La discrimination entre voxels sains et pathologiques n’a été apprise que chez des patients aux AIF étroites : il est donc impossible de prédire correctement les voxels des patients testés présentant d’autres formes d’AIF, tels que les patients 1, 2, 3 et 6 dont le DSC moyen est inférieur à 0.13. En revanche, les patients testés avec des AIF proches de ceux des patients appris, tels que les patients 4, 5, 7 et 8, ont une DSC moyen supérieure à 0.49.

Dans l'expérience 2, le CNN apprend sur des données synthétiques obtenues à partir d'une AIF moyenne sans aucun réglage spécifique au patient, ce qui fournit des résultats de prédiction médiocres. Presque tous les voxels sont prédits infarcis (voir Figure 7.7), de sorte que le DSC est très faible et la distance de Hausdorff élevée. Cela montre qu'une AIF théorique n'est pas en mesure de saisir la variabilité qui existe entre les patients. L'AVC est plutôt une maladie propre à l'AIF du patient, ce qui souligne l'intérêt d'apprendre de la base de données B. C'est un fait clinique bien connu et nous en fournissons une preuve quantitative dans une perspective d'apprentissage profond.

Dans l'expérience 3, le CNN apprend systématiquement à partir de données simulées dans lesquelles l'AIF est adaptée à celles du patient à prédire. Il apparaît clairement que l'ajustement des paramètres liés à l'AIF dans le simulateur a un impact considérable sur les performances d'apprentissage. Le DSC moyenne dans l'expérience 3 est de  $0.41 (\pm 0.21)$ , comparée à  $0.15 (\pm 0.06)$  dans l'expérience 2 et à  $0.30 (\pm 0.19)$  dans l'expérience 1. Il semble également que tirer parti des données brutes de l'expérience 3 donne de meilleurs résultats que de seuiliser la carte TMAX déconvoluée qui présente une DSC moyenne de  $0.32 (\pm 0.14)$ . Autre référence, il est intéressant de noter que les meilleurs modèles jusqu'à présent dans la prévision des AVC dans le cadre du challenge ISLES présentaient un DSC moyen de  $0.31 (\pm 0.24)$  et une distance moyenne de Hausdorff de  $34.09 (\pm 0.08)$ . Les scores moyens de performance dans l'expérience 3 sont du même ordre de grandeur mais améliorés de 10%. En ce qui concerne notre architecture CNN, nous avons également examiné le nombre de patches minimum requis pour un apprentissage stable. Les résultats sont présentés à la Figure 7.6. Au-delà de 100 000 patches, la courbe semble atteindre un plateau : toute la diversité des informations fournies par les images simulées a été apprise. De plus, l'écart type des valeurs de DSC est inférieur après avoir appris à partir de plus de 100 000 patches. Ces observations indiquent que, compte tenu de notre architecture CNN et de notre base de données, le nombre minimal de données simulées permettant d'obtenir des résultats stables et optimaux est d'environ 100 000.

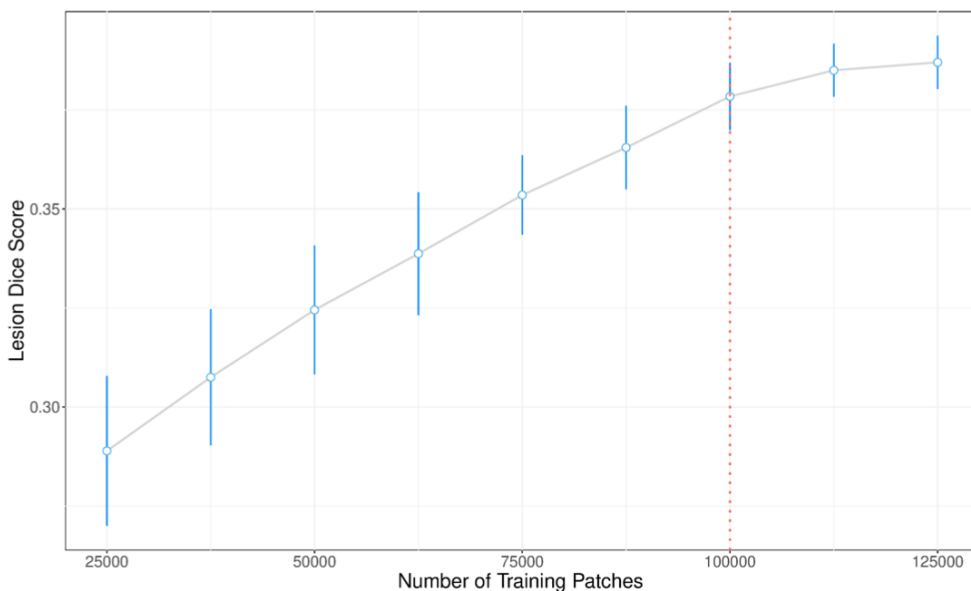


FIGURE 7.6 – DSC obtenu en fonction du nombre de patches injecté durant la phase d'apprentissage de l'expérience 3. Chaque point correspond au DSC moyen de 10 expériences répétées sur chaque patient testé et à son écart-type. La ligne pointillée rouge indique le nombre optimal de patches pour atteindre un régime stable. Image tirée de données personnelles.

Ces premiers résultats sont une preuve de concept et démontre l'intérêt de la simulation pour l'apprentissage automatique dans le cadre de l'AVC et d'un paramètre clé qu'est l'AIF. Il convient

de noter que cette approche de simulation patient spécifique semble tout à fait envisageable en routine clinique. En effet, en incluant l'apprentissage et la simulation, le temps de calcul global pour une approche spécifique au patient telle que développée dans l'expérience 3 est d'environ 20 minutes. Cela reste du même ordre de grandeur que le temps annoncé pour une approche de déconvolution telle que l'approche de [FRINDEL et collab. \[2014\]](#).

Concernant les perspectives de ce travail, j'envisage trois axes :

- **Encoder la variabilité intra-patient dans le simulateur d'IRM de perfusion** : En effet, nous avons montré, à travers l'expérience 3, que grâce à un apprentissage adapté aux caractéristiques (ici l'AIF) du patient par la simulation, chaque patient peut être prédit correctement et ce même pour des patients dont l'AIF est sous-représentée dans la cohorte initiale. Cependant, il convient de noter que nous avons simulé des images provenant d'une seule AIF moyennée pour chaque patient testé. Certaines études montrent qu'il peut être bénéfique de prendre en compte la variabilité intra-patient de l'AIF [LIVNE et collab. \[2018\]](#). Et cela se mesure également dans les résultats de notre expérience 3 : l'AIF moyenne extraite semble pertinente pour les patients 2, 3, 4, 5, 6 et 7, mais insuffisante pour les patients 1 et 8 car ils présentent de meilleures performances dans l'expérience 1. Il est probable que ces deux patients se résument mal à une seule AIF du fait d'une géométrie ou topologie d'arbre vasculaire spécifique. Cela nous encourage à poursuivre nos travaux pour simuler des images avec plusieurs AIF en fonction de la variabilité intra-patient observée, et donc potentiellement mieux représenter les caractéristiques hémodynamiques.
- **Prendre en compte d'autres imageries et des paramètres cliniques** : Bien que plusieurs travaux dans le cadre du défi ISLES 2018 [MAIER et collab. \[2017\]](#) ou en dehors de ce défi [GIACALONE et collab. \[2018\]](#); [LUCAS et collab. \[2018\]](#); [PINTO et collab. \[2018\]](#) proposent de prédire l'infarctus final simplement par la modalité de perfusion, il serait intéressant de la fusionner avec d'autres canaux d'information. Par exemple, l'imagerie de diffusion en aiguë est connue pour être une image hautement prédictive de la lésion de l'AVC finale [RØHL et collab. \[2001\]](#). Ainsi, l'intégration de la diffusion dans le modèle pourrait grandement améliorer la classification des performances. Cela nécessiterait l'intégration d'un simulateur d'imagerie de diffusion [DU et collab. \[2016\]](#); [GRAHAM et collab. \[2016\]](#) et la refonte de l'architecture du CNN utilisé dans cette étude.
- **Se synchroniser avec les changements de pratique clinique** : Depuis les années 2010 la prise en charge des patients a évolué et ils peuvent à présent bénéficier d'un nouveau traitement : la thrombectomie. Contrairement à la thrombolyse proposée depuis les années 2000 – où l'on injectait un agent chimique pour dissoudre le caillot – la thrombectomie consiste à aller chercher de manière mécanique le caillot dans le cerveau. Les résultats, confirmés par plusieurs études, sont spectaculaires : avec la thrombectomie, la fenêtre thérapeutique est augmentée et la reperfusion plus probable. Dans ce cadre, il serait intéressant au vu des nouvelles bases de données en construction dans notre équipe (comprendre autour de la thrombectomie) de voir si ce sont toujours les mêmes imageries et biomarqueurs qui sont significatifs pour la prédiction de l'évolution de la lésion d'AVC. En termes de CNN, la question est donc de la transférabilité d'une base de données à une autre.

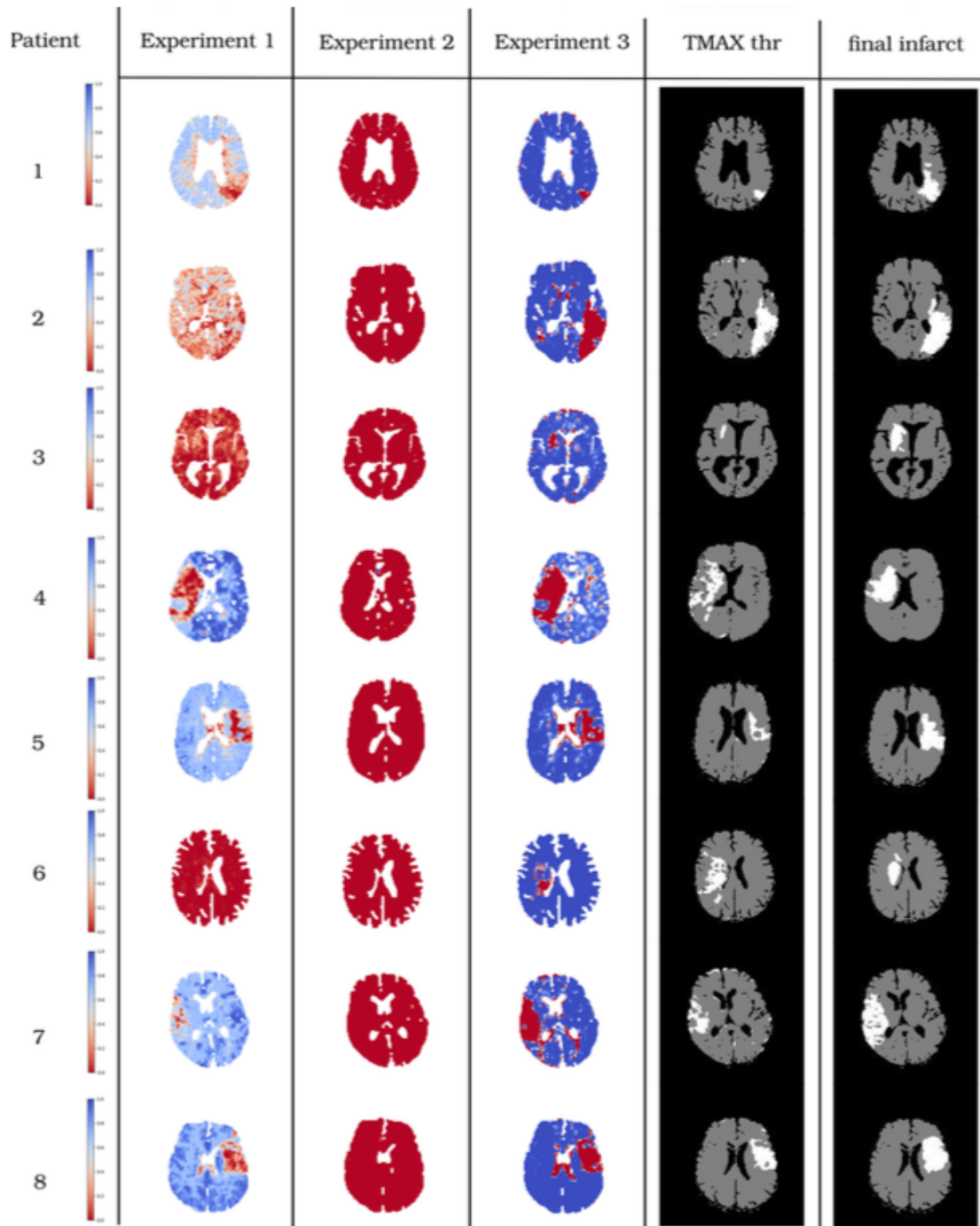


FIGURE 7.7 – Cartes de prédiction associées à l'expérience 1 (1ère colonne), l'expérience 2 (2ème colonne) et l'expérience 3 (3ème colonne) pour les patients testés. Les voxels dans les tons bleus ont été prédits sains et les voxels dans les tons rouges ont été prédits infarctés. Le biomarqueur classique TMAX seuillé à 6 secondes est présenté en 4ème colonne. Les colonnes 1 à 4 doivent être comparées à l'IRM FLAIR final (5ème colonne).



