HAL
open science

Création et utilisation d'atlas anatomiques numériques pour la radiothérapie

Olivier Commowick

To cite this version:

Olivier Commowick. Création et utilisation d'atlas anatomiques numériques pour la radiothérapie. Interface homme-machine [cs.HC]. Université Nice Sophia Antipolis, 2007. Français. NNT : . tel-00133432

HAL Id: tel-00133432

https://theses.hal.science/tel-00133432

Submitted on 26 Feb 2007

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

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

UNIVERSITÉ DE NICE - SOPHIA ANTIPOLIS

ÉCOLE DOCTORALE STIC
SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE L'INFORMATION
ET DE LA COMMUNICATION

T H È S E

pour obtenir le titre de

Docteur en Sciences

de l'Université de Nice - Sophia Antipolis
Mention : Informatique

Présentée et soutenue par

Olivier Commowick

Création et utilisation d'atlas anatomiques numériques pour la radiothérapie

Thèse dirigée par Grégoire Malandain

préparée à l'INRIA Sophia Antipolis, Projet Asclepios

soutenue le 14 février 2007

Jury :

Rapporteurs :	Patrick Clarysse	-	CNRS (CREATIS)
	Louis Collins	-	McGill University
Directeur :	Grégoire Malandain	-	INRIA (Asclepios)
Président :	Nicholas Ayache	-	INRIA (Asclepios)
Examinateurs :	Pierre-Yves Bondiau	-	Centre Antoine Lacassagne (Nice)
	Guido Gerig	-	University of North Carolina
	Vincent Grégoire	-	Université Catholique de Louvain
Invité :	Hanna Kafrouni	-	DOSISoft S.A.

Remerciements

Je souhaiterais tout d'abord remercier l'ensemble de l'entreprise DOSIsoft S.A qui m'ont accueilli au tout début de ma thèse. Parmi eux, je tiens tout particulièrement à remercier Hanna Kafrouni d'avoir pris le pari de m'embaucher en tant que doctorant CIFRE sur ce sujet, et d'avoir également financé mes déplacements en conférences, pas toujours rentables directement pour DOSIsoft. Je tiens également à exprimer ma gratitude à Jean-Christophe Diaz, toujours disponible afin de m'expliquer les arcanes du code source de DOSIsoft, et avec qui j'ai eu de nombreuses discussions sur l'implémentation de mes programmes dans un environnement destiné au client.

Un grand merci à Louis Collins ainsi qu'à Patrick Clarysse d'avoir bien voulu lire les quelques 200 pages de ce manuscrit et rapporté sur cette thèse. Un grand merci pour vos remarques et questions constructives qui m'ouvrent de nouvelles pistes pour compléter et poursuivre ce travail. Merci également à Guido Gerig d'avoir accepté de faire partie de mon jury malgré la barrière de la langue et pour ses questions très constructives. Enfin merci aux deux médecins de ce jury, Pierre-Yves Bondiau ainsi que Vincent Grégoire, d'avoir apporté un autre point de vue, plus applicatif, sur mon travail et pour leurs nombreuses explications sur le sujet médical.

J'ai énormément apprécié mon séjour à Sophia Antipolis au cours de ces quatre dernières années. Je tiens donc à remercier tout particulièrement Nicholas Ayache de m'avoir accueilli au sein de l'équipe Asclepios (Epidaure). Merci également d'avoir accepté la charge de président de mon jury. Je remercie aussi l'ensemble de l'équipe (présente et passée) pour avoir fait de ces quatre ans une expérience inoubliable dans une ambiance toujours stimulante et joyeuse (pourvu que ça dure...).

Parmi eux, il y a bien sur les membres permanents, Xavier Pennec (merci pour toutes tes explications scientifiques et didactiques) et Hervé Delingette (merci d'avoir présenté mon travail). Mais il y a aussi ceux que j'aurai toujours du mal à considérer comme permanents, les ayant connus comme thésards : Olivier Clatz et Maxime Sermesant, merci à vous deux pour les discussions à la fois scientifiques mais aussi toutes autres que l'on a pu avoir. Je compte à ce jour également trois cobureaux qui ont eu la joie (le malheur ?) de me supporter mais surtout à qui j'ai pu poser toutes mes questions : Guillaume Flandin, Céline Fouard (qui sert la science parce que c'est sa joie) et Tom Vercauteren. Et puis il y a beaucoup d'autres thésards, dont entre autres : Alain Pitiot, Vincent Arsigny (merci pour tes conseils et tes explications), Pierre Fillard (qui m'a souvent vu débarquer dans son bureau pour parler de tout et surtout de n'importe quoi), Jean-Christophe Souplet (de même), Valérie Moreau (merci d'être repassée pour la soutenance), Stannley Durrleman, Radu Stefanescu, Jean-Marc Peyrat, Nicolas Toussaint (à qui j'ai pu montrer la réalité de la loi de Murphy pour les démos), Guillaume Dugas-Phocion, Ender Konukoglu, François Poyer (à qui j'ai pu poser toutes mes questions de programmation)... Enfin, le tableau ne serait pas complet sans Isabelle Strobant, assistante du projet et aide au combien importante pour tous les doctorants.

Je remercie aussi les différents colocataires que j'ai pu croiser au catrusoutrane :

Fabien Gandon, cuisinier hors pair à l'humour dévastateur et aux histoires rocambolesques ; Céline Fouard, cobureauloc', qui a réussi l'exploit de me supporter à l'appart et au boulot, bonne chance à toi à Grenoble ; et Ludovic Henrio, amateur de sports en tous genres et que je n'ai jamais réussi à doubler (mis à part en descente avant de m'envoler dans le virage suivant). J'en profite d'ailleurs pour remercier les grands sportifs, à savoir Ludo (auteur de répliques célèbres telles que "plus que cent mètres", "600 m, c'est deux fois rien..." ou encore "c'est une route qui descend dans les deux sens"), Nicolas Dey (qui court sur tout terrain), Thibaut Bardyn (qui peut, sur un coup de tête, descendre de Gourdon en courant), Semi Gaieb ("tu chopes la prise inexistante et tu t'appuies dessus pour passer ton genou au dessus de ta tête") et Lenaic Huard (et d'autres encore que j'oublie) : merci à vous de m'avoir fait (re)découvrir le sport sous un autre jour et de m'avoir fait découvrir des muscles dont j'ignorais l'existence.

Enfin, je ne pourrai clore ces remerciements sans exprimer toute ma gratitude à mon directeur de thèse Grégoire Malandain. Merci de m'avoir proposé ce sujet et de m'avoir fait confiance pendant le stage et pendant la thèse. Merci également pour toutes ces discussions, questions, conseils, critiques nombreuses et constructives (je tiens d'ailleurs à rassurer les fabricants de stylos rouges, ma thèse étant finie, le rythme de consommation des stylos devrait baisser), sans lesquels cette thèse n'aurait pas été aussi loin. Je lui suis aussi extrêmement reconnaissant pour son humanisme, son humour souvent décapant et son soutien moral dans les périodes difficiles.

Encore un grand merci à tous et bonne lecture pour celles et ceux qui auront le courage (et la joie j'espère (- ;) de lire plus loin que cette page.

PS : pour finir, je m'excuse platement auprès de la forêt amazonienne pour avoir rasé l'équivalent de la surface d'un stade pour relire, corriger et imprimer cette thèse. Et je tiens à remercier pour leur soutien involontaire la marmotte Milka et Lindt.

Table des matières

1 Introduction **1**
1.1 Contexte médical . . . 2
1.1.1 La radiothérapie . . . 3
1.1.2 Tumeurs cérébrales . . . 8
1.1.3 Tumeurs de la sphère ORL . . . 11
1.2 Segmentation : état de l'art . . . 14
1.2.1 Méthodes basées sur l'intensité . . . 14
1.2.2 Modèles déformables . . . 15
1.2.3 Atlas anatomique . . . 16
1.3 Organisation du manuscrit . . . 18
1.3.1 Recalage . . . 19
1.3.2 Vers un meilleur contrôle des transformations . . . 19
1.3.3 Segmentation des organes à risque du cerveau . . . 20
1.3.4 Segmentation des nerfs optiques . . . 20
1.3.5 Prise en compte de régions pathologiques . . . 20
1.3.6 Construction d'un atlas ORL . . . 21

2 Recalage **23**
2.1 Introduction . . . 23
2.2 Approches algorithmiques du recalage . . . 26
2.2.1 Recalage géométrique . . . 26
2.2.2 Recalage iconique global . . . 29
2.2.3 Recalage iconique local . . . 31
2.3 Classes de transformations . . . 33
2.3.1 Recalage linéaire . . . 34
2.3.2 Recalage non linéaire . . . 35
2.4 Conclusion . . . 43

3 Vers un meilleur contrôle des transformations **45**
3.1 Introduction . . . 46
3.2 Introduction d'*a priori* sur la déformabilité des structures . . . 47
3.2.1 Calcul de statistiques de la variabilité anatomique . . . 47
3.2.2 Résultats . . . 50
3.2.3 Conclusion . . . 52
3.2.4 Introduction de la déformabilité moyenne dans le recalage . . . 53
3.3 Recalage dense par appariements de blocs . . . 54
3.3.1 Algorithme global . . . 55
3.3.2 Estimation du champ de correction . . . 55
3.3.3 Rejet des appariements aberrants . . . 56
3.3.4 Conclusion . . . 57

3.4 Recalage localement affine . . . 58
3.4.1 Algorithme global . . . 59
3.4.2 Prétraitements . . . 59
3.4.3 Estimation des corrections de transformation . . . 61
3.4.4 Régularisation . . . 63
3.4.5 Assurer une transformation inversible . . . 65
3.4.6 Exemple d'application : recalage d'images CT du pelvis . . . 69
3.5 Conclusion . . . 72