## 7.2 Une simulation plus réaliste par l'interrogation de nouvelles échelles et l'intégration de modèles physiques

Dans cet autre volet de mon projet de recherche, l'idée est d'augmenter le réalisme de la simulation en imagerie. Pour ce faire, je vois actuellement deux verrous : injecter d'avantage d'a priori physique ou interroger de nouvelles échelles pour mieux appréhender et donc modéliser ce que l'on voit à l'échelle macroscopique. La premier verrou est notamment primordial dans le cadre de l'AVC où le sang est conduit par des artères avec des phénomènes de diffusion, de convection et d'interaction avec la paroi vasculaire. L'idée serait donc de les modéliser en amont par de la dynamique des fluides pour ensuite les combiner à un simulateur d'images. Le second verrou est quant à lui plus exploratoire. Je n'ai pour l'instant que peu touché aux échelles microscopiques mais les premières données auxquelles j'ai eu accès démontrent un niveau de complexité déjà très grand à cette échelle qui s'il est mal modélisé pourrait conduire à de grossières approximations à l'échelle macroscopique (par exemple l'effet de volume partiel ou l'interrogation de la physiologie avec les mauvais paramètres d'imagerie).

### 7.2.1 Vers un modèle physique d'arbre vasculaire : contribution thèses N. Debs et M. Decroocq

Nous avons réalisé un premier jeu d'expériences afin de quantifier l'apport d'informations sur l'arbre vasculaire dans la simulation pour la prédiction de l'évolution de la lésion d'AVC. Cette nouvelle version du simulateur de la Section 5.2 permet une simulation avec l'apport de deux informations sur l'arbre vasculaire du patient : à savoir la variabilité du flux artériel et du temps de transport de l'agent de contraste. Notre cadre de simulation consiste en une modélisation basée sur l'image. Au total, 8 modèles patient-spécifiques ont été considérés (les mêmes 8 patients que dans la Section 7.1.3), qui se trouvent observés des niveaux d'occlusion différents dans le cerveau et différentes morphologies d'arbre vasculaire (d'où leurs formes d'AIF variées). L'amélioration du réalisme a été évaluée par apprentissage du même réseau de neurones convolutifs que dans la Section 7.1.3 sur les données synthétiques ainsi générées et en testant le modèle obtenu sur des données réelles de ces 8 patients. Les résultats ont été évalués à l'aide des métriques Dice et Hausdorff.

Ce travail a été publié dans [DEBS et collab. \[2019\]](#) et constitue une preuve de concept importante pour le travail de thèse de M. Decroocq.

#### Intégration de la variabilité du flux artériel

L'hypothèse d'une AIF globale et unique a récemment été remise en question [LIVNE et collab. \[2018\]](#) puisqu'une variabilité importante de l'AIF peut être observée lors de l'extraction de signaux de concentration d'une artère controlatérale majeure dans l'image de perfusion d'un patient spécifique (voir Figures 7.8). Ces variations peuvent être causées par des artefacts d'imagerie (tels qu'un effet de volume partiel, une résolution temporelle faible) ou même par la présence d'une sténose entraînant un pic plus bas et une forme de bolus plus large dans le territoire de distribution de cette artère sténotique [CALAMANTE et collab. \[2003\]](#). Cette variabilité d'AIF intra-patient a été intégrée à la nouvelle version du simulateur proposé par l'intégration d'un ensemble de plusieurs formes d'AIF spécifiques.

À cette fin, nous avons d'abord utilisé les données des patients pour caractériser leur plage d'AIF et les paramètres associés. Ceux-ci sont ensuite donnés en entrée au simulateur qui représente les 4 paramètres d'AIF dans un espace 4D (chaque axe représentant un paramètre de l'Equation 7.1) et calcule une triangulation de Delaunay. Enfin, l'ensemble de plusieurs formes d'AIF spécifiques a été produit par une sélection aléatoire dans le polygone 4D de Delaunay associé.

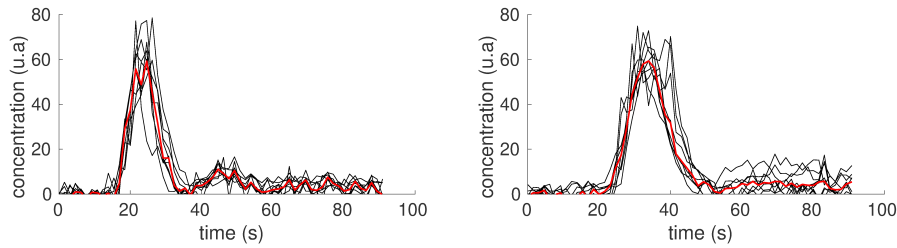


FIGURE 7.8 – Ensemble des AIF extraites manuellement (en noir) et leur signal médian associé (en rouge) pour 2 patients de notre étude. À titre d'illustration, la variabilité intra-patient de l'AIF est plus grande à droite qu'à gauche. Image tirée de données personnelles.

### Intégration du temps de transport de l'agent de contraste

Le transport de l'agent de contraste le long de l'arbre vasculaire entraîne un retard croissant (c'est-à-dire un décalage temporel) de l'AIF à la périphérie du cerveau [CHRISTENSEN et collab. \[2008\]](#). La prise en compte de ce phénomène dans la simulation permettrait d'atteindre un nouveau degré de réalisme spatial et pourrait fournir des informations importantes sur l'alimentation vasculaire de la lésion et sur le flux collatéral éventuel (circulation alternée autour d'une artère bloquée). Cela pourrait avoir des conséquences sur la géométrie de la lésion finale prédite.

Afin de construire la carte de retard spécifique au patient, la fonction gamma de l'Eq. 7.1 a d'abord été ajustée à la courbe de concentration temporelle de chaque voxel de l'image de perfusion d'origine en utilisant l'algorithme de Levenberg-Marquart. Le délai a ensuite été estimé en utilisant la méthode de [ROSE et collab. \[2004\]](#). La carte obtenue est particulièrement bruitée : notamment les voxels situés sur les bords du cerveau, dans les ventricules ou au cœur de la lésion entraînent des résultats d'ajustement médiocres. Dans ces zones, l'agent de contraste ne passe pas, ce qui se traduit par un rapport signal-sur-bruit très faible et donc par des valeurs de retard erronées. Les performances du processus d'ajustement ont été évaluées pour chaque voxel en utilisant la somme des erreurs au carré (SSE) après normalisation de la hauteur du signal temporel.

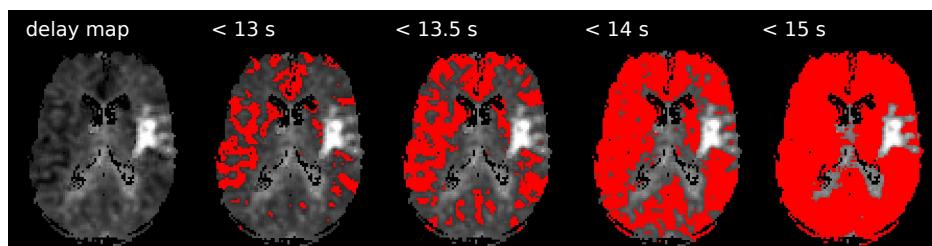


FIGURE 7.9 – Carte de délai calculée pour une coupe axiale d'un patient avec des seuils de délai allant croissant. Cette représentation fournit des informations sur la propagation de l'agent de contraste des artères principales aux tissus. Image tirée de [DEBS et collab. \[2019\]](#).

Les voxels avec un indice SSE supérieur à 0.20 ont été éliminés. Les valeurs manquantes ont ensuite été renseignées à l'aide d'un filtre moyenné adaptatif. En raison de l'anisotropie des images de perfusion, ce filtre était en 2D. La taille de voisinage optimal pour chaque voxel a été choisie de manière à inclure au moins 9 voxels bien ajustés. À des fins de visualisation, nous avons utilisé la représentation en propagation de front d'onde proposée par [CHRISTENSEN et collab. \[2008\]](#) dans la Figure 7.9. La carte de délai résultante a été définie comme nouvelle entrée du simulateur.

### Premiers résultats

Afin d'évaluer le réalisme de la nouvelle version du simulateur, nous avons prédit la lésion finale des 8 patients réels de la Section 7.1.3 à partir d'images simulées associées à l'aide du CNN également introduit dans Section 7.1.3. Une approche d'apprentissage spécifique au patient a été

Base de données	Réalisme	Dice	Hausdorff
Base de données A	AIF unique par défaut	$0.15 \pm 0.062$	$46.31 \pm 2.9$
Base de données B	AIF unique spécifique	$0.39 \pm 0.19$	$45.30 \pm 2.5$
Base de données C	AIF multiples spécifiques	$0.44 \pm 0.18$	$44.76 \pm 2.5$
Base de données D	AIF multiples spécifiques + délai	$0.45 \pm 0.18$	$44.66 \pm 2.6$

TABLEAU 7.1 – Métriques Dice et Hausdorff entre les voxels prédits infarcis et la lésion finale. Toutes les mesures sont moyennées sur le jeu de données test (moyenne  $\pm$  écart type).

adoptée : pour chaque patient réellement testé, un modèle a été entraîné spécifiquement à partir de ses images simulées. Nous montrons l'évolution des performances de prédiction, pour différentes bases de données d'apprentissage. Les deux premières issues de la Section 7.1.3 et deux nouvelles qui intègrent pour la première la variabilité intra-patient du flux artériel et la deuxième la variabilité intra-patient du temps de transport de l'agent de contraste en plus de celle relative au flux (voir Tableau 7.1).

Ainsi dans la base de données notée C, une AIF différente est utilisée pour chaque simulation. Chaque AIF a été générée à partir de la représentation de Delaunay des AIF extraites pour un patient donné. Enfin, dans la base de données D, les simulations ont été effectuées à l'aide d'un ensemble de formes d'AIF multiples (comme dans la base de données C), mais avec l'inclusion supplémentaire de la carte de délai du patient.

Les métriques Dice et Hausdorff associées à la prédiction de la lésion à partir des 4 bases de données d'entraînement sont rapportées dans le Tableau 7.1. Chaque degré de réalisme supplémentaire apporté au simulateur améliore les performances globales de la classification sur des données réelles. Les meilleures performances de classification sont obtenues avec la base de données D (en tenant compte de plusieurs AIF et des retards dans le jeu de données d'apprentissage), bien que l'amélioration par rapport à la base de données C soit modérée.

Il convient de noter que tous les patients semblent bénéficier des degrés de réalisme élémentaires (comme l'intégration des formes d'AIF spécifiques : base de données B), tandis que seul quelques patients bénéficient d'améliorations plus détaillées (telles que la modélisation de l'arbre vasculaire). En particulier, l'intégration du délai dans la base de données simulées d'entraînement semble améliorer la prédiction des lésions que chez les patients présentant une circulation collatérale dans l'arbre vasculaire (voir Figure 7.10, patient noté "Complete CW"). En effet, ces patients, du fait de la présence de vaisseaux auxiliaires, sont donc plus difficiles à prédire sans cette information de structure.

Ainsi, ce premier jeu d'expériences démontre l'importance du degré de réalisme injecté dans la simulation pour faire apprendre un CNN : en augmentant graduellement le degré de réalisme de la simulation nous avons observé que la prédiction de la lésion était améliorée via les métriques de Dice et Hausdorff. Ce nouveau degré de réalisme a été développé pour modéliser l'arbre vasculaire cérébral et bénéficie de fait surtout aux patients ayant les arbres les plus complets et in fine les plus compliqués en terme de géométrie et topologie. Dans ce travail, les informations sur l'arbre vasculaire (l'AIF et le délai) ont été extraites à partir des images réelles des patients testés. Cependant, dans un futur proche, nous aimerions accéder à ces données par de la dynamique des fluides numérique.

### L'apport de la dynamique des fluides numérique

La dynamique des fluides numérique consiste à résoudre des équations régissant la mécanique des fluides à l'aide de méthodes de discrétisation. Dans le cadre de mon travail autour de l'AVC, elle pourrait être utilisée pour générer des AIF avec une résolution spatiale et temporelle sans précédent, connaissant la géométrie artérielle.

La simulation numérique pourrait également donner un aperçu des phénomènes physiques qui déclenchent la déformation de l'AIF. L'objectif de cet axe de recherche est donc d'identifier les principaux facteurs qui influencent l'AIF et de quantifier leur impact en termes de retard et

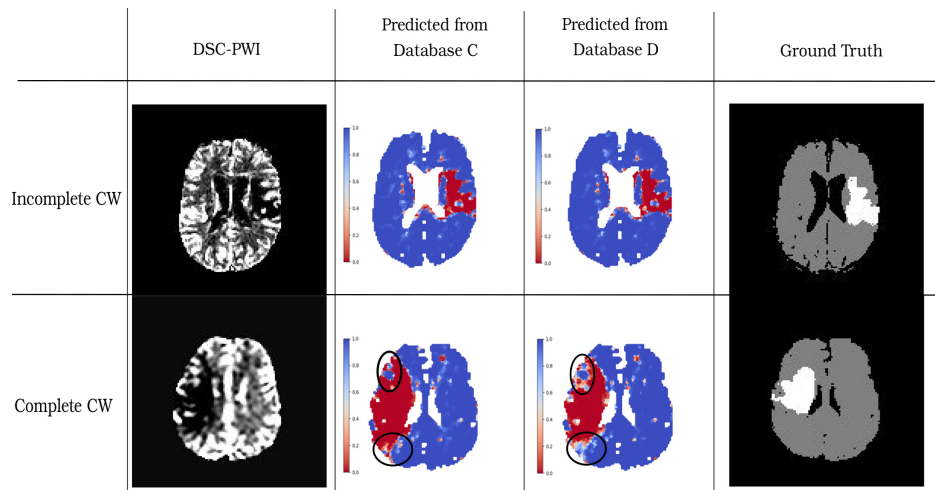


FIGURE 7.10 – Prédications de la lésion d'AVC lors d'un apprentissage à partir de la base de données C (2ème colonne) et de la base de données D (3ème colonne) pour deux patients testés. L'IRM de perfusion (1ère colonne) est l'image donnée en entrée au CNN. Les colonnes 2 et 3 doivent être comparées à la vérité terrain (4ème colonne). Les voxels en bleu et rouge ont été prédits respectivement sains ou infarctés. Le deuxième patient (2ème ligne), contrairement au premier, bénéficie de vaisseaux auxiliaires d'où l'importance de l'information de délai. Image tirée de [DEBS et collab. \[2019\]](#).

de dispersion. Les corrélations révélées pourraient être utilisées afin de générer une AIF locale spécifique pour un patient donné, connaissant certaines de ses caractéristiques (par exemple, la forme de sa lésion).

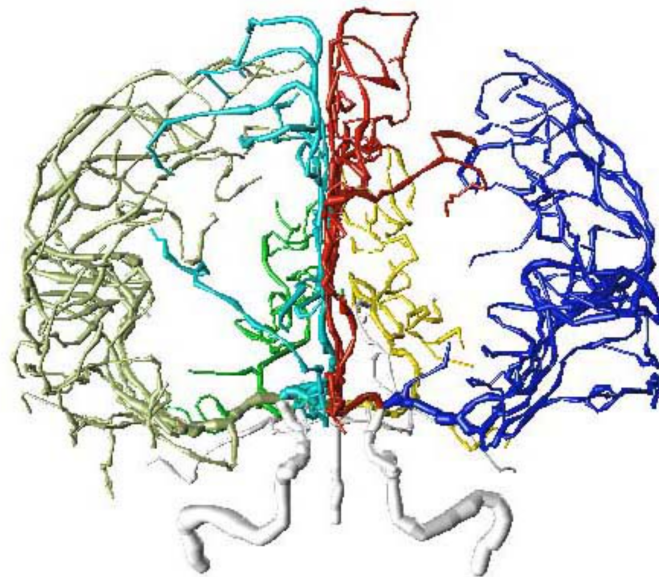


FIGURE 7.11 – Représentation 3D du réseau artériel cérébral et des différents territoires vasculaires associés. Image tirée de Wikipédia.

Pour ce faire, le premier enjeu est de modéliser l'arbre vasculaire. En effet, le sang (et donc l'agent de contraste utilisé en imagerie) est distribué dans le cerveau via un réseau d'artères. Au niveau du cou, les artères carotides internes droite et gauche alimentent la partie antérieure du cerveau. À la base du crâne, elle se divise en deux artères : les artères cérébrales antérieures (ACA) et les artères cérébrales moyennes (MCA). La circulation postérieure est assurée par l'artère basilaire qui donne naissance à l'artère cérébrale postérieure (PCA). MCA gauche et droite, ACA gauche et droite et PCA (en blanc sur la Figure 7.11) définissent cinq principaux territoires d'approvision-

nement (de couleurs différentes sur la Figure 7.11). À partir de ces vaisseaux, le réseau se ramifie et se divise à mesure qu’il atteint les parties supérieures du cerveau. Les systèmes de circulation cérébrale antérieure et postérieure sont reliés par le cercle de Willis (CW). L’artère basilaire postérieure et les deux ICA sont reliées par les artères communicantes postérieures, tandis que l’artère communicante antérieure relie les deux ACA. Cette structure est très intéressante car la forme de l’anneau permet la circulation collatérale : si une partie du cercle devient obstruée, la perfusion cérébrale peut être préservée par les autres artères. La configuration du cercle de Willis varie selon les individus, et certaines des artères communicantes font souvent défaut.

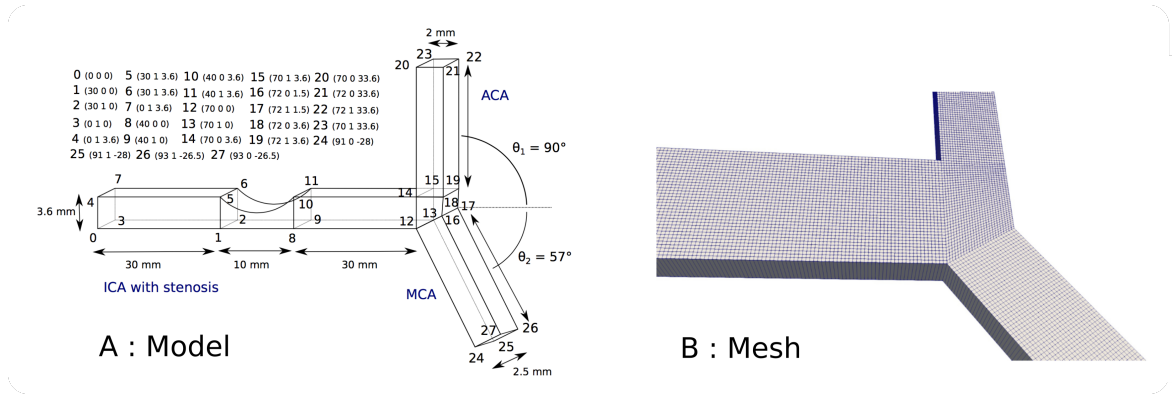


FIGURE 7.12 – Représentation 3D du réseau artériel cérébral et des différents territoires vasculaires associés. Image tirée de données personnelles.

A cet effet, nous avons réalisé une première preuve de concept en partenariat avec le laboratoire du Professeur Ohta à l’Université de Tohoku (Japon). Il s’agissait d’un modèle 2D géométrique d’une bifurcation de l’artère carotide interne ICA avec une sténose. En effet, l’ICA est l’un des vaisseaux où une sténose (rétrécissement local d’une artère) est susceptible d’apparaître. Le modèle a été créé conformément à la géométrie de la bifurcation ICA décrite dans [INGEBRIGTSEN et collab. \[2004\]](#), en particulier en ce qui concerne l’angle de bifurcation, la longueur et le diamètre des artères modélisées. La Figure 7.12-A montre les principales caractéristiques de notre modèle. Ensuite ce modèle doit être maillé dans le volume (voir Figure 7.12-B) pour résoudre des équations avec des conditions aux limites des parois impliquant donc l’utilisation du maillage finement divisé en éléments appelés cellules. La résolution et la précision du résultat de la simulation dépendent de la densité de cellules dans le maillage initial. Un autre élément important est la forme des cellules (tétraédrique, hexaédrique, ...) et leur orientation. Un maillage dont les cellules sont orientées conformément au flux, appelé maillage structuré, fournira un résultat plus précis avec moins de cellules qu’un maillage non structuré. Le maillage de notre modèle a été réalisé à l’aide de l’utilitaire blockMesh d’OpenFoam. La géométrie du domaine a d’abord été décomposée en un ensemble de blocs hexaédriques.

Le choix de l’équation à résoudre dépend du type de sortie souhaitée. En dynamique des fluides, la vitesse  $U$  et la pression  $p$  fournissent des informations importantes sur le débit, et les équations de Navier-Stokes décrivent la relation entre ces deux variables. Dans nos expériences, le processus de simulation impliquait la résolution d’un ensemble d’équations couplées de Navier-Stokes (NS). Il a l’avantage de prendre en compte la différence de propriétés physiques entre le sang et l’agent de contraste. Cependant, comme la concentration en agent de contraste est très faible, on suppose souvent qu’il a les mêmes propriétés rhéologiques que le sang [CALAMANTE et collab. \[2003\]](#). Par conséquent, nous avons choisi de découpler les deux équations. Les équations de NS ne sont résolues que pour le sang :

$$\nabla \cdot U = 0 \quad (7.2)$$

$$\frac{\partial U}{\partial t} + \nabla \cdot UU = -\frac{1}{\rho} \nabla p + \nu \nabla^2 U \quad (7.3)$$

où  $U$  est la vitesse,  $p$  la pression,  $\nu$  la viscosité cinématique et  $\rho$  la densité. Le transport de l'agent de contraste est régi par l'équation de convection-diffusion qui relie le champ de vitesse  $U$  à la concentration de l'agent de contraste  $T$  :

$$\frac{\partial T}{\partial t} + U \cdot \nabla T = D \nabla^2 T \quad (7.4)$$

où  $D$  est la diffusivité de l'agent de contraste.