4 Segmentation des organes à risque du cerveau 73
4.1 Introduction . . . 73
4.2 Méthodes d'évaluation . . . 74
4.2.1 Méthodes quantitatives : état de l'art . . . 75
4.2.2 Méthode de validation utilisée : STAPLE . . . 76
4.3 Résultats . . . 80
4.3.1 Comparaison de méthodes existantes : Runa et RBF . . . 82
4.3.2 Effet de l'introduction de statistiques dans le recalage . . . 86
4.3.3 Comparaison Runa, Baloo, multi-affine . . . 91
4.3.4 Résultats obtenus en conditions cliniques . . . 98
4.4 Conclusion . . . 100

5 Segmentation des nerfs optiques 103
5.1 Introduction . . . 103
5.2 Méthode implémentée . . . 104
5.2.1 Extraction de structures tubulaires . . . 105
5.2.2 Application à la segmentation des nerfs optiques . . . 106
5.3 Résultats . . . 107
5.4 Conclusion . . . 107

6 Prise en compte de régions pathologiques 109
6.1 Introduction . . . 109
6.2 Segmentation d'une résection chirurgicale . . . 110
6.2.1 Observations sur une résection chirurgicale . . . 110
6.2.2 Méthode de segmentation . . . 110
6.2.3 Résultats . . . 113
6.3 Segmentation de tumeurs . . . 114
6.3.1 Etat de l'art . . . 115
6.3.2 Observations sur la zone tumorale . . . 115
6.3.3 Méthode . . . 116
6.3.4 Résultats . . . 118
6.4 Introduction des zones pathologiques dans l'atlas . . . 119
6.4.1 Introduction de la pathologie dans la méthode Pasha . . . 120
6.4.2 Introduction de la pathologie dans la méthode Runa . . . 123
6.5 Conclusion . . . 126

7 Construction d'un atlas ORL 129
7.1 Introduction . . . 129
7.2 Méthode de construction . . . 131
7.2.1 Etat de l'art . . . 131
7.2.2 Vue globale de la méthode . . . 132
7.2.3 Construction d'une image moyenne . . . 133
7.2.4 Calcul des segmentations moyennes . . . 133
7.2.5 Symétrisation de l'atlas . . . 137
7.3 Evaluation des méthodes de construction . . . 138
7.4 Résultats . . . 139
7.4.1 Description de la base d'images UCL . . . 140
7.4.2 Exemples d'atlas obtenus . . . 141
7.4.3 Evaluation des méthodes de construction d'atlas . . . 143
7.4.4 Application à des patients hors de la base . . . 147
7.5 Discussion . . . 150
7.5.1 Etude des caractéristiques de l'atlas construit . . . 150
7.5.2 Evolutions possibles . . . 155

8 Conclusion et perspectives 157
8.1 Synthèse des contributions . . . 157
8.1.1 Contrôle des transformations . . . 158
8.1.2 Validation clinique . . . 159
8.1.3 Prise en compte de structures dues à la pathologie . . . 160
8.1.4 Construction et évaluation d'un atlas ORL . . . 160
8.2 Perspectives . . . 161
8.2.1 Méthodes de recalage . . . 161
8.2.2 Prise en compte de structures pathologiques . . . 163
8.2.3 Validation . . . 163
8.2.4 Construction d'atlas . . . 164

A Logarithme et exponentielle de transformations affines 165
A.1 Exponentielle et logarithme de matrices . . . 165
A.1.1 Logarithme principal d'une matrice . . . 165
A.2 Application à des transformations affines . . . 166
A.2.1 Coordonnées homogènes . . . 166
A.2.2 Logarithme principal d'une transformation affine . . . 166
A.3 Calcul numérique de l'exponentielle et du logarithme . . . 167
A.3.1 Calcul de l'exponentielle matricielle . . . 167
A.3.2 Calcul du logarithme matriciel . . . 168

B Validation de segmentation : l'algorithme Staple 169
B.1 Algorithme EM . . . 169
B.2 Application à des segmentations multi-labels . . . 171
B.2.1 Formalisation du problème . . . 171

B.2.2 Etape d'espérance 171
B.2.3 Etape de maximisation 172
B.3 Cas particulier : application à des segmentations mono-label 173
B.3.1 Formalisation du problème 173
B.3.2 Etape d'espérance 173
B.3.3 Etape de maximisation 174

Bibliographie **175**

Chapitre 1

Introduction

Sommaire

1.1 Contexte médical **2**
1.1.1 La radiothérapie 3
1.1.2 Tumeurs cérébrales 8
1.1.3 Tumeurs de la sphère ORL 11
1.2 Segmentation : état de l'art **14**
1.2.1 Méthodes basées sur l'intensité 14
1.2.2 Modèles déformables 15
1.2.3 Atlas anatomique 16
1.3 Organisation du manuscrit **18**
1.3.1 Recalage 19
1.3.2 Vers un meilleur contrôle des transformations 19
1.3.3 Segmentation des organes à risque du cerveau 20
1.3.4 Segmentation des nerfs optiques 20
1.3.5 Prise en compte de régions pathologiques 20
1.3.6 Construction d'un atlas ORL 21

Cette thèse de doctorat s'inscrit au sein d'une collaboration étroite entre l'équipe Asclepios[1] et l'entreprise DOSIsoft[2] dans le cadre d'une convention CIFRE (Convention Industrielle de Formation par la Recherche)[3].

Cette entreprise développe une suite logicielle pour la planification et la dosimétrie de la radiothérapie des tumeurs. A cette fin, il est nécessaire non seulement de contourer la zone cible (qui comprend la tumeur), mais aussi certaines structures pour lesquelles on veut contrôler la dose délivrée. En effet, la tolérance des tissus à l'irradiation varie d'une structure à l'autre [Emami 1991, Schultheiss 1995], et une trop forte dose délivrée sur certaines d'entre elles peut entraîner des effets secondaires qu'il est important d'essayer d'éviter : ces structures sont donc nommées *structures à risques*, ou souvent, par abus de langage, *organes à risques*. Ce contourage, ou segmentation, est réalisé directement sur des images médicales (IRM ou CT). Une fois le contourage effectué, la planification de la radiothérapie consiste à déterminer les faisceaux qui délivreront une dose thérapeutique sur la zone cible, et une dose acceptable sur les structures à risques.

[1] http://www-sop.inria.fr/asclepios/
[2] http://www.dosisoft.com/
[3] http://www.anrt.asso.fr/

Le contourage de la zone cible, qui comprend la tumeur (le GTV), plus une extension microscopique (le CTV), plus des marges de sécurité (le PTV), nécessite une forte expertise médicale en plus de ce qui est visible dans les images utilisées, et doit rester sous le contrôle du médecin radiothérapeute. Les structures à risques, quant à elles, correspondent à des structures anatomiques généralement discernables dans les images. Le but de ce travail de recherche est donc de mettre au point des outils de contourage automatique de ces structures à risques. Les bénéfices de tels outils sont multiples : le temps nécessaire au contourage n'échoit plus à l'équipe soignante, mais à un ordinateur, les contours obtenus devant toutefois être validés avant de passer à la planification ; il est possible de contourer plus de structures que strictement nécessaire, ce qui permet *a priori* de mieux contrôler les effets secondaires ; cela permet aussi d'uniformiser les contourages utilisés dans des études multicentriques, en limitant la variabilité inter-opérateur.

Les résultats de cette thèse ont permis d'élaborer des outils intégrés dans les logiciels de DOSIsoft afin d'effectuer ce contourage automatique des organes à risque et structures d'intérêt pour la planification de la radiothérapie de tumeurs locales ou régionales pour deux localisations : les tumeurs cérébrales et les tumeurs de la sphère ORL. Ce but rejoignant ceux du projet européen MAESTRO[4], en particulier l'évaluation clinique des outils de recalage et de segmentation automatiques, a conduit à ma participation active au sein de ce projet.

Cette introduction présente maintenant le contexte médical dans lequel s'est placée cette thèse ainsi que les grands traits de la méthode choisie pour effectuer la segmentation automatique de structures.

1.1 Contexte médical

Nous nous intéresserons plus particulièrement tout au long de ce manuscrit au traitement des cancers dans deux régions spécifiques, que nous aborderons dans l'ordre chronologique où elles furent étudiées :

- les tumeurs cérébrales, situées dans une zone critique car comportant en particulier de nombreuses structures fonctionnelles à préserver, en particulier pour la qualité de vie du patient,
- les tumeurs de la sphère ORL correspondant à toutes les tumeurs de la base de la tête et du cou, liées à un nombre important de cancers, dont une grande partie est due au tabac.

Nous aborderons dans cette section les principaux aspects cliniques liés au traitement de ces tumeurs afin de présenter au lecteur une vue globale des spécificités du traitement par radiothérapie et des contraintes imposées dans sa planification par les régions (tumeur et organes à risque) auxquelles nous nous intéresserons dans cette thèse. Nous présenterons une vue globale de ce qu'est la radiothérapie et sa planification, puis nous nous intéresserons aux tumeurs cérébrale et à l'anatomie spécifique de cet organe à prendre en compte afin d'optimiser le traitement. Enfin,

[4] http://www.maestro-research.org/

nous nous intéresserons aux tumeurs de la sphère ORL et également à l'anatomie complexe de cette région et la façon dont elle est traitée.

1.1.1 La radiothérapie

Plusieurs méthodes sont utilisées de manière générale afin de traiter les tumeurs cérébrales ou ORL, notamment :

- la chirurgie, qui consiste à enlever physiquement le volume tumoral, représente environ 40 % des cancers traités,
- la radiothérapie, dont nous détaillerons le principe dans le paragraphe suivant, utilisée seule représente quant à elle environ 30 % des tumeurs cérébrales traitées. Elle est par ailleurs souvent utilisée après une chirurgie. En effet, cette dernière ne suffit généralement pas à enlever la totalité du volume tumoral. De plus, les cellules tumorales s'infiltrent souvent dans les tissus sains environnants. Dans ces cas (environ 30 %), la radiothérapie permet de traiter les régions où la tumeur peut être encore présente et ainsi empêcher toute récidive de celle-ci.
- en parallèle, la chimiothérapie, administration de médicaments cytotoxiques, tuant la cellule tumorale en division, est indiquée en fonction des types tumoraux : par exemple, elle est indiquée pour 80 % des tumeurs gliales, mais pas pour les tumeurs méningées.