La version de l'équation de Navier-Stokes que nous avons sélectionnée est valide en supposant que le fluide d'intérêt est newtonien et que le flux est laminaire et incompressible. Cette approximation semble acceptable étant donné la variation faible de la densité pendant l'écoulement en réponse aux gradients de pression locaux dans les grosses artères CALAMANTE et collab. [2003] et au faible nombre de Reynolds dans les artères telles que l'ICA.

L'équation NS est résolue à l'aide de l'algorithme SIMPLE (Semi-Implicit Method for Pressure-Linked Equations). SIMPLE repose sur un processus itératif qui résout l'équation discrétisée du moment (vitesse) et l'équation de la pression sans dérivation temporelle (Equations 7.2 et 7.3). Pour cette raison, SIMPLE n'est utilisé que pour la résolution de l'état stationnaire -i.e les conditions de bords ne varient pas avec le temps. Afin de simuler le transport de l'agent de contraste dans notre modèle, l'équation de convection-diffusion (Equation 7.4) est ensuite résolue à l'aide du champ de vitesse obtenu à l'étape précédente. Comme nous nous intéressons à la fonction d'entrée artérielle, nous avons besoin d'un solveur transitoire. L'algorithme PISO (Pressure-Implicit-of-Split-Operations) inclut le terme de dérivation du temps et est utilisé pour la résolution transitoire.

Dans une première expérience, nous avons étudié l'influence de la forme de la sténose et du degré d'occlusion sur les effets de dispersion et de retard. Deux types de sténose ont été utilisés : une sténose symétrique avec réduction des deux côtés et une sténose asymétrique (voir Figure 7.13). La mesure utilisée pour évaluer l'effet de dispersion est l'erreur relative sur l'estimation du maximum de l'AIF. Cela dépend du maximum de l'AIF d'entrée  $AIF_{in}$  et de l'AIF de sortie  $AIF_{out}$ . De même, le délai est le décalage temporel entre  $AIF_{in}$  et  $AIF_{out}$ . Des simulations numériques ont été effectuées en utilisant différents degrés d'occlusion pour chaque forme de sténose : 0%, 20%, 40%, 60%, 80%, 90%. Les résultats de l'expérience sont illustrés sur la Figure 7.13.

Un effet de dispersion et de retard important ne semble apparaître que pour les sténoses à degré d'occlusion élevé (90%). Dans ce cas, l'erreur causée est d'environ 9% à la sortie de l'artère cérébrale antérieure (ACA). Bien sûr l'erreur est plus grande dans la région du vortex en aval de la sténose, mais nous avons choisi de nous concentrer ici sur l'impact sur les tissus locaux. Ce qui frappe dans ce résultat est que les deux sorties (ACA et MCA) ne sont pas touchées de la même manière (résultats non montrés). En fait, les erreurs de retard et de dispersion sont même réduites au niveau de la sortie de l'artère cérébrale moyenne (MCA). Ce que nous pouvons en déduire, c'est que l'arbre artériel et les bifurcations ont une forte influence sur le résultat.



FIGURE 7.13 – Représentation simplifiée du flux en aval de la sténose pour les formes symétriques et asymétriques avec 60% et 90%. Image tirée de données personnelles.

En outre, les deux formes de sténose ont donné un résultat très similaire bien que le modèle d'écoulement devrait être très différent. Dans la représentation de la Figure 7.13, nous pouvons voir que pour une occlusion à 60%, un seul vortex est créé contre deux pour le cas symétrique.

Cela était prévu car les conditions aux bords symétriques devraient déclencher un écoulement symétrique. Cependant, lorsque nous examinons l'occlusion à 90%, le modèle d'écoulement semble très similaire, avec un écoulement de jet descendant vers le mur puis remontant directement vers l'entrée de l'ACA. Ce comportement est logique dans le cas de la sténose asymétrique, mais pas pour la symétrique. En réalité, l'asymétrie introduite est le résultat d'un phénomène physique bien connu appelé l'effet Coanda. Un jet de fluide a tendance à être attiré par une surface proche. L'occurrence de l'effet Coanda avait été mentionnée dans d'autres études telles que [MEKHEIMER et EL KOT \[2008\]](#). Cela explique pourquoi l'erreur de dispersion est presque la même pour les deux formes de sténose.

Ces premiers résultats révèlent l'importance de ces nouvelles sources de variabilités (notamment la topologie de l'arbre vasculaire) qui doivent donc être impérativement prises en compte dans la simulation en IRM de perfusion. Afin de les introduire dans la simulation en imagerie, la dynamique des fluides numérique semble tout à fait indiquée. La question principale reste de savoir comment encoder cette diversité : l'idée serait d'encoder les différents profils d'arbre vasculaire et de savoir rapidement à quel profil appartient un nouveau patient pour réaliser la simulation de ses caractéristiques.

### 7.2.2 Vers une simulation à des échelles microscopiques : contribution thèses Y. Jing et A. Ahmad

Dans ce volet du projet de recherche, l'idée est d'enrichir la simulation à travers les échelles en intégrant des informations à l'échelle microscopique. Dans ce contexte, deux projets se détachent ; chacun actuellement lié à une thèse en cours. Dans le premier, l'approche consiste à modéliser des architectures de fibres réalistes à l'aide de données synchrotron, à simuler des images pondérées en diffusion associées au moyen d'une méthode de Monte-Carlo et à analyser la variation des propriétés de diffusion à différentes échelles. Dans le deuxième, l'approche consiste à simuler les marqueurs fluorescents à l'échelle sous-cellulaire en microscopie et à traiter la détection du changement en densité ou en clustering de ces marqueurs en comparant les performances en fonction de la taille de la fonction d'étalement du point du microscope.

### Impact de la micro-architecture tissulaire sur les mesures en IRM de diffusion

Améliorer notre connaissance de la micro-architecture tissulaire des organes est essentiel pour mieux comprendre et prévoir leur comportement mécanique, électrique voir pathologique. Les premières descriptions de l'architecture tissulaire des organes ont été basées sur des dissections. Ces techniques restent très utiles même si elles souffrent de déformations et de distorsions. L'avènement des techniques d'imagerie telles que la microscopie optique, l'imagerie confocale, la microscopie électronique à balayage a fourni de nouvelles informations sur l'exploration de la structure des tissus en 2D. De nouvelles techniques d'imagerie prometteuses sont maintenant disponibles pour étudier la structure des tissus en 3D, telle l'imagerie synchrotron développée dans la Section 4.1.

En revanche, l'IRM de diffusion (IRMd) est un outil puissant car il permet de suivre la diffusion de molécules d'eau à travers des tissus biologiques *ex vivo* et *in vivo*. Sachant que la diffusion de l'eau dépend directement des propriétés du tissu traversé, la technique de l'IRMd constitue donc un moyen indirect très puissant d'accéder à la connaissance du tissu en analysant les déplacements 3D des molécules d'eau au cours du processus de diffusion dynamique. À cette fin, l'imagerie par tenseur de diffusion a été proposée [LE BIHAN et collab. \[2001\]](#). Cependant, on ignore toujours à quel point le signal est sensible à la microstructure tissulaire ou comment les changements à l'échelle cellulaire modifient les mesures pondérées en diffusion. Le signal de diffusion résulte de l'intégration de tous les déplacements microscopiques des molécules d'eau présentes dans un voxel. Par conséquent, les processus de diffusion complexes intervenant dans un tissu à l'échelle du voxel sont souvent décrits via des paramètres statistiques, comme par exemple le coefficient de diffusion apparent (ADC) ou l'anisotropie fractionnelle (FA). Il est donc difficile d'évaluer, en l'ab-

sence de vérité terrain, dans quelle mesure les propriétés de diffusion observées à l'échelle macroscopique reflètent les structures microscopiques réelles des tissus (comme commencé dans la Section 4.3.4).

Pour déterminer la relation entre les caractéristiques de la microstructure tissulaire et les propriétés des images de diffusion observées, des modèles de simulation numérique basés sur les méthodes de Monte Carlo (MC) ont été développés [HALL et ALEXANDER \[2009\]](#); [HALL et CLARK \[2017\]](#). La technique consiste à simuler le mouvement de spin brownien dans un modèle géométrique donné simulant un tissu (vérité terrain) et à calculer le signal de diffusion résultant de la diffusion des molécules d'eau dans le modèle. La relation entre la structure du tissu et les propriétés du signal de diffusion peut donc être déduite grâce à la vérité terrain. Une telle technique n'est pas si simple à utiliser dans le domaine de la biologie en raison de la grande complexité des tissus biologiques à l'échelle microscopique et des énormes ressources calculatoires nécessaires. À notre connaissance, la plupart des modèles géométriques actuels utilisant dans les simulations MC sont limités à des structures simples [ASSAF et collab. \[2008\]](#); [FIEREMANS et collab. \[2008, 2010\]](#); [YEH et collab. \[2013\]](#) car aucun modèle 3D réaliste de la microstructure tissulaire est encore disponible. C'est ce que nous proposons d'initier grâce aux données synchrotron acquises dans le cadre de la thèse de H. Rositi (voir Section 4.1) et en utilisant l'infrastructure de grille européenne (EGI) via la plate-forme d'imagerie virtuelle (VIP) développée et maintenue au laboratoire.

### Détecter le cancer à l'échelle cellulaire en microscopie super-résolue

Au cours des deux dernières décennies, la microscopie a profité des révolutions scientifiques avec le couplage d'innovations en chimie via la production de nouveaux marqueurs fluorescents, d'innovations dans l'optique avec des lasers réglables à la fois en terme de longueur d'onde et de durée d'impulsion ou encore d'innovations en microfluidique apportant des échantillons in vitro automatiquement au microscope. Celles-ci ont permis l'apparition de techniques de microscopie à super-résolution, telles que la microscopie par illumination structurée (SIM), la microscopie à fluorescence en feuille de lumière (Light Sheet Fluorescence Microscopy, LSFM), la microscopie par émission d'émissions stimulées (STED), l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) et la microscopie à localisation de molécule unique (SMLM) [SCHERMELLEH et collab. \[2010\]](#).

Il est maintenant possible d'observer en 2D ou en 3D des éléments sous-cellulaires à l'intérieur de cellules uniques avec des résolutions allant au-dessous du critère de Rayleigh pour un microscope classique [LAKADAMYALI et COSMA \[2015\]](#); [RYABICHKO et collab. \[2017\]](#). Cependant, ces systèmes super-résolus ne sont toujours pas transférés dans des applications industrielles ni même dans les plates-formes de microscopie ouvertes et donc aux utilisateurs qui ne sont pas experts en instrumentation. Une des raisons de ce retard de transfert technologique est que la super-résolution est contraignante en termes de micro-positionnement qui sont plus exigeants car la taille de la fonction d'étalement du point est plus petite. Une façon d'atténuer ces contraintes consiste à associer le choix des éléments optiques conjointement à la question biologique posée et au pipeline de traitement des images associées.

Dans ce travail, nous proposons de considérer les images de cellules individuelles observées au microscope dans lesquelles des marqueurs fluorescents ont été activés. Nous considérons des tâches d'information consistant à détecter des différences dans l'organisation spatiale de ces marqueurs fluorescents, que ce soit en termes de densité ou de clustering. Ces tâches de détection binaires sont des questions importantes dans de nombreux contextes biologiques et notamment pour des tâches de classification binaires entre des cellules saines et des cellules cancéreuses avec des marqueurs de fluorescence ciblant la chromatine. Cependant, pour une problématique de caractérisation globale d'une cellule, il peut ne pas être nécessaire de localiser individuellement chacun de ces marqueurs et, par conséquent, rien ne garantit que la super-résolution soit obligatoire pour obtenir la meilleure performance possible.

De telles considérations sont pourtant très importantes dans la pratique car les microscopes à résolution élevée sont beaucoup plus coûteux en termes d'optique, de procédure d'acquisition et de charge en mémoire. Il serait donc très utile de pouvoir déterminer a priori quelle serait la



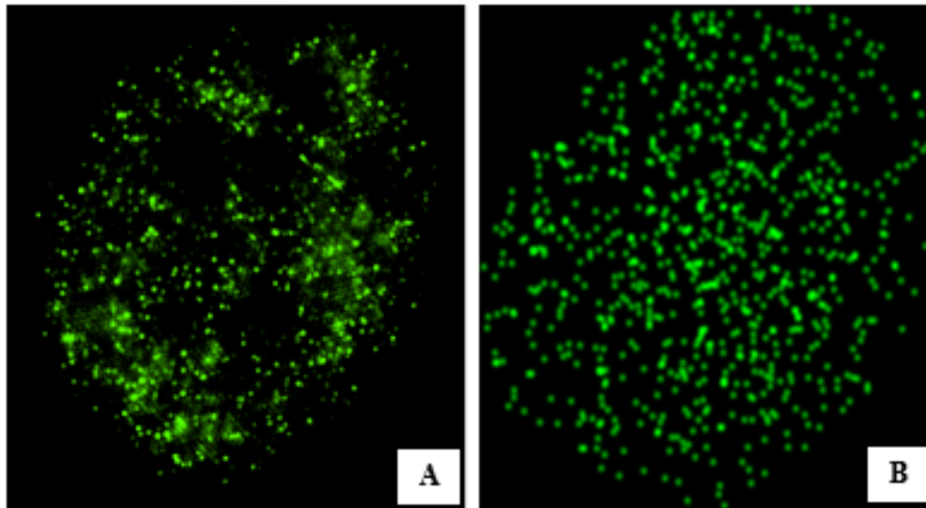


FIGURE 7.14 – Panneau A : Image en 2D réelle d'une cellule cancéreuse C2C12 immuno-colorée à l'aide des anticorps Alexa Fluor 488 et acquise à l'aide d'un microscope à super résolution N-SIM (Nikon Instruments) équipé d'un objectif à immersion dans l'huile CFI Apo TIRF 100x 1.49 N.A et caméra. Échelle :  $4\mu m$ . Panel B : Image synthétique générée avec une distribution aléatoire de marqueurs et convoluée par un noyau gaussien simulant la fonction d'étalement de point. Image tirée de données personnelles.

meilleure résolution pour une tâche donnée afin de choisir le microscope le plus approprié. Deux principales familles d'approches sont proposées dans la littérature pour aborder la caractérisation des cellules en résolution sous-résolue et sur-résolue. Pour une résolution sous-résolue où les cellules sont déterminées par le motif global plus ou moins organisé, on peut utiliser une approche texturale, tandis que pour la résolution super-résolue, l'analyse de la distribution des marqueurs fluorescents peut se faire via une approche pointilliste. Nous proposons de comparer les performances d'algorithmes basés sur l'identification de chaque marqueur (approche pointilliste) et sur la caractérisation de la texture créée par ces marqueurs (approche texturale). Notamment, nous proposons de confronter les performances de ces deux types d'algorithmes pour différentes tailles de fonctions d'étalement du point et nous nous intéressons plus particulièrement aux situations dans lesquelles les systèmes optiques passent de super-résolution à sous-résolution. Ceci sera produit par simulation à l'aide de fonctions d'étalement de point simulées qui imitent de manière réaliste des images fluorescentes réelles (voir Figure 7.14 pour une première ébauche).

### 7.3 Vers la fusion de l'imagerie avec des données issus de dispositifs portatifs intelligents : contribution thèse T. Jourdan

Cet axe de recherche s'organise une nouvelle fois autour de la pathologie de l'AVC et la particularité de sa prise en charge. La phase aiguë est bien connue de tous et repose principalement sur l'imagerie en milieu hospitalier. L'imagerie indique l'origine ischémique ou hémorragique de l'AVC, sa localisation et l'étendue du territoire cérébral lésé. L'AVC doit ensuite être très rapidement pris en charge pour éviter des lésions irréversibles et faciliter la récupération. Les traitements de la phase aiguë visent à éviter les complications de l'AVC principalement liées au handicap. Les traitements sont lourds, soit médicamenteux (thrombolyse) ou soit mécanique (thrombectomie) : leur visée est de permettre de dissoudre les caillots ou de les extraire via une sonde dans l'artère. Ils présentent l'un comme l'autre un certain nombre de contre-indications qui doivent être impérativement respectées. L'imagerie faite en urgence permet d'estimer ces risques et d'assurer un bénéfice pour le patient [GOYAL et collab. \[2016\]](#).

Présents d'emblée, les déficits fonctionnels associés à la lésion cérébrale - paralysie d'un membre, hémiplégie, aphasie, troubles cognitifs, etc - régressent en partie spontanément. L'évolution des déficits est toujours très individuelle. La récupération des déficits fait entrée dans la deuxième phase de l'AVC, la phase chronique. Durant cette phase, la rééducation débute tôt, mais ne devient intensive qu'après une dizaine de jours. Elle est coordonnée par les médecins de médecine physique et de réadaptation et assurée par les kinésithérapeutes, ergothérapeutes et orthophonistes. Il existe une sorte de chronologie de la récupération, les fonctions motrices étant récupérées plus tôt que les fonctions cognitives, qui peuvent en revanche progresser plus longtemps. La plasticité neuronale est le maître mot [SCHAECHTER \[2004\]](#). Le cerveau va essayer de faire la même chose qu'avant avec les neurones survivants, en réorganisant son activité.

Pour être pleinement efficace, la rééducation doit débiter le plus tôt possible après l'AVC, dès l'hospitalisation. Elle sera poursuivie dans un centre spécialisé, puis à domicile. L'activité physique adaptée (APA) fait partie des traitements non médicamenteux des suites d'un AVC. En effet, la pratique régulière d'une activité physique contribue à une meilleure maîtrise de la pression artérielle et aide les patients à surmonter les éventuelles séquelles neuromotrices (paralysies). Les patients qui ont recours à ces activités adaptées témoignent de bénéfices physiques (par exemple sur l'autonomie et l'endurance) [MACKO et collab. \[2005\]](#), mais également de bénéfices psychosociaux (lutte contre l'isolement, meilleure image de soi). Le maître mot de cette prise en charge est donc l'adaptation au patient, pour suivre au mieux ses progrès et lui proposer un programme sur-mesure. L'idée est de ne pas le démotiver pour qu'il continue à se mobiliser pour progresser [RIMMER et collab. \[2012\]](#).

Cette seconde phase de l'AVC est souvent moins connue, peut-être car moins spectaculaire. On est plus sur un enjeu vital, mais un enjeu pour la qualité de vie du patient dans sa future existence. Durant cette phase, les visites des patients chez le médecin coordonnateur de sa rééducation sont épisodiques et ne fournissent qu'un instantané de leur état, au lieu d'une surveillance continue toute la journée, ce qui empêche les médecins d'obtenir toute la portée de la progression de la maladie du patient. En pratique clinique, l'évaluation de la sévérité et les ajustements de traitement reposent trop sur l'expertise des cliniciens et des échelles absolues élaborées en rapport avec une physiologie saine, ce qui limite la précision et la validité des tests [MUSSELMAN \[2007\]](#).

Par conséquent, il est nécessaire de développer une mesure objective à long terme de la fonction motrice chez les patients, avec les caractéristiques de sensibilité, de précision, de portabilité et d'objectivité. Heureusement, l'évolution de la technologie mobile et informatique pourrait rendre cela possible avec de nombreux appareils portatifs et peu coûteux qui pourraient répondre aux exigences listées ci-dessus, y compris le smartphone et des capteurs d'activité portables (bracelets ou montres connectés) embarquant des gyroscopes et accéléromètres. Cependant, cette technologie implique un revers de médaille. Cette technologie issue du marché grand public ne respecte pas les contraintes de sensibilité des données des patients. En effet, les informations relatives aux utilisateurs sont collectées, transférées vers le cloud et bien souvent exploitées sans leur consente-

ment, ce qui soulève de sérieuses questions sur le contrôle des informations personnelles et le respect de la vie privée ZIEGELDORF et collab. [2014]. Autant dire que cette pratique n'est pas possible dans le domaine médical pour des raisons éthiques et ne permettrait pas une bonne observance et adhésion du patient à ces dispositifs.

### Vers la protection de la vie privée dans les objets connectés pour la reconnaissance d'activité en santé

En lien avec ce questionnement de l'utilisation des objets connectés en médecine, nous avons initié un premier travail. Nous y proposons un cadre préservant la confidentialité des données pour la reconnaissance d'activité à partir de dispositifs mobiles. Ce cadre s'appuie sur une technique d'apprentissage automatique (voir Figure 7.15) pour reconnaître efficacement le motif d'activité des utilisateurs – utile pour la surveillance individualisée des soins – tout en limitant le risque de ré-identification des utilisateurs à partir des motifs biométriques caractérisant chaque individu. Pour y parvenir, nous avons d'abord extrait plusieurs descripteurs du signal brut et analysé en profondeur leur impact à la fois sur la reconnaissance d'activité et la ré-identification de l'utilisateur. Nous montrons que les descripteurs du domaine temporel sont utiles pour reconnaître l'activité de l'utilisateur alors que les descripteurs du domaine fréquentiel permettent d'identifier l'utilisateur.

Sur la base de cette observation, nous proposons une nouvelle approche permettant la protection de la vie privée. Dans ce contexte, les données collectées sont traitées localement sur l'appareil de l'utilisateur et uniquement les descripteurs pertinents sont extraits. De plus, les descripteurs du domaine fréquentiel (i.e. ceux permettant d'identifier les utilisateurs) sont normalisés. Cette normalisation peut être considérée comme une approche basée sur la généralisation. Cependant, comparé à d'autres méthodes de ce type comme le k-anonymat – bien connu pour réduire considérablement l'utilité des données protégées GRAMAGLIA et FIORE [2015] – notre solution conserve une grande utilité (i.e. la reconnaissance d'activité) tout en assurant une bonne confidentialité (i.e. faible taux d'identification de l'utilisateur).

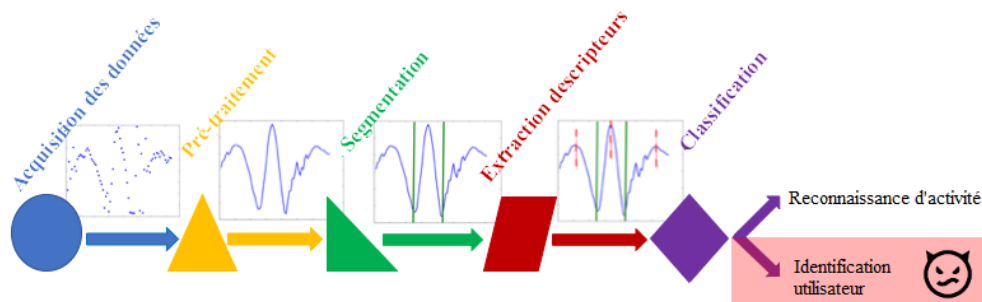


FIGURE 7.15 – Pipeline de traitement de données IoT pour la reconnaissance d'activités. Un adversaire peut également utiliser un classificateur pour faire de la ré-identification de l'utilisateur. Image tirée de JOURDAN et collab. [2018].