Le principe de la radiothérapie est de délivrer une dose d'irradiation thérapeutique sur la zone cible, afin d'y détruire les cellules cancéreuses. Cette dose peut être délivrée en plusieurs séances, dont le nombre et la fréquence sont déterminés par l'équipe soignante en fonction du type de cancer et de sa localisation. La détermination des faisceaux d'irradiation à mettre en place pour un patient nécessite de donc de calculer par avance la dose délivrée, c'est le but de la dosimétrie : ce calcul se fait sur une image tomodensitométrique (CT) : le scanner dosimétrique, dont le repère est connu par rapport à celui de l'appareil de traitement. La dose délivrée ponctuellement est alors obtenue. Ensuite, pour des zones contourées (la zone cible ou PTV, mais aussi les structures à risques), les doses totales délivrées ou histogrammes dose/volume sont calculées, et on vérifie que celles-ci sont dans les intervalles spécifiés. Le contourage de la zone cible et des structures ou organes à risques est donc une étape déterminante dans la construction du traitement radiothérapeutique.

1.1.1.1 Principe général de la radiothérapie

Nous rappelons ici très succinctement le principe général de la radiothérapie. Afin de délivrer la dose d'irradiation, un accélérateur linéaire (voir figure 1.1) est utilisé afin d'émettre des rayons ionisants, typiquement des rayons X d'énergies variant entre 4 à 25 MeV. Les rayonnements envoyés provoquent alors des dégâts dans les cellules. Particulièrement, des ruptures de la double hélice d'ADN se produisent, notamment lorsque la cellule est en division, entraînant une mort de la cellule. Les cellules tumorales ayant des divisions plus rapides que les cellules *normales*,

elles seront donc plus sensibles à cet effet. Cependant celui-ci se produit tout le long du faisceau d'irradiation, et une grande quantité de tissu sain se trouve donc irradiée, pouvant entraîner des effets secondaires (risques de second cancer, troubles fonctionnels, ...). Pour minimiser ceux-ci, tout en délivrant une dose thérapeutique (déterminée par l'équipe soignante) sur la zone cible, plusieurs faisceaux sont utilisés, qui s'intersectent au niveau de cette zone cible.

Fig. 1.1 – Accélérateur linéaire pour la radiothérapie de conformation avec modulation d'intensité. Image provenant de [Bondiau 2004].

De nombreuses avancées techniques ont été réalisées récemment permettant d'améliorer encore l'optimisation des doses reçues par les différents organes. Parmi elles, la radiothérapie de conformation permet de donner une forme non rectangulaire aux faisceaux envoyés sur le patient. Ceci est permis grâce à l'utilisation d'un collimateur, qui peut être soit un bloc en plomb fabriqué spécifiquement pour donner une forme au faisceau, qui correspond à la forme apparente de la zone cible, soit une forme obtenue en déplaçant un ensemble de lames devant le faisceau au sein même de l'accélérateur linéaire.

Cette dernière avancée a par ailleurs permis une autre avancée appelée radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI ou IMRT). Cette technique exploite le fait

que la fenêtre donnée par l'ensemble des lames devant le faisceau peut être changée au cours du traitement. Cette fenêtre déformée dynamiquement permet ainsi au faisceau de distribuer une dose différente dans le temps en adaptant sa forme. Cela permet de prendre en compte des différences d'atténuation le long du faisceau et de distribuer quand même une dose homogène sur l'ensemble de la zone cible. Un exemple d'utilisation de cette méthode est illustré figure 1.2. Toutes ces techniques sont décrites plus en détail dans [Bondiau 2004].

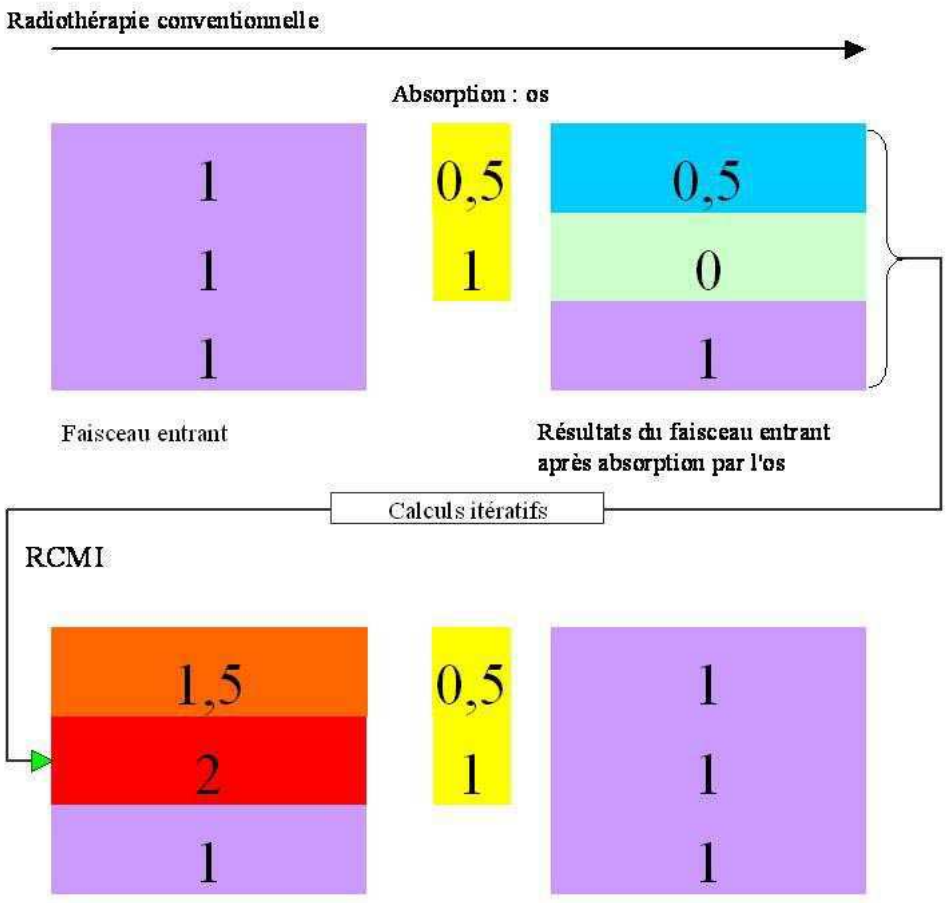


FIG. 1.2 – Exemple d'application de l'IMRT permettant de prendre en compte localement l'absorption par une structure osseuse afin de distribuer une dose homogène sur les structures se trouvant derrière. Image provenant de [Bondiau 2004].

Ces techniques récentes permettent d'améliorer la forme et l'intensité des faisceaux, afin d'obtenir une balistique précise. Bien cibler le volume tumoral est par ailleurs un problème. Une balistique précise permet en effet d'envisager une augmentation de la dose reçue par ce volume.

Il reste cependant important de vérifier que les structures à risque ne reçoivent pas une dose trop élevée. Afin de faire cette vérification et optimiser la dose reçue

par chaque organe, une segmentation précise des structures d'intérêt, le volume tumoral cible mais également les organes à risque, est requise. Ces derniers ne peuvent en général jamais être complètement évités mais l'utilisation de plusieurs faisceaux différents et l'adaptation de leur forme permet de leur délivrer une dose tolérable, c'est-à-dire en deçà de certaines normes établies pour lesquelles l'atteinte des tissus sains est suffisamment faible. La planification requiert donc de segmenter précisément les différentes structures afin de contrôler et d'optimiser la dose reçue par chacune d'elles.

1.1.1.2 Mise en œuvre de la radiothérapie

La planification de la radiothérapie constitue donc le but principal de ce manuscrit. De nombreux problèmes sont reliés à cette étape nécessaire au traitement, allant de la détermination du volume cible à partir des contours de la tumeur visible à l'optimisation d'un problème inverse, afin d'optimiser la forme et l'intensité des faisceaux permettant de délivrer les doses voulues sur les structures contourées. Ma thèse s'est inscrite dans le cadre d'une convention CIFRE en coopération avec DOSIsoft, entreprise produisant des logiciels pour la planification de radiothérapie. Le logiciel Imago, dont une capture d'écran est présentée figure 1.3, permet de réaliser toutes les étapes de planification de radiothérapie. Cette planification suit les étapes suivantes :

1. importation des images de différentes modalités et fusion automatique de celles-ci afin d'utiliser toutes les informations disponibles,
2. segmentation manuelle en utilisant les informations des images permettant au médecin de délimiter les différentes zones d'intérêt : les volumes cibles ainsi que les organes à risques. Les volumes cibles contourés sont généralement au nombre de trois. Tout d'abord, le GTV (Gross Tumor Volume) correspond au volume tumoral macroscopique qui est visible sur l'imagerie. Ce premier volume est complété pour donner le CTV (Clinical Target Volume). Celui-ci comprend donc le GTV ainsi que les extensions infra-cliniques non visibles sur l'imagerie mais connues à partir de l'histoire naturelle de la maladie. Enfin, le PTV (Planning Target Volume) correspond au volume cible planifié. Il comprend le CTV et une marge de sécurité permettant de prendre en compte les incertitudes liées aux variations de positionnement mais aussi des organes, etc.
3. positionnement des différents faisceaux d'irradiation dans le logiciel et définition des doses voulues sur les différentes structures segmentées,
4. définition des formes et intensités des faisceaux en résolvant un problème inverse prenant en entrée principalement les positions des faisceaux, l'absorption des rayons X des tissus du patient (donnée par l'imagerie scanner), les caractéristiques de l'accélérateur linéaire utilisé et des doses voulues sur les structures.