L'ensemble des données utilisé dans ce travail est disponible en ligne pour un usage public en tant que jeu de données «Human Activity Recognition using Smartphones» dans le dépôt UCI Machine Learning. Il est composé des données brutes triaxiales des accéléromètres et gyroscopes lus à une fréquence constante de 50 Hz. Un groupe de 30 volontaires sains ont été sélectionnés pour suivre un protocole d'activités tout en portant un smartphone à la taille. L'expérience a été planifiée pour contenir six activités de base : trois postures statiques (debout, assis, couché) et trois activités dynamiques (marcher, descendre et monter les escaliers).

Les signaux issus des capteurs sont prétraités par une série de filtres (panneau jaune de la Figure 7.15). Tout d'abord, le bruit a été réduit grâce à un filtre médian et un filtre de Butterworth passe-bas du troisième ordre (fréquence de coupure de 20 Hz). Les signaux résultants ont ensuite été filtrés pour les séparer en canaux qui ont un sens physique. Par exemple, le signal d'accéléra-

tion linéaire a été décomposé en deux canaux principaux : les composantes de la gravitation et du mouvement du corps. Cette étape a été réalisée en utilisant un autre filtre passe-bas et en supprimant que la composante gravitationnelle se réfère principalement aux fréquences les plus basses [ANGUITA et collab. \[2013\]](#).

Les signaux des canaux ont été segmentés en utilisant une technique de fenêtre glissante fixe (panneau vert de la Figure 7.15). Les fenêtres avec une durée de 2,5 secondes et un chevauchement de 50% ont été capturées. Le choix de la taille de la fenêtre n'est pas anodin. Nous avons décidé de calibrer la taille de notre fenêtre sur l'activité la plus complexe : la marche. Par conséquent, la taille de la fenêtre a été choisie pour prendre en compte au moins un cycle de marche complet (deux pas) : la plage de cadence d'une marche moyenne correspond à une vitesse minimale de 1,5 pas par seconde, conformément à [BENABDELKADER et collab. \[2002\]](#).

De chaque fenêtre du signal de chaque canal, un vecteur de descripteurs contenant 17 mesures estimées dans les domaines temporels et fréquentiels a été extrait (panneau rouge de la Figure 7.15). La transformée de Fourier discrète (DFT) a été utilisée pour extraire les descripteurs du domaine fréquentiel. Le choix de ces descripteurs a été effectué sur la base d'une étude antérieure sur les descripteurs effectifs pour la reconnaissance de la marche [SPRAGER et JURIC \[2015\]](#) : par exemple, pour le signal dans le domaine temporel, la moyenne (mean), l'écart type (std), la zone de magnitude du signal (sma) et la corrélation (corr) ; et pour le signal dans le domaine fréquentiel, l'énergie et l'entropie. Les mesures sélectionnées pour obtenir le vecteur de descripteurs sont illustrées à la Figure 7.16 .

	Fonction	Description	Formule
Domaine temporel	mean ( $\mathbf{s}$ )	Moyenne arithmétique	$\bar{s} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N s_i$
	std ( $\mathbf{s}$ )	Ecart-type	$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (s_i - \bar{s})^2}$
	mad ( $\mathbf{s}$ )	Ecart médian absolue	$\text{median}_i (  s_i - \text{median}_j(s_j)  )$
	max ( $\mathbf{s}$ )	Maximum	$\max_i (s_i)$
	min ( $\mathbf{s}$ )	Minimum	$\min_i (s_i)$
	sma ( $\mathbf{s}_1, \mathbf{s}_2, \mathbf{s}_3$ )	Magnitude	$\frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^N  s_{i,j} $
	iqr ( $\mathbf{s}$ )	Ecart interquartile	$Q3(\mathbf{s}) - Q1(\mathbf{s})$
	autoregression ( $\mathbf{s}$ )	Coefficients d'autoregression (4ème ordre, méthode de Burg)	$\mathbf{a} = \text{arburg}(\mathbf{s}, 4), \mathbf{a} \in \mathbb{R}^4$
	correlation ( $\mathbf{s}_1, \mathbf{s}_2$ )	Coefficient de corrélation de Pearson	$C_{1,2} / \sqrt{C_{1,1} C_{2,2}}, C = \text{cov}(\mathbf{s}_1, \mathbf{s}_2)$
	angle ( $\mathbf{s}_1, \mathbf{s}_2, \mathbf{s}_3, \mathbf{v}$ )	Angle entre la moyenne triaxiale et le vecteur	$\tan^{-1} (\  [\bar{s}_1, \bar{s}_2, \bar{s}_3] \times \mathbf{v} \ , [\bar{s}_1, \bar{s}_2, \bar{s}_3] \cdot \mathbf{v})$
Domaine fréquentiel	skewness ( $\mathbf{s}$ )	Asymétrie du signal fréquentiel	$E \left[ \left( \frac{\mathbf{s} - \bar{\mathbf{s}}}{\sigma} \right)^3 \right]$
	kurtosis ( $\mathbf{s}$ )	Coefficient d'aplatissement	$\frac{E[(\mathbf{s} - \bar{\mathbf{s}})^4]}{E[(\mathbf{s} - \bar{\mathbf{s}})^2]^2}$
	maxFreqInd ( $\mathbf{s}$ )	Argument du maximum	$\arg \max_i (s_i)$
	energy ( $\mathbf{s}$ )	Moyenne des carrés	$\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N s_i^2$
	entropy ( $\mathbf{s}$ )	Entropie	$\sum_{i=1}^N (c_i \log(c_i)), c_i = s_i / \sum_{j=1}^N s_j$
	meanFreq ( $\mathbf{s}$ )	Moyenne pondérée du signal fréquentiel	$\sum_{i=1}^N (i s_i) / \sum_{j=1}^N s_j$
	energyBand ( $\mathbf{s}, a, b$ )	Energie spectrale sur une bande fréquentielle [a,b]	$\frac{1}{a-b+1} \sum_{i=a}^b s_i^2$

FIGURE 7.16 – Mesures du domaine temporel et fréquentiel sélectionnées pour calculer les vecteurs de descripteurs. N : taille en nombre d'échantillons du signal issu d'un canal, Q : quartile. Image tirée de [JOURDAN et collab. \[2018\]](#).

Les forêts aléatoires (RF) ont été choisies pour les tâches de classification multi-classes (panneau violet de la Figure 7.15), respectivement les classes faisant référence à la reconnaissance d'activité et les classes associées aux identités des utilisateurs (dans le cas d'un adversaire cherchant à utiliser le classifieur de manière abusive pour réidentifier les utilisateurs). Les RF fonctionnent en construisant un grand ensemble d'arbres de décision, chaque arbre étant construit sur un échantillon bootstrap des données d'origine [BREIMAN \[2001\]](#). Les arbres de classification sont construits sur la base de divisions binaires récursives : pour chaque division, un sous-ensemble de variables d'entrée choisi de manière aléatoire est utilisé pour trouver la division binaire optimale correspon-

dant à une condition sur un descripteur. Dans ce travail, selon les instances et les descripteurs de notre problème de classification, 700 est choisi comme le nombre d'arbres dans la forêt,  $\sqrt{n}$  descripteurs aléatoires sont considérés dans la construction de chaque arbre et 10 est défini comme la profondeur maximale de chaque arbre.

Pour mesurer la qualité de la classification sur la base des descripteurs proposés et de l'algorithme de RF, nous avons calculé la précision à partir de la matrice de confusion :

$$\frac{|TP| + |TN|}{|TP| + |TN| + |FP| + |FN|}$$

où  $|TP|$  (vrais positifs) est le nombre de prédictions correctes pour une valeur d'événement spécifique,  $|TN|$  (vrais négatifs) est le nombre de prédictions correctes pour les valeurs non-événement,  $|FP|$  (faux positifs) correspond au nombre de prédictions incorrectes pour une valeur d'événement spécifique, et  $|FN|$  (faux négatifs) correspond au nombre de prédictions incorrectes pour des valeurs non-événement. Nous utilisons cette métrique afin de calculer la qualité de notre classification pour prédire à la fois l'activité et l'identité de l'utilisateur. Nous avons appelé *Précision(activité)* le résultat quand il est appliqué à la reconnaissance d'activité, et *Précision(ré-identification)* lorsqu'il est appliqué à l'identité de l'utilisateur.

Le tableau 7.2 résume la précision de la reconnaissance des différentes activités. Les résultats montrent que notre approche d'apprentissage automatique est capable de reconnaître les activités avec une précision moyenne de 0.97.

Activité	Précision(activité)
Marcher	0.97
Monter escaliers	0.95
Descendre escaliers	0.94
Assis	0.97
Debout	0.98
Couché	0.99

TABLEAU 7.2 – Les activités des utilisateurs peuvent être reconnues avec un fort taux de précision.

La Figure 7.17 illustre la distribution cumulative de la précision pour la tâche de ré-identification de l'utilisateur. La précision varie de 0.82 à 0.96 parmi les 30 utilisateurs avec une moyenne de 0.90. Ces résultats indiquent que les données collectées sur le mouvement des utilisateurs caractérisent chaque individu et peuvent conduire à les réidentifier avec un taux de réussite élevé. Cependant, la tâche de ré-identification est légèrement plus difficile que celle de reconnaissance d'activités, donc avec une précision moindre.

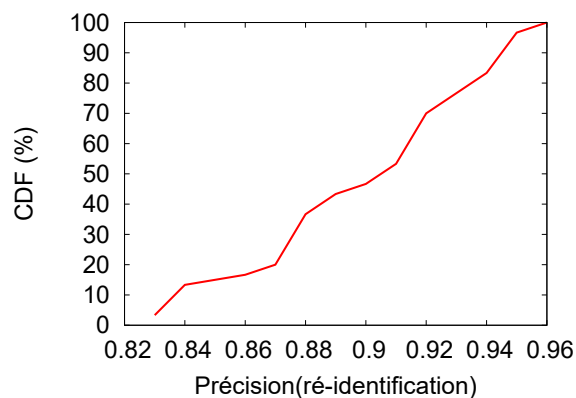


FIGURE 7.17 – Distribution cumulative de la précision pour la tâche de ré-identification : les utilisateurs peuvent être facilement ré-identifiés à partir de leurs données. Image tirée de données personnelles.

Les expériences précédentes servent également à classer les descripteurs en fonction de leur importance. Huit et onze descripteurs ont été respectivement sélectionnés pour les tâches de reconnaissance d'activités et de ré-identification de l'utilisateur, compte tenu de l'analyse de corrélation et de précision. Sur la base de ces résultats de classement, il est intéressant de noter que la tâche de reconnaissance des activités (utilité) est presque exclusivement (9 des 11 descripteurs sélectionnés) opérée dans le domaine temporel, tandis que la tâche d'identification de l'utilisateur (confidentialité) est basée (5 des 8 descripteurs sélectionnés) sur des descripteurs du domaine fréquentiel.

Pour assurer la confidentialité, notre approche repose sur une normalisation appliquée aux descripteurs fréquentiels (conduisant à la ré-identification de l'utilisateur). En d'autres termes, nous essayons d'atténuer leurs caractéristiques permettant la ré-identification de l'utilisateur sans les supprimer complètement, car ils ont également un impact sur la reconnaissance des activités. En ce qui concerne les descripteurs temporels impliqués dans la ré-identification, nous les supprimons simplement.

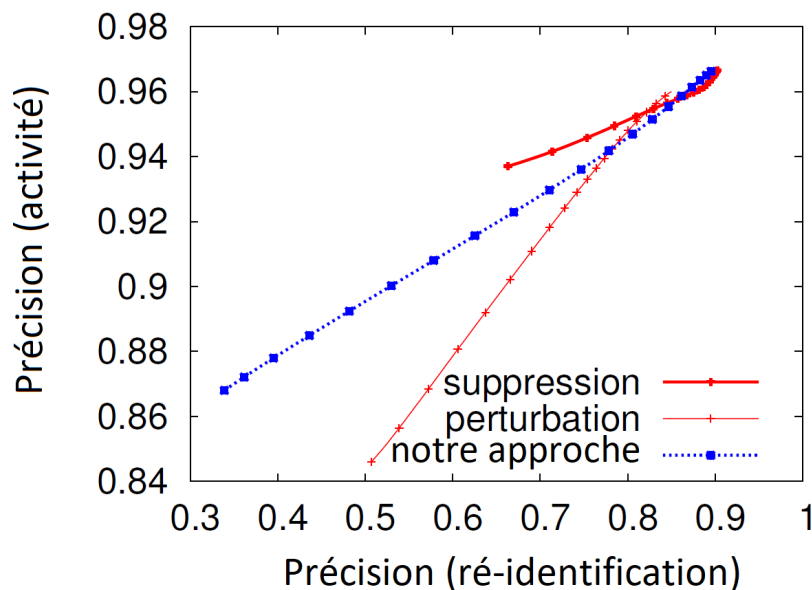


FIGURE 7.18 – Notre approche fournit un meilleur compromis utilité versus confidentialité que les approches de l'état de l'art. Image tirée de [JOURDAN et collab. \[2018\]](#).

La Figure 7.18 indique, pour notre approche ainsi que celles de l'état de l'art, le compromis entre l'utilité (précision pour reconnaître l'activité) et la confidentialité (précision pour ré-identifier les utilisateurs). Pour l'approche basée sur la suppression de descripteurs, chaque point de la courbe correspond à la suppression d'un descripteur (parmi les 8 sélectionnés pour la tâche de ré-identification). Pour l'approche basée sur la perturbation, chaque point se réfère à l'addition d'une quantité fixe de bruit croissante (le bruit est centré sur zéro et son écart type est augmenté de 2 pour chaque point). Enfin, concernant notre approche, chaque point correspond à la normalisation d'un nombre croissant de descripteurs (par ordre d'importance croissante). Les résultats montrent que l'approche de suppression (pente : 0.12) semble la plus avantageuse en termes de compromis entre utilité et confidentialité. Cependant, elle est très rapidement limitée par le nombre de descripteurs sélectionnés et donc par les mesures de confidentialité et d'utilité : par exemple, les meilleures performances obtenues sont respectivement 0.66 et 0.93. L'approche par perturbation (pente : 0.34) est très efficace en termes de perte d'identité, mais elle entraîne également une perte d'utilité très importante, avec les meilleures performances en termes de confidentialité et d'utilité, de respectivement 0.51 et 0.84. Notre approche se situe entre les deux (pente : 0,21) et fournit le meilleur compromis entre utilité et confidentialité (respectivement 0.87 et 0.33).

Ainsi, nous avons proposé une première approche préservant la confidentialité dans le contexte de la reconnaissance d'activités pour la surveillance de l'état d'activité avec des dispositifs mobiles

de type IoT. Notre architecture traite le signal et extrait les descripteurs pertinents localement sur le smartphone de l'utilisateur. En outre, conformément à l'observation selon laquelle le domaine de fréquence prédomine dans la tâche d'identification de l'utilisateur, une normalisation est effectuée sur les descripteurs basés sur la fréquence afin de masquer la ré-identification des utilisateurs. Une validation approfondie de notre approche a été réalisée sur des ensembles de données de référence, ce qui a donné de bons résultats en termes de compromis entre confidentialité et utilité.

Concernant les perspectives de ce travail, j'envisage deux axes :

- **Protection d'informations sensibles par une approche par réseaux adversariaux** : L'idée de cet axe est de travailler sur des données personnelles d'autre nature. En effet, en cas d'attaque, la réidentification peut être directe par une donnée qui permettrait d'identifier tout de suite une personne (numéro de sécurité sociale, numéro de dossier patient, etc) ou indirecte par recoupement de plusieurs informations (âge, taille, IMC, score clinique). L'objectif de cet axe de recherche est de proposer une méthode qui permette de cacher ou transformer une information sensible dans un jeu de données sans altérer le but applicatif médical. Cela se fera en exploitant les nouvelles méthodes d'apprentissage automatique que sont les réseaux antagonistes génératif (GANs) initialement conçus pour générer des données synthétiques [GOODFELLOW et collab. \[2014\]](#) et sont de plus en plus mise en oeuvre pour la transformation de données [WANG et collab. \[2018\]](#). Plus précisément, ces réseaux ont l'avantage de ne pas travailler sur un nombre faible de descripteurs et d'encoder automatiquement le compromis recherché entre la protection des données et l'objectif médical final grâce à la mise en compétition de plusieurs réseaux de neurones.
- **Protéger les informations sensibles en se basant sur un apprentissage fédéré** : Au travers de ce second axe de recherche, l'objectif sera de concevoir une méthode d'apprentissage fédéré permettant un transfert d'apprentissage local qui s'adapte et qui personnalise le modèle reçu du serveur pour une personne saine ou pour un patient post-AVC. Pour cela, la méthode proposée ne va pas se contenter de changer le poids des neurones mais va tout d'abord mesurer la performance du modèle reçu par rapport aux données de l'utilisateur courant et ensuite faire évoluer la structure du réseau de neurones sous-jacent en conséquence. Dans un réseau de neurones convolutif, les dernières couches cachées capture les informations très spécifiques aux données [YOSINSKI et collab. \[2014\]](#). Par conséquent, pour un utilisateur comportant des données adaptées au modèle reçu, uniquement les dernières couches du modèle seront ré-entraînées afin de le personnaliser avec les informations spécifiques à l'utilisateur (fine-tuning). A l'inverse, pour une personne comportant des données non adaptées au modèle reçu, de nouvelles couches seront introduites et l'ensemble des couches seront ré-entraînées avec les données de l'utilisateur afin de fournir une meilleure classification. Enfin, il s'agira d'investiguer une nouvelle méthode permettant de fédérer et de fusionner tous les apprentissages et adaptations réalisés sur l'ensemble des smartphones d'une cohorte d'utilisateurs au sein d'un même modèle d'apprentissage. Pour cela, nous allons exploiter la théorie des graphes. Plus précisément, les réseaux de neurones seront modélisés par des graphes pondérés qui pourront être fusionnés afin de fédérer tous les nouveaux apprentissages effectués sur les différents smartphones.

## 7.4 Références

- ANGUITA, D., A. GHIO, L. ONETO, X. PARRA et J. L. REYES-ORTIZ. 2013, «A public domain dataset for human activity recognition using smartphones.», dans *ESANN*. 160
- ASSAF, Y., T. BLUMENFELD-KATZIR, Y. YOVEL et P. J. BASSER. 2008, «Axcaliber : a method for measuring axon diameter distribution from diffusion mri», *Magnetic Resonance in Medicine : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 59, n° 6, p. 1347–1354. 156
- BENABDELKADER, C., R. CUTLER et L. DAVIS. 2002, «Stride and cadence as a biometric in automatic person identification and verification», dans *FG*, p. 372–377. 160
- BREIMAN, L. 2001, «Random forests», *Machine learning*, vol. 45, n° 1, p. 5–32. 160
- CALAMANTE, F., D. G. GADIAN et A. CONNELLY. 2000, «Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast mri : simulations using singular value decomposition», *Magnetic Resonance in Medicine : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 44, n° 3, p. 466–473. 142
- CALAMANTE, F., P. J. YIM et J. R. CEBRAL. 2003, «Estimation of bolus dispersion effects in perfusion mri using image-based computational fluid dynamics», *Neuroimage*, vol. 19, n° 2, p. 341–353. 149, 153, 154
- CHRISTENSEN, S., F. CALAMANTE, N. HJORT, O. WU, A. D. BLANKHOLM, P. DESMOND, S. DAVIS et L. ØSTERGAARD. 2008, «Inferring origin of vascular supply from tracer arrival timing patterns using bolus tracking MRI», *JMRI*, vol. 27, n° 6, p. 1371–1381. 150
- DEBS, N., M. DECROOCQ, T.-H. CHO, D. ROUSSEAU et C. FRINDEL. 2019, «Evaluation of the realism of an mri simulator for stroke lesion prediction using convolutional neural network», dans *Simulation and Synthesis in Medical Imaging : Fourth International Workshop, SASHIMI 2019, Held in Conjunction with MICCAI. xvii*, 149, 150, 152
- DU, H.-B., L.-H. WANG, W.-Y. LIU, F. YANG, Z. LI et Y.-M. ZHU. 2016, «Diffusion mri simulation for human brain based on the atlas», dans *2016 IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, IEEE, p. 898–902. 147
- FIEREMANS, E., Y. DE DEENE, S. DELPUTTE, M. S. ÖZDEMİR, Y. D’ASSELER, J. VLASSENBROECK, K. DEBLAERE, E. ACHTEN et I. LEMAHIEU. 2008, «Simulation and experimental verification of the diffusion in an anisotropic fiber phantom», *Journal of magnetic resonance*, vol. 190, n° 2, p. 189–199. 156
- FIEREMANS, E., D. S. NOVIKOV, J. H. JENSEN et J. A. HELPERN. 2010, «Monte carlo study of a two-compartment exchange model of diffusion», *NMR in Biomedicine*, vol. 23, n° 7, p. 711–724. 156
- FRINDEL, C., M. C. ROBINI et D. ROUSSEAU. 2014, «A 3-d spatio-temporal deconvolution approach for mr perfusion in the brain», *Medical image analysis*, vol. 18, n° 1, p. 144–160. 147
- GIACALONE, M., C. FRINDEL, M. ROBINI, F. CERVENANSKY, E. GRENIER et D. ROUSSEAU. 2017, «Robustness of spatio-temporal regularization in perfusion mri deconvolution : An application to acute ischemic stroke», *Magnetic resonance in medicine*, vol. 78, n° 5, p. 1981–1990. 141, 142
- GIACALONE, M., P. RASTI, N. DEBS, C. FRINDEL, T.-H. CHO, E. GRENIER et D. ROUSSEAU. 2018, «Local spatio-temporal encoding of raw perfusion mri for the prediction of final lesion in stroke», *Medical image analysis*, vol. 50, p. 117–126. 144, 147
- GOODFELLOW, I., J. POUGET-ABADIE, M. MIRZA, B. XU, D. WARDE-FARLEY, S. OZAIR, A. COURVILLE et Y. BENGIO. 2014, «Generative adversarial nets», dans *Advances in neural information processing systems*, p. 2672–2680. 163