Toutes ces étapes constituent en elles-mêmes des défis technologiques et des sujets de recherche particulièrement importants, car pouvant permettre une amélioration du traitement du patient. Nous nous intéresserons au cours de cette thèse à la

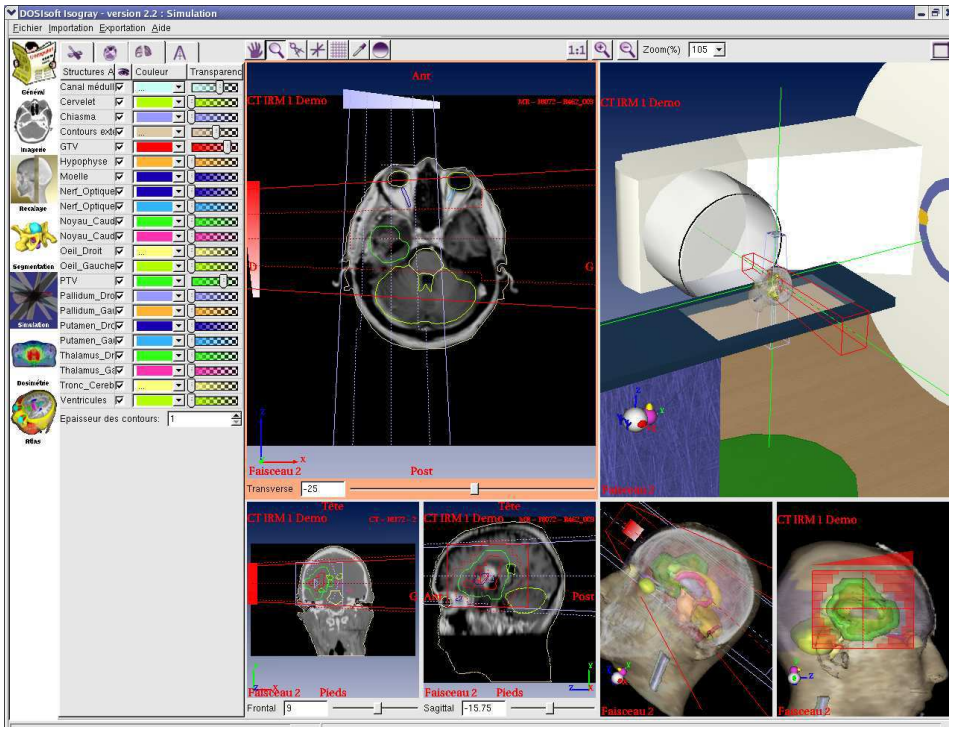


FIG. 1.3 – Exemple d'étude de planification de radiothérapie dans le logiciel Imago. Les tracés en rouge et bleu correspondent aux faisceaux définis. L'ensemble des structures sont visibles en 3 dimensions ainsi que la forme calculée des faisceaux.

seconde étape de ce processus : la segmentation automatique des structures d'intérêt chez le patient (tumeur et organes à risque). Cette segmentation a tout d'abord un but clinique d'aide au contourage, habituellement effectué manuellement par le clinicien. D'un point de vue pratique, ces segmentations sont peu reproductibles. De plus, le temps nécessaire à cette opération est très long et proportionnel au nombre d'organes à segmenter. Ce nombre est donc généralement réduit au strict nécessaire. L'utilisation d'une segmentation automatique, afin d'aider le clinicien, pourra donc permettre de segmenter plus rapidement plus de structures et, notamment pour le cerveau, d'établir des études rétrospectives par exemple sur l'évolution des structures saines pendant le traitement.

Notre but est donc de proposer une méthode automatique permettant de segmenter les structures d'intérêt dans deux régions principales : le cerveau et la sphère ORL. Cette segmentation automatique permettra d'aider les thérapeutes à effectuer la planification en leur proposant directement une segmentation des structures d'intérêt de la région souhaitée. Ces travaux sont intégrés sous la forme d'un nouveau module de segmentation automatique dans le logiciel de DOSIsoft.

1.1.2 Tumeurs cérébrales

Nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la segmentation automatique des structures du cerveau. Afin d'introduire rapidement le lecteur aux problématiques spécifiques à ce cas, nous présentons ici une courte introduction à l'anatomie du cerveau ainsi qu'aux diverses types de tumeurs cérébrales. Cette anatomie et les types de tumeurs sont détaillés plus avant dans [Bondiau 2004].

1.1.2.1 Description des tumeurs

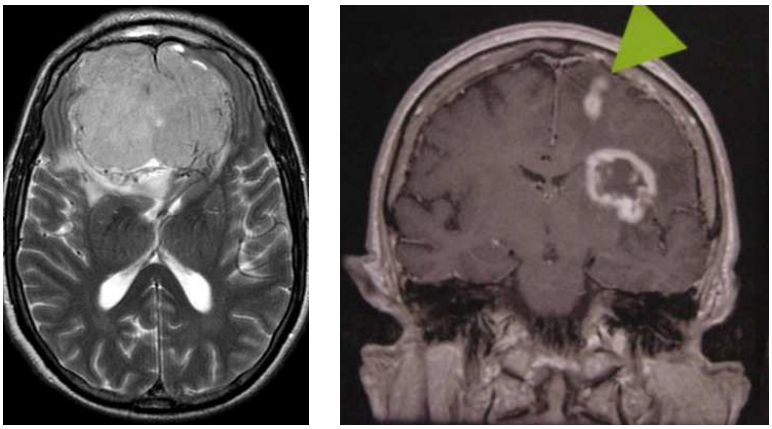
Tout d'abord, les tumeurs cérébrales de l'adulte ont une origine autre que les neurones eux-mêmes. En effet, il est généralement admis que leur capacité de multiplication s'arrête après l'adolescence. Les tumeurs cérébrales proviennent donc le plus souvent des tissus environnants, notamment les tissus servant de structure (la glie) ou d'enveloppe au cerveau. Les cellules structurelles, appelées cellules gliales, sont à l'origine de 90 % des tumeurs cérébrales, appelées dans ce cas astrocytomes ou gliomes. Ces tissus étant présents dans tout le cerveau, une tumeur peut *a priori* apparaître à n'importe quel endroit.

Le type d'extension des tumeurs cérébrales peut être invasif ou non. Les tumeurs non-invasives (cf figure 1.4 (a)) se développent essentiellement en repoussant les tissus environnants : l'apport de matière ainsi créée va exercer une compression sur ceux-ci, qui peut entraîner des dysfonctionnements des zones cérébrales comprimées (ces symptômes peuvent permettre le diagnostic de ces tumeurs). Ces tumeurs, dont les contours sont bien définis, peuvent être traitées par chirurgie (selon leur localisation), l'exérèse du tissu tumoral permettant de rétablir la fonction. Sur l'image (a), nous pouvons voir ce type de tumeur (ici un méningiome) créant un hypersignal important sur une IRM T1 avec injection de produit de contraste. L'effet de masse créé déforme les ventricules ainsi que les autres structures environnantes.

Les tumeurs invasives quant à elles s'infiltrent dans les tissus sains : elles n'ont donc pas cet effet compressif qui alerte par les dysfonctionnements induits, et sont donc souvent diagnostiquées tardivement. Sur l'image (b) de la figure 1.4, nous pouvons observer une telle tumeur sur une IRM T1 caractérisée souvent par la présence d'une nécrose centrale (fort hyposignal, voir flèche) et d'un oedème périphérique correspondant à la partie infiltrée de la tumeur présentant un hyposignal plus faible.

1.1.2.2 Anatomie et planification du traitement

Les tumeurs cérébrales peuvent donc être positionnées de manière très variable et avoir des formes différentes. La radiothérapie peut être utilisée seule ou en complément de la chirurgie. Lorsque cette dernière est possible, elle réalise l'exérèse de la tumeur visible, en préservant, si possible, des zones fonctionnelles importantes (langage, etc). Cependant, il est d'une part difficile de réaliser une exérèse parfaite, et d'autre part les tumeurs ont une extension microscopique (que le CTV essaye de définir) sous la forme d'un gradient de cellules tumorales (une densité décroissante de cellules tumorales en partant de la tumeur). La radiothérapie vient donc en ap-



(a) (b)

FIG. 1.4 – **Exemples de tumeurs cérébrales**. Coupes axiales illustrant (a) l'effet de masse provoqué par une tumeur non invasive (méningiome), et (b) l'infiltration d'une tumeur invasive (IRM avec injection de gadolinium, montrant l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique (images transmises par C. Lebrun).

point de la chirurgie pour traiter les cellules tumorales résiduelles et mieux prévenir les récidives.

Le cerveau contient cependant un grand nombre de structures fonctionnelles importantes, et leur irradiation peut entraîner un certain nombre de complications. La planification de la radiothérapie prend donc dans ce cadre une importance toute particulière afin d'éviter au mieux les structures à risque pour cette localisation. Afin d'obtenir une segmetnation précise de ces organes à risque, un examen IRM pondéré T1, permettant une meilleure différentiation des tissus, est très souvent acquis en supplément de l'examen scanner de dosimétrie.

Nous décrivons ici succinctement et de manière non exhaustive les principales structures à risque. Ces structures et leurs positions respectives sont présentées figure 1.5.

- Le cervelet contrôle les activités motrices du reste du corps.
- Le tronc cérébral constitue le point de départ de la moelle épinière vers le reste du corps.
- Les yeux, les nerfs optiques, et le chiasma optique. Cette dernière structure est le lieu où les nerfs optiques s'intersectent dans le cerveau (voir image (b) sur la figure 1.5) : son atteinte perturbe donc la vue pour les deux yeux.
- Les glandes telles que l'hypophyse sont également importantes car étant le siège de la production d'hormones (six pour l'hypophyse comme l'hormone de croissance ou encore les endorphines) diffusées dans le reste du corps.
- Les noyaux gris centraux sont impliqués dans certaines perceptions sensorielles (thalamus) et dans les fonctions motrices (corps striés composés du noyau caudé, du noyau lenticulaire et de l'avant-mur).

Selon les risques liées à l'irradiation, on peut ranger ces structures en différentes

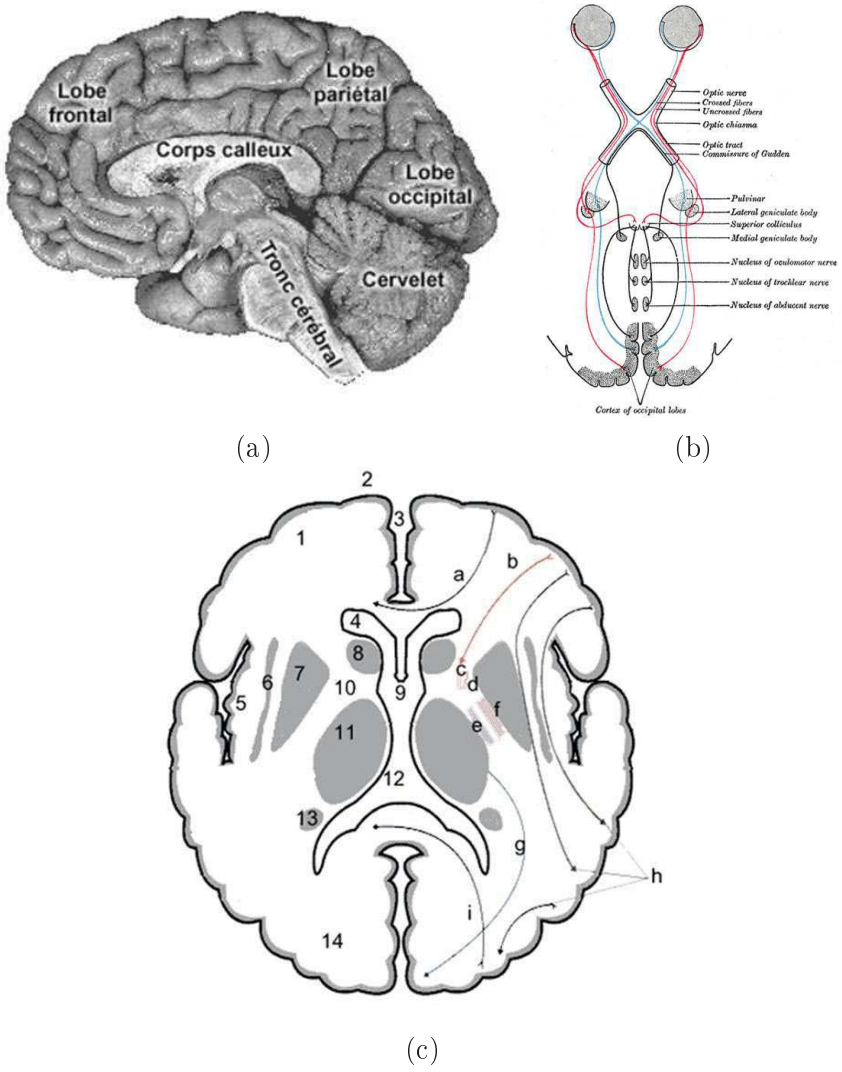


FIG. 1.5 – **Anatomie du cerveau**. (a) : Vue d'ensemble coronale des organes du cerveau (image provenant de [Bondiau 2004]), (b) : schéma représentant les yeux, les nerfs optiques et le chiasma optique (image provenant de `http://www.bartleby.com/107/`), (c) : schéma des principaux noyaux gris centraux (image provenant de [Bondiau 2004]). Sur cette dernière image, les principaux noyaux gris sont (7) : noyau lenticulaire (pallidum et putamen), (8) et (13) : tête et queue du noyau caudé, (11) : thalamus.

catégories [Pontvert 2004] :

- les organes à tolérance nulle (ex : globes oculaires) ;
- les organes à tolérance moyenne, avec risque de séquelles graves (ex : les voies optiques, le tronc cérébral) ; et
- les organes à tolérance relatives, où les risques sont moyens aux doses habituelles, mais s'accroissent avec l'augmentation de la dose.

1.1.3 Tumeurs de la sphère ORL

La seconde localisation de tumeurs étudiée dans cette thèse concerne la région ORL comprenant la base de la tête ainsi que le cou. Les cancers dans cette région sont nombreux, et représentent environ 7 % de tous les cancers traités. Nous présenterons ici les classifications des tumeurs dans cette région et celles auxquelles nous nous intéresserons particulièrement. Ensuite, nous présenterons rapidement l'anatomie et les organes typiquement segmentés dans cette région pour la planification du traitement.

1.1.3.1 Description des tumeurs

Le cou est une région très complexe de l'anatomie comprenant de nombreuses régions lymphatiques et de nombreux ganglions. Les tumeurs peuvent donc se développer de multiples manières et envahir plus ou moins les structures environnantes. Une classification, appelée TNM, a été définie par l'UICC [UICC 1997] : cette échelle est décrite complètement pour l'oropharynx dans le tableau 1.1. Elle est définie par trois points. Tout d'abord, T correspond à la taille de la tumeur variant de T0 correspondant à une tumeur non détectable à T4 étant une tumeur s'étendant aux structures voisines. Par la suite, N décrit les ganglions métastasiques régionaux de N0 où les ganglions ne sont pas atteints à N3 où les métastases peuvent être multiples et très grandes. Enfin, le M correspond à la présence (M1) ou non (M0) de métastases à distance. Dans ce manuscrit, nous concentrerons nos efforts sur l'étude des patients ayant des tumeurs dont le niveau N est N0, cela correspondant à une faible atteinte régionale et donc à une déformation limitée des structures du cou.

Afin d'illustrer cette classification, nous donnons dans la figure 1.6 deux exemples d'images CT de patients montrant d'un côté les aires ganglionnaires au stade N0 (côté gauche sur les images) et de l'autre (flèches dans les images) des tumeurs d'un grade supérieur au grade N0 causant des déformations importantes sur les structures environnantes.

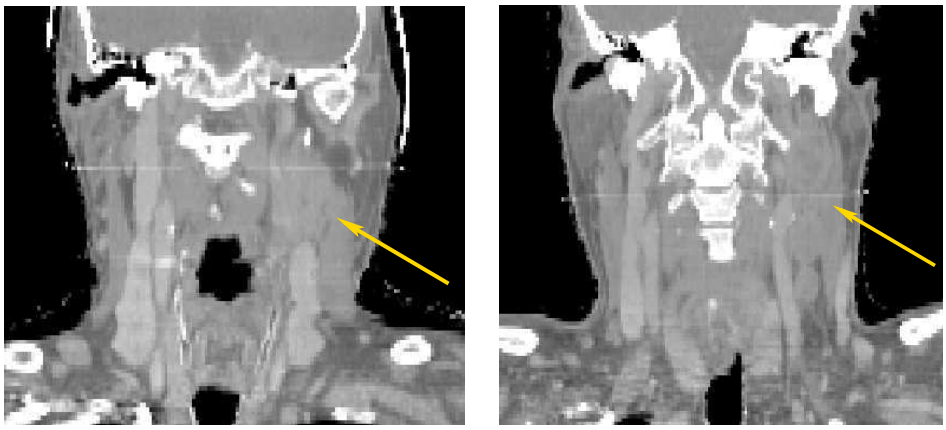
1.1.3.2 Anatomie et planification du traitement

La zone cible, qui doit être traitée par radiothérapie, n'est généralement pas définie uniquement par la tumeur visible, mais par les aires ganglionnaires, c'est-à-dire les *zones d'influences* des ganglions, correspondant aux ganglions atteints, afin de prendre en compte la dissémination possible des cellules tumorales. Les zones traitées sont définies en fonction du stade de la tumeur et de sa position. Très souvent, certaines aires ganglionnaires entières, situées de part et d'autre de la colonne dans le cou, doivent être irradiées afin de traiter la maladie ou éviter une récidive en cas de métastases possibles.

La région considérée ici, à savoir principalement le cou, est particulièrement complexe. Celle-ci est en effet composée de muscles et de régions lymphatiques, entre lesquels il est difficile de faire la distinction dans l'imagerie scanner, généralement le seul examen d'imagerie à être acquis dans ce cas pour la planificaton du traitement.

Tumeur T		
TX	Tumeur primitive non évaluable	
T0	Tumeur non détectable	
T1	Tumeur $\leq$ 2 cm dans sa plus grande dimension	
T2	Tumeur dont la plus grande dimension est $\leq$ à 4 cm	
T3	Tumeur dont la plus grande dimension est $>$ à 4 cm	
T4	Tumeur s'étendant aux structures voisines	
Ganglions N		
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	
N1	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral $\leq$ à 3 cm	
N2	Métastase unique dans un seul ganglion lymphatique homolatéral $\leq$ à 6 cm, ou métastases ganglionnaires multiples, toutes $\leq$ à 6 cm	
	N2a	Métastase dans un seul ganglion lymphatique $\leq$ à 6 cm
	N2b	Métastases homolatérales multiples toutes $\leq$ à 6 cm
	N2c	Métastases bilatérales ou controlatérales $\leq$ à 6 cm
N3	Métastase dans un ganglion lymphatique $>$ 6 cm	
Métastase M		
M0	Pas de métastase à distance	
M1	Présence de métastase(s) à distance	

Tab. 1.1 – Classification TNM [UICC 1997] des tumeurs de l'oropharynx.



(a) (b)

Fig. 1.6 – **Exemples de patients atteints de tumeurs d'un grade supérieur à N0**. Coupes sagittales montrant les déformations causées par ces tumeurs sur les tissus environnants (flèches) par rapport aux aires ganglionnaires non déformées (N0) de l'autre côté du cou.

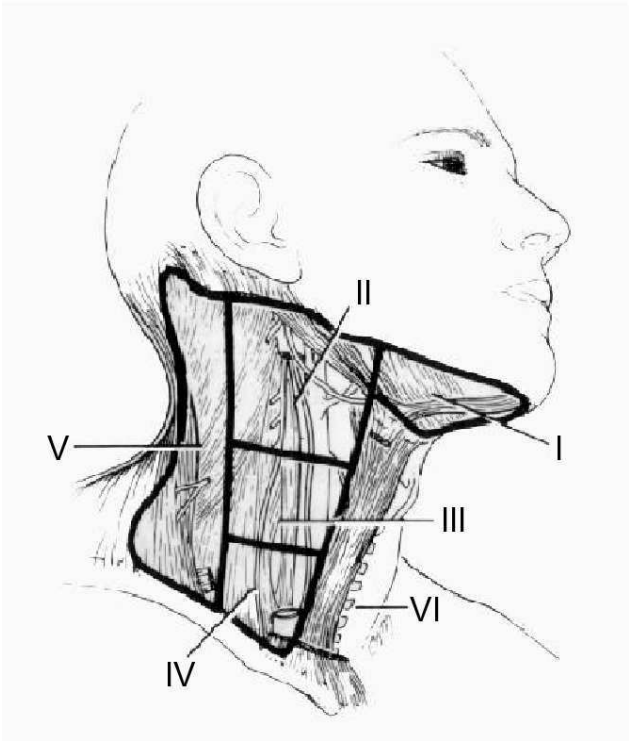


FIG. 1.7 – Anatomie du cou : délimitation des aires ganglionnaires[5].

Les limites entre les régions lymphatiques du cou sont donc définies uniquement par des repères anatomiques.

La définition de ces aires ganglionnaires a fait l'objet de nombreuses études et un consensus a été atteint récemment [Levendag 2004, Grégoire 2003] sur leur délimitation pour la radiothérapie. Elle est basée sur la classification, dite de Robbins [Robbins 1998], qui est définie sur la base des observations faites par l'anatomiste Rouvière [Rouvière 1948] sur le réseau de drainage lymphatique du cou. L'observation de ce réseau définit en effet la probabilité de présence ou d'apparition de métastases dans les ganglions lymphatiques. La classification de Robbins définit 6 niveaux pour les aires ganglionnaires, la délimitation de celles-ci étant basée sur des repères anatomiques parfaitement identifiables. Ces aires sont illustrées sur la figure 1.7. La segmentation de ces aires ganglionnaires représente une partie importante de la planification du traitement.

Le contourage automatique des aires ganglionnaires permet en particulier d'aider à la définition de la zone cible, et de contrôler la dose délivrée sur chacune d'entre elles. De plus, cette dose doit aussi être maîtrisée sur un certain nombre de structures à risques. Parmi celles-ci, la moelle épinière et le tronc cérébral, déjà mentionnés pour les tumeurs cérébrales, sont très importants. Enfin, certaines glandes, comme

[5]Image du site http://www.neuroradiologyportal.com/lectures/headandneck11-03.htm, *diapositive 105*

les parotides et les sous-mandibulaires situées de part et d'autre de la mâchoire, sont des structures à irradier le moins possible afin de conserver leurs fonctions.

1.2 Segmentation : état de l'art

Le but principal de la segmentation pour notre application est de délimiter les régions d'intérêt pour la radiothérapie. Nous explorons dans cette section les différentes classes de méthodes pouvant permettre d'obtenir ces régions automatiquement. De nombreuses méthodes existent dans la littérature afin de segmenter les différentes structures du cerveau. Certains articles et livres [Bankman 2000, Pham 2000, Suri 2002b] font un résumé des différentes techniques de segmentation appliquées à l'imagerie médicale. Nous souhaitons ici donner un aperçu des méthodes de segmentation classiques pouvant s'appliquer à la segmentation du cerveau et de la région ORL.

1.2.1 Méthodes basées sur l'intensité

La première classe à laquelle nous nous intéressons utilise uniquement des informations d'intensité. Ces méthodes ne supposent donc aucun *a priori* sur les structures excepté des informations d'intensité.

Parmi celles-ci, la plus simple est probablement le seuillage. La structure segmentée est définie dans ce cas comme les points dont l'intensité est au dessus d'un seuil unique ou encore entre deux seuils. Le principal problème de cette méthode est alors le choix du ou des seuils, entraînant suivant les cas une sur-segmentation ou une sous-segmentation de la structure recherchée. De nombreuses techniques ont été développées afin de définir ce seuil. Parmi elles, il existe des techniques basées sur une analyse d'histogramme [Brummer 1993]. Ces méthodes restent cependant très sensibles à la présence de bruit et de volumes partiels dans les images.

D'autres méthodes reposent sur des techniques de croissance de région. Celles-ci consistent à agréger, autour d'un point de départ, des points voisins dont l'intensité est similaire, en suivant un critère d'homogénéité propre à la structure recherchée. Ces techniques ont notamment été utilisées pour la segmentation d'images cardiaques [Singleton 1997] ou angiographiques [Hu 1991]. Une autre méthode populaire de segmentation de région est celle dite de ligne de partage des eaux (watershed) [Beucher 1979]. Cette méthode a l'avantage de permettre d'introduire une détection de contours dans la segmentation par l'utilisation du gradient de l'image. Elle est cependant très dépendante de l'initialisation et est très sensible au bruit.

Enfin, il existe de nombreuses méthodes de classification tissulaire basées sur les intensités. Tout d'abord, l'algorithme des fuzzy c-means [Bezdek 1981] permet un partitionnement flou de l'image. Celui-ci est basé sur l'écart de l'intensité de chaque point à l'intensité moyenne de chaque classe. Les méthodes de type Espérance Maximisation (EM) [Dempster 1977, Leemput 1999] permettent également de segmenter l'image en classes mais en supposant des distributions d'intensité gaussiennes pour chaque classe, plus proches de la réalité de l'acquisition de l'IRM.

Elles permettent typiquement de segmenter matière blanche, matière grise et liquide céphalo-rachidien (LCR). Ces méthodes requièrent en général l'extraction préalable d'un masque du cerveau. Une revue de ces méthodes est présentée par exemple dans [Suri 2002a].

En règle générale, toutes ces méthodes nécessitent des étapes de post traitement afin d'éliminer les erreurs locales. En effet, plusieurs structures peuvent être connectées ou encore comporter des cavités. Parmi ces post traitements, les opérations de morphologie mathématique [Serra 1982] sont très souvent employées. Des contraintes sur les cartes de distance à l'intérieur des objets ou sur le volume des composantes connexes peuvent également être utilisées. Enfin, certains articles combinent ces post traitements comme [Kapur 1996], utilisant un algorithme EM suivi d'opérations de morphologie mathématique et d'utilisation de contours actifs (*snakes*).

Un exemple de chaîne de traitement pour la segmentation d'une résection chirurgicale ou d'une tumeur illustre ces concepts dans le chapitre 6. Ces méthodes ne permettent cependant pas pour le cerveau de séparer simplement les sous-structures ayant des intensités similaires telles que les noyaux gris ou le tronc cérébral. Elles supposent en effet que l'intensité est suffisante pour distinguer les structures, ce qui est souvent faux dans le cas des noyaux gris par exemple.

1.2.2 Modèles déformables

La seconde classe de méthodes introduit donc un *a priori* sur la forme. Ces méthodes sont basées sur l'utilisation de modèles déformables et de contours actifs. Ces derniers ont été introduits par [Kass 1987, Terzopoulos 1988]. Ces modèles peuvent être divisés en deux grandes catégories [Xu 2000] : ceux dont la paramétrisation est explicite, basés sur des représentations en maillages (triangulations ou simplexes [Delingette 1999]), et les modèles dont la paramétrisation est implicite, ensembles de niveau (level-sets), représentés comme une isovaleur d'une fonction scalaire dans un espace de dimension supérieure. Deux énergies principales sont associées au modèle :

- une énergie externe E_e, énergie d'attache aux données, qui mesure une propriété des intensités aux points de l'image où le maillage est présent. Typiquement, il s'agit de la norme du gradient local de l'image.
- une énergie interne E_i, qui mesure la régularité du modèle en s'appuyant par exemple sur sa courbure locale. Cette énergie permet de prendre en compte le fait que la structure recherchée a un contour généralement lisse.

Les poids relatifs de ces énergies sont ensuite fixés par les paramètres α et β dans l'équation $E = \alpha E_i + \beta E_e$, permettant de régler l'influence de chaque énergie. D'autres forces peuvent enfin être ajoutées comme les forces de ballon [Cohen 1991] permettant d'éviter que le modèle ne se rétracte en un point.

Ces méthodes ont tout d'abord été développées en déformant une forme de base circulaire ou sphérique. Pour la segmentation d'organes dont la forme est globalement connue, de nombreuses méthodes, comme [Montagnat 1999], introduisent un *a priori* plus fort sur la forme de la structure, en utilisant des modèles spécifiques

dont la forme est proche de celle recherchée dans l'image. [Montagnat 1999] introduit également une force de rappel à une forme prédéfinie, permettant une meilleure segmentation de la forme finale.

Toutes ces méthodes ne permettent de segmenter en général qu'un organe précis à la fois. Pour notre application, la segmentation d'organes multiples est requise. Initialiser, paramétrer et segmenter chaque structure se révélerait donc complexe et ne tiendrait aucunement compte des positions spatiales relatives des autres structures. Des méthodes de modèles déformables couplés ont donc été développées dans la littérature, comme par exemple [Cootes 1994] ou encore [Ciofolo 2006], utilisant des ensembles de niveau en compétition et permettant d'introduire un *a priori* sur la position relative de structures.

1.2.3 Atlas anatomique

La segmentation de structures anatomiques procède donc de deux types d'*a priori* :

- la forme de chaque structure,
- les positions relatives de ces structures.

Si il est possible d'introduire la forme d'une structure dans des méthodes déjà citées (modèles déformables), il apparaît cependant difficile de les introduire et de les contrôler pour un grand nombre de structures. Plutôt que de les individualiser, la dernière classe de méthodes rassemble toute l'information (forme et positions relatives) dans un atlas, poussant au maximum l'introduction d'*a priori* dans la segmentation.

Un atlas anatomique consiste en une représentation étiquetée d'une partie de l'anatomie. Le choix de la représentation est différent selon l'application visée. Les atlas peuvent servir notamment de référence pour des études statistiques sur des populations comme l'atlas de Talairach [Talairach 1988], correspondant à une description pure de l'anatomie du cerveau. Ils sont également utilisés pour la segmentation automatique, notamment du cerveau [Dawant 1999, Bondiau 2005].

Ces méthodes ont le double avantage de pousser à l'extrême l'introduction de formes *a priori* pour les organes, et d'avoir aisément des contraintes sur les positionnements relatifs entre les structures. Assurer une transformation inversible de l'atlas permettra de conserver les positionnements relatifs connus entre les structures. La difficulté résidera donc dans le calcul de la transformation entre l'atlas et le patient à segmenter. Nous avons donc choisi dans cette thèse d'utiliser ce type de méthodes afin de segmenter les différentes structures d'intérêt.

1.2.3.1 Construction d'un atlas

Nous avons choisi d'utiliser un atlas constitué d'une image de labels, correspondant à un étiquetage d'une anatomie, associée à une image représentative de cette anatomie. Cette image nous permet de simplifier le problème de recalage d'atlas, comme nous l'évoquerons dans le chapitre 2. Nous utiliserons, dans toute cette thèse,

cette dernière représentation pour un atlas. [Bondiau 2004] a exploré différentes façons de créer un atlas pour le cerveau :

- un atlas créé à partir d'un seul sujet sain, dont les structures ont été segmentées par un expert. Cette méthode révèle cependant des limites dues à l'asymétrie et à l'anatomie spécifiques de l'atlas, ces caractéristiques particulières étant transposées dans la segmentation du patient.
- le second atlas, utilisé ici pour le cerveau, a alors été construit à partir d'une anatomie moyenne symétrisée issue du BrainWeb[6] [Cocosco 1997, Kwan 1999, Collins 1998, Kwan 1996]. La segmentation de cette anatomie a là encore été réalisée manuellement par un expert.

Une autre méthode de construction d'atlas, que nous évoquerons dans le cadre de l'atlas ORL, chapitre 7, est enfin de créer un atlas moyen (image moyenne et segmentations moyennes) à partir d'une base de patients, permettant ainsi de minimiser les déformations entre le patient et l'atlas.

1.2.3.2 Méthode de segmentation par atlas

L'atlas utilisé ici est donc celui présenté dans [Bondiau 2005], illustré sur la figure 1.8 : une segmentation des structures d'intérêt de l'organe (contours sur la figure 1.8) à laquelle est associée une image d'une anatomie moyenne (pouvant être issue d'un sujet sain unique ou calculée à partir d'une base d'images).

Une fois l'atlas disponible, la segmentation d'un patient en utilisant un atlas suit toujours le même principe, basé sur des techniques de recalage explicitées dans le chapitre 2. L'hypothèse sous-jacente à ce recalage est bien entendu l'existence d'une transformation entre l'atlas et le patient. Nous verrons cependant dans le chapitre 6 que ceci n'est pas toujours vrai, et proposerons une solution pour tenter d'y remédier. Supposons ici qu'il existe une transformation entre le patient et l'atlas. Le processus de segmentation par atlas est alors le suivant (illustré pour le cerveau dans la figure 1.9) :

- l'image du patient est amenée en correspondance globale sur l'image de l'atlas afin qu'elles soient situées dans le même référentiel. La transformation affine obtenue est la transformation A,
- l'image résultante peut encore différer localement de l'image de l'atlas, l'anatomie imagée n'étant pas la même. Une étape de déformation locale est donc requise afin d'amener parfaitement en correspondance les deux images. Cette étape de recalage local produit une transformation T,
- il ne reste ensuite plus qu'à appliquer la transformation trouvée ($A \circ T$) à l'image contenant les segmentations afin d'obtenir les contours des structures sur le patient (contours sur l'image en haut à droite du schéma).

[6] http://www.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/

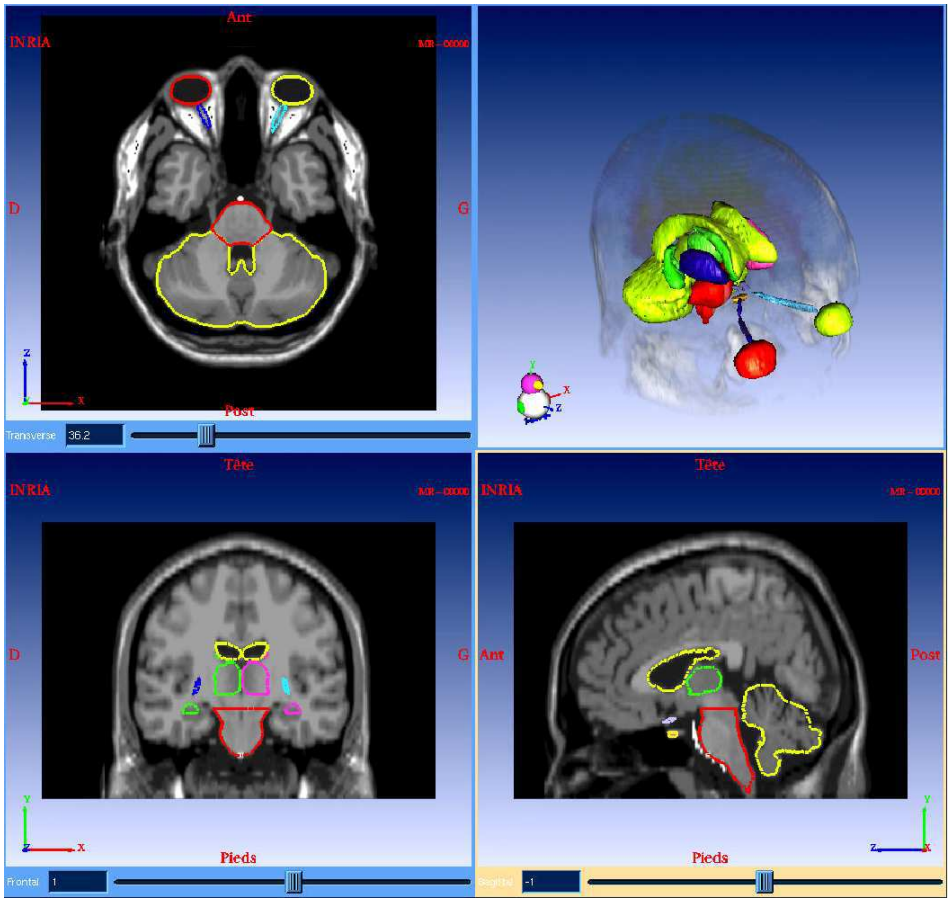


FIG. 1.8 – Atlas anatomique du cerveau utilisé : les contours correspondent aux structures segmentées.

1.3 Organisation du manuscrit

Cette thèse s'inscrit donc dans le thème de la segmentation de structures par atlas chez un patient atteint d'un cancer. Cette segmentation présente de nombreux enjeux et problèmes, que nous traiterons dans ce manuscrit. Notre but est en effet de fournir dans le cadre de la collaboration avec DOSIsoft une application utilisable afin de segmenter automatiquement les organes à risque et structures d'intérêt du cerveau et de la région ORL. Parmi ces problèmes se distinguent trois catégories, traitées dans ce manuscrit :

- la généricité de la méthode. La dépendance aux paramètres de recalage devra être minimale afin que l'utilisateur, typiquement un médecin, ait le minimum de réglages (voire aucun) à effectuer afin de segmenter différents patients,
- la robustesse de la méthode employée devra être forte afin d'être appliquée sur des images provenant de différents centres, acquises selon différents protocoles et imageant des régions différentes. Cette méthode devra également être

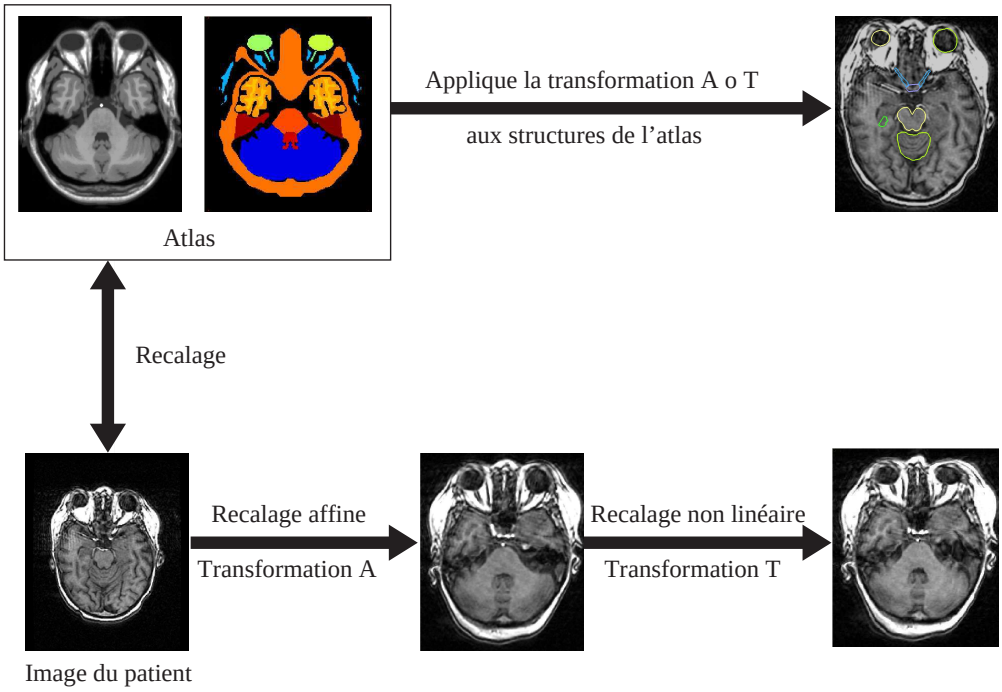


FIG. 1.9 – **Schéma illustrant le recalage d'une image de patient sur l'atlas**. Description de la chaîne de traitements utilisée afin d'obtenir la segmentation des structures chez le patient (voir texte).

robuste à la présence de régions dues à la pathologie (par exemple la tumeur elle-même),
- la méthode employée devra enfin être la plus rapide possible, tout en produisant des contours suffisamment précis.

1.3.1 Recalage

La méthode que nous avons choisi d'utiliser ici, segmentation par atlas, repose sur la notion de recalage, très fortement développée dans le domaine du traitement d'images médicales. Cette notion de recalage constitue la colonne vertébrale de ce manuscrit. Nous introduisons donc dans le chapitre 2, les notions de recalage, de transformation entre images, de mesure de similarité. Puis nous présentons les méthodes utilisées dans ce manuscrit pour le recalage linéaire global, première étape de la segmentation par atlas, ainsi que certaines méthodes existantes de recalage non linéaire pouvant être utilisées pour notre problème.

1.3.2 Vers un meilleur contrôle des transformations

Le chapitre 3 soulève les problèmes pouvant être rencontrés dans notre cadre de recalage d'un atlas sur un patient, notamment les problèmes de réglage des différents paramètres de recalage. Nous présenterons dans cette partie diverses méthodes afin

de s'affranchir le plus possible de cette dépendance vis-à-vis des paramètres. Ceci est obtenu de diverses manières :

- la section 3.2 présente une méthode permettant d'apprendre la déformabilité des organes à partir d'une base d'images et la réintroduire comme *a priori* dans le recalage,
- la section 3.3 utilise une méthode d'appariement de blocs et de rejet d'appariements aberrants afin d'être plus robuste vis-à-vis des régions pathologiques ou des régions homogènes,
- enfin, la section 3.4 présente une méthode de recalage utilisant des transformations plus contraintes, nommées multi-affines, permettant d'atteindre un grand niveau de robustesse, tout en étant rapides à estimer, en utilisant un *a priori* sur les structures à recaler.

1.3.3 Segmentation des organes à risque du cerveau

Le chapitre 4 présente nos résultats obtenus en utilisant ces différentes méthodes de recalage pour la segmentation automatique du cerveau. Cette segmentation est effectuée en utilisant l'atlas présenté dans la section 1.2.3. Nous présentons tout d'abord la méthode utilisée pour évaluer quantitativement les segmentations obtenues par rapport à des segmentations manuelles d'experts (section 4.2.2), puis les résultats qualitatifs et quantitatifs de comparaison des différentes méthodes (section 4.3) présentées dans les chapitres 2 et 3.

1.3.4 Segmentation des nerfs optiques

Les nerfs optiques sont dans le cerveau une structure très variable, pouvant prendre diverses positions en fonction notamment des mouvements des yeux. Les expériences menées dans le chapitre 4 montrent que la méthode de segmentation par atlas a un problème récurrent de précision pour la segmentation de ces structures, ceci quelle que soit la méthode de recalage employée. Nous étudierons donc dans le chapitre 5 une méthode spécifique permettant d'extraire convenablement les nerfs optiques en se basant sur les positions des organes environnants données par l'atlas.

1.3.5 Prise en compte de régions pathologiques

Le chapitre 6 présente une méthode permettant d'introduire les régions pathologiques dans le recalage d'un atlas. Ce chapitre s'inscrit dans une approche parallèle à un meilleur contrôle des transformations. En effet, les régions pathologiques sont considérées comme étant mal recalées et sont segmentées avant d'être utilisées comme *a priori* dans l'algorithme de recalage. Cette méthode repose sur une méthode simple de segmentation de ces régions et sur leur introduction sous la forme de régions rigides où les déplacements seront uniquement interpolés à partir des déplacements des structures voisines.

1.3.6 Construction d'un atlas ORL

Enfin, nous présentons, dans le chapitre 7, la construction d'un atlas pour la région de la tête et du cou (ORL). La construction et l'utilisation d'un atlas pour cette région est beaucoup moins étudiée que pour le cerveau alors que le nombre de cancers y est plus important. Le but de cet atlas sera également différent, celui-ci ne se limitant pas à segmenter des organes à risque mais permettant également de segmenter les régions ganglionnaires. Ces aires ont la particularité d'avoir des frontières difficilement visibles dans les images. L'anatomie du patient est également nettement plus variable dans ces régions articulées que pour le cerveau.

Nous présenterons dans ce chapitre la construction d'un atlas sur cette région (section 7.2) ainsi qu'une évaluation des méthodes de recalage pour construire et recaler l'atlas (section 7.3). Par la suite, les résultats de construction d'atlas et de segmentation sont présentés ainsi que les résultats de comparaison des méthodes de recalage pour la construction et le recalage d'atlas (section 7.4.3).

Chapitre 2

Recalage

Sommaire

2.1 Introduction **23**
2.2 Approches algorithmiques du recalage **26**
2.2.1 Recalage géométrique 26
2.2.2 Recalage iconique global 29
2.2.3 Recalage iconique local 31
2.3 Classes de transformations **33**
2.3.1 Recalage linéaire 34
2.3.2 Recalage non linéaire 35
2.4 Conclusion **43**

Nous avons introduit dans le chapitre précédent une méthode permettant d'obtenir automatiquement la segmentation des organes, du cerveau par exemple, à partir d'un atlas anatomique. Nous détaillerons ici relativement brièvement, étant donnée la grande variété de méthodes de ce domaine, les principaux groupes de méthodes de recalage et leurs applications. En fin de chapitre, nous nous focaliserons plus en détail sur deux méthodes de recalage non linéaire que nous utiliserons par la suite dans le chapitre 4, section 4.3 de ce manuscrit pour mettre en correspondance l'atlas et le patient.

2.1 Introduction

L'utilisation des informations fournies par plusieurs modalités d'imagerie ou encore la comparaison de patients entre eux requiert implicitement que les images soient spatialement comparables, c'est-à-dire qu'elles soient définies dans le même repère géométrique. Cette condition est rarement remplie, et il faut donc être capable d'estimer la transformation spatiale relative permettant de passer du repère géométrique d'une des images à celui de l'autre. Cette tâche est appelée recalage des images médicales et est une des préoccupations majeures des acteurs du domaine. D'un point de vue plus mathématique, [Brown 1992] définit trois critères de choix constitutifs d'une méthode de recalage :

- l'espace de la transformation,
- le critère de ressemblance,
- l'algorithme d'optimisation.

Tout d'abord, le recalage consiste à rechercher une transformation $\hat{T}$ entre deux images R (image de référence) et F (image flottante) de manière à ce que la transformation $\hat{T}$ mette le mieux possible en correspondance R et F selon un certain critère S à maximiser, c'est-à-dire à rechercher une transformation $\hat{T}$ (formulation proposée dans [Brown 1992]) telle que :

$$\hat{T} = \arg\max_{T} S(R, F, T). \tag{2.1}$$

où T appartient à un espace de transformations précis (que nous aborderons en section 2.3). D'un point de vue pratique cette équation est peu souvent utilisée pour rechercher effectivement la transformation T. Une formulation asymétrique est généralement préférée pour des raisons de simplicité, utilisant l'image F rééchantillonnée par la transformation T, notée $F \circ T$:

$$\hat{T} = \arg\max_{T} S(R, F \circ T). \tag{2.2}$$

De nombreux articles dressent des états de l'art des méthodes de recalage existantes [van den Elsen 1993, Little 1997a, Hawkes 1998, Maintz 1998, Lester 1999a, Jannin 2001, Hill 2001, Viergever 2001, Crum 2003] en les classant selon différentes catégories. Le type de recalage à effectuer et donc le critère de ressemblance et l'espace des transformations à utiliser varient beaucoup en fonction de l'application recherchée. Nous pouvons distinguer quatre principaux types de recalage dépendant de l'application visée (classification similaire à l'étude menée par [Jannin 2001] selon le but de la méthode) (voir tableau 2.1 pour une vue d'ensemble) :

Recalage monomodal intra-patient Cette première classe correspond à un recalage d'images provenant du même patient et de la même modalité. Les images sont alors semblables (du point de vue des intensités) et ne comportent que peu de différences anatomiques. Ce cas correspond par exemple aux recalages de séries temporelles pour l'étude de l'évolution d'une maladie (atrophie locale liée à la maladie d'Alzheimer [Scahill 2002] ou évolution de lésions de sclérose en plaques [Rey 2002]).

Recalage multimodal intra-patient Cette seconde classe vise à la mise en correspondance d'images de modalités différentes du même patient. Dans ce cas, les images sont alors différentes (du point de vue des intensités) mais ne comportent pas de différences anatomiques. Un domaine d'application de ces méthodes est le prétraitement des images nécessaire à une analyse multispectrale afin de segmenter par exemple les différents tissus du cerveau [Leemput 1999], ou la segmentation de lésions [Moon 2002, Dugas-Phocion 2004]. Un autre exemple classique consiste à fusionner les images provenant d'examens différents (IRM, scanner, imagerie nucléaire, ...) [van Herk 1994] afin de colocaliser les différentes informations fournies par ces différentes modalités par exemple pour la radiothérapie.

Recalage monomodal inter-patient Cette classe concerne le recalage d'images de différents patients mais de même modalité. Dans ce cas, les images

sont semblables mais comportent des différences anatomiques importantes. Ce type de recalage sert par exemple à quantifier les différences de forme de structures anatomiques provenant de sujets différents [Woods 2003] ou plus largement à extraire des informations statistiques à partir d'une population [Rueckert 2003]. D'autres domaines d'applications sont également la construction d'atlas anatomiques à partir d'une base d'images de patients [Guimond 2000, Lorenzen 2005] et le recalage d'un patient sur un atlas anatomique [Dawant 1999, Bondiau 2005].

Recalage multimodal inter-patient Cette dernière catégorie comprend les méthodes ayant pour but de mettre en correspondance des images de patients différents acquises selon différentes modalités. Les images sont alors différentes en intensités et comportent également des anatomies différentes. Peu de travaux ont été réalisés pour le moment dans ce domaine. Cependant, des travaux commencent à apparaître concernant notamment le recalage direct d'une image étiquetée d'atlas sur un patient [D'Agostino 2004].

	Monomodal	Multimodal
Intra-patient	Évolution de pathologies (Alzheimer [Scahill 2002], sclérose en plaques [Rey 2002]).	Recalage pour la radiothérapie [van Herk 1994], segmentation de tissus [Leemput 1999], segmentation de lésions (tumeurs [Moon 2002], sclérose en plaques [Dugas-Phocion 2004]).
Inter-patient	Construction d'image moyenne [Guimond 2000, Lorenzen 2005], segmentation [Bondiau 2005]. Statistiques sur la variabilité anatomique [Woods 2003].	Recalage d'atlas [D'Agostino 2004].

Tab. 2.1 – Catégories de recalage et exemples d'applications.

Notre problème médical et la méthode que nous