- GOYAL, M., B. K. MENON, W. H. VAN ZWAM, D. W. DIPPEL, P. J. MITCHELL, A. M. DEMCHUK, A. DÁVALOS, C. B. MAJOIE, A. VAN DER LUGT, M. A. DE MIQUEL et collab.. 2016, «Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke : a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials», *The Lancet*, vol. 387, n° 10029, p. 1723–1731. [158](#)
- GRAHAM, M. S., I. DROBNJAK et H. ZHANG. 2016, «Realistic simulation of artefacts in diffusion mri for validating post-processing correction techniques», *NeuroImage*, vol. 125, p. 1079–1094. [147](#)
- GRAMAGLIA, M. et M. FIORE. 2015, «Hiding mobile traffic fingerprints with GLOVE», dans *CoNEXT*, p. 26 :1–26 :13. [159](#)
- HALL, M. G. et D. C. ALEXANDER. 2009, «Convergence and parameter choice for monte-carlo simulations of diffusion mri», *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 28, n° 9, p. 1354–1364. [156](#)
- HALL, M. G. et C. A. CLARK. 2017, «Diffusion in hierarchical systems : A simulation study in models of healthy and diseased muscle tissue», *Magnetic resonance in medicine*, vol. 78, n° 3, p. 1187–1198. [156](#)
- HERMITTE, L., T.-H. CHO, B. OZENNE, N. NIGHOGHOSSIAN, I. K. MIKKELSEN, L. RIBE, J.-C. BARON, L. ØSTERGAARD, L. DEREX, N. HJORT et collab.. 2013, «Very low cerebral blood volume predicts parenchymal hematoma in acute ischemic stroke», *Stroke*, vol. 44, n° 8, p. 2318–2320. [141](#)
- INGEBRIGTSEN, T., M. K. MORGAN, K. FAULDER, L. INGBRIGTSEN, T. SPARR et H. SCHIRMER. 2004, «Bifurcation geometry and the presence of cerebral artery aneurysms», *Journal of neurosurgery*, vol. 101, n° 1, p. 108–113. [153](#)
- JOURDAN, T., A. BOUTET et C. FRINDEL. 2018, «Toward privacy in iot mobile devices for activity recognition», dans *Proceedings of the 15th EAI International Conference on Mobile and Ubiquitous Systems : Computing, Networking and Services*, ACM, p. 155–165. [xviii](#), [159](#), [160](#), [162](#)
- KELLNER, E., I. MADER, M. MIX, D. N. SPLITTHOFF, M. REISERT, K. FOERSTER, T. NGUYEN-THANH, P. GALL et V. G. KISELEV. 2013, «Arterial input function measurements for bolus tracking perfusion imaging in the brain», *Magnetic resonance in medicine*, vol. 69, n° 3, p. 771–780. [143](#)
- LAKADAMYALI, M. et M. P. COSMA. 2015, «Advanced microscopy methods for visualizing chromatin structure», *FEBS letters*, vol. 589, n° 20, p. 3023–3030. [156](#)
- LE BIHAN, D., J.-F. MANGIN, C. POUPON, C. A. CLARK, S. PAPPATA, N. MOLKO et H. CHABRIAT. 2001, «Diffusion tensor imaging : concepts and applications», *Journal of Magnetic Resonance Imaging : An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 13, n° 4, p. 534–546. [155](#)
- LIVNE, M., J. K. BOLDSSEN, I. K. MIKKELSEN, J. B. FIEBACH, J. SOBESKY et K. MOURIDSEN. 2018, «Boosted tree model reforms multimodal magnetic resonance imaging infarct prediction in acute stroke», *Stroke*, vol. 49, n° 4, p. 912–918. [147](#), [149](#)
- LUCAS, C., A. KEMMLING, A. M. MAMLOUK et M. P. HEINRICH. 2018, «Multi-scale neural network for automatic segmentation of ischemic strokes on acute perfusion images», dans *2018 IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018)*, IEEE, p. 1118–1121. [141](#), [147](#)
- MACKO, R. F., F. M. IVEY, L. W. FORRESTER, D. HANLEY, J. D. SORKIN, L. I. KATZEL, K. H. SILVER et A. P. GOLDBERG. 2005, «Treadmill exercise rehabilitation improves ambulatory function and cardiovascular fitness in patients with chronic stroke : a randomized, controlled trial», *Stroke*, vol. 36, n° 10, p. 2206–2211. [158](#)

- MADSEN, M. T. 1992, «A simplified formulation of the gamma variate function», *Physics in Medicine & Biology*, vol. 37, n° 7, p. 1597. [142](#)
- MAHMOOD, F., R. CHEN et N. J. DURR. 2018, «Unsupervised reverse domain adaptation for synthetic medical images via adversarial training», *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 37, n° 12, p. 2572–2581. [141](#)
- MAIER, O., B. H. MENZE, J. VON DER GABLENTZ, L. HÄNI, M. P. HEINRICH, M. LIEBRAND, S. WINZECK, A. BASIT, P. BENTLEY, L. CHEN et collab.. 2017, «Isles 2015-a public evaluation benchmark for ischemic stroke lesion segmentation from multispectral mri», *Medical image analysis*, vol. 35, p. 250–269. [147](#)
- MEIJS, M., S. CHRISTENSEN, M. G. LANSBERG, G. W. ALBERS et F. CALAMANTE. 2016, «Analysis of perfusion mri in stroke : to deconvolve, or not to deconvolve», *Magnetic resonance in medicine*, vol. 76, n° 4, p. 1282–1290. [143](#)
- MEKHEIMER, K. S. et M. EL KOT. 2008, «The micropolar fluid model for blood flow through a tapered artery with a stenosis», *Acta Mechanica Sinica*, vol. 24, n° 6, p. 637–644. [155](#)
- THROUGH META, E. N. I. G., J. C. BIS, C. DECARLI, A. V. SMITH, F. VAN DER LIJN, F. CRIVELLO, M. FORNAGE, S. DEBETTE, J. M. SHULMAN, H. SCHMIDT et collab.. 2012, «Common variants at 12q14 and 12q24 are associated with hippocampal volume», *Nature genetics*, vol. 44, n° 5, p. 545. [140](#)
- MUSSELMAN, K. E. 2007, «Clinical significance testing in rehabilitation research : what, why, and how?», *Physical Therapy Reviews*, vol. 12, n° 4, p. 287–296. [158](#)
- NIELSEN, A., M. B. HANSEN, A. TIETZE et K. MOURIDSEN. 2018, «Prediction of tissue outcome and assessment of treatment effect in acute ischemic stroke using deep learning», *Stroke*, vol. 49, n° 6, p. 1394–1401. [141](#)
- PEDEMONTE, S., B. BIZZO, S. POMERANTZ, N. TENENHOLTZ, B. WRIGHT, M. WALTERS, S. DOYLE, A. MCCARTHY, R. R. DE ALMEIDA, K. ANDRIOLE et collab.. 2018, «Detection and delineation of acute cerebral infarct on dwi using weakly supervised machine learning», dans *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, Springer, p. 81–88. [141](#)
- PINTO, A., S. PEREIRA, R. MEIER, V. ALVES, R. WIEST, C. A. SILVA et M. REYES. 2018, «Enhancing clinical mri perfusion maps with data-driven maps of complementary nature for lesion outcome prediction», dans *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, Springer, p. 107–115. [147](#)
- RIMMER, J. H., W. SCHILLER et M.-D. CHEN. 2012, «Effects of disability-associated low energy expenditure deconditioning syndrome», *Exercise and sport sciences reviews*, vol. 40, n° 1, p. 22–29. [158](#)
- RØHL, L., L. ØSTERGAARD, C. Z. SIMONSEN, P. VESTERGAARD-POULSEN, G. ANDERSEN, M. SAKOH, D. LE BIHAN et C. GYLDENSTED. 2001, «Viability thresholds of ischemic penumbra of hyperacute stroke defined by perfusion-weighted mri and apparent diffusion coefficient», *Stroke*, vol. 32, n° 5, p. 1140–1146. [147](#)
- ROSE, S. E., A. L. JANKE, M. GRIFFIN, S. FINNIGAN et J. B. CHALK. 2004, «Improved Prediction of Final Infarct Volume Using Bolus Delay–Corrected Perfusion-Weighted MRI : Implications for the Ischemic Penumbra», *Stroke*, vol. 35, n° 11, p. 2466–2471. [150](#)
- RYABICHKO, S., A. IBRAGIMOV, L. LEBEDEVA, E. KOZLOV et Y. SHIDLOVSKII. 2017, «Super-resolution microscopy in studying the structure and function of the cell nucleus», *Acta Naturae*, vol. 9, n° 4 (34). [156](#)

- SCHAECHTER, J. D. 2004, «Motor rehabilitation and brain plasticity after hemiparetic stroke», *Progress in neurobiology*, vol. 73, n° 1, p. 61–72. [158](#)
- SCHERMELLEH, L., R. HEINTZMANN et H. LEONHARDT. 2010, «A guide to super-resolution fluorescence microscopy», *The Journal of cell biology*, vol. 190, n° 2, p. 165–175. [156](#)
- SHIN, H.-C., N. A. TENENHOLTZ, J. K. ROGERS, C. G. SCHWARZ, M. L. SENJEM, J. L. GUNTER, K. P. ANDRIOLE et M. MICHALSKI. 2018, «Medical image synthesis for data augmentation and anonymization using generative adversarial networks», dans *International Workshop on Simulation and Synthesis in Medical Imaging*, Springer, p. 1–11. [141](#)
- SHRIVASTAVA, A., T. PFISTER, O. TUZEL, J. SUSSKIND, W. WANG et R. WEBB. 2017, «Learning from simulated and unsupervised images through adversarial training», dans *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, p. 2107–2116. [140](#), [141](#)
- SIMARD, P. Y., D. STEINKRAUS, J. C. PLATT et collab.. 2003, «Best practices for convolutional neural networks applied to visual document analysis.», dans *Icdar*, vol. 3. [141](#)
- SPRAGER, S. et M. B. JURIC. 2015, «Inertial sensor-based gait recognition : a review», *Sensors*, vol. 15, n° 9, p. 22 089–22 127. [160](#)
- STIER, N., N. VINCENT, D. LIEBESKIND et F. SCALZO. 2015, «Deep learning of tissue fate features in acute ischemic stroke», dans *2015 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*, IEEE, p. 1316–1321. [141](#)
- VAROL, G., J. ROMERO, X. MARTIN, N. MAHMOOD, M. J. BLACK, I. LAPTEV et C. SCHMID. 2017, «Learning from synthetic humans», dans *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, p. 109–117. [140](#)
- WAAIJER, A., I. VAN DER SCHAAF, B. VELTHUIS, M. QUIST, M. VAN OSCH, E. VONKEN, M. VAN LEEUWEN et M. PROKOP. 2007, «Reproducibility of quantitative ct brain perfusion measurements in patients with symptomatic unilateral carotid artery stenosis», *American journal of neuroradiology*, vol. 28, n° 5, p. 927–932. [142](#)
- WANG, C., C. XU, C. WANG et D. TAO. 2018, «Perceptual adversarial networks for image-to-image transformation», *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 27, n° 8, p. 4066–4079. [163](#)
- YANG, H., J. LIU, J. SUI, G. PEARLSON et V. D. CALHOUN. 2010, «A hybrid machine learning method for fusing fmri and genetic data : combining both improves classification of schizophrenia», *Frontiers in human neuroscience*, vol. 4, p. 192. [140](#)
- YEH, C.-H., B. SCHMITT, D. LE BIHAN, J.-R. LI-SCHLITGEN, C.-P. LIN et C. POUPON. 2013, «Diffusion microscopist simulator : a general monte carlo simulation system for diffusion magnetic resonance imaging», *PloS one*, vol. 8, n° 10, p. e76 626. [156](#)
- YOSINSKI, J., J. CLUNE, Y. BENGIO et H. LIPSON. 2014, «How transferable are features in deep neural networks?», dans *Advances in neural information processing systems*, p. 3320–3328. [163](#)
- ZEILER, M. D. et R. FERGUS. 2014, «Visualizing and understanding convolutional networks», dans *European conference on computer vision*, Springer, p. 818–833. [144](#)
- ZHANG, R., L. ZHAO, W. LOU, J. M. ABRIGO, V. C. MOK, W. C. CHU, D. WANG et L. SHI. 2018, «Automatic segmentation of acute ischemic stroke from dwi using 3-d fully convolutional densenets», *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 37, n° 9, p. 2149–2160. [141](#)
- ZIEGELDORF, J. H., O. G. MORCHON et K. WEHRLE. 2014, «Privacy in the internet of things : threats and challenges», *Security and Communication Networks*, vol. 7, n° 12, p. 2728–2742. [159](#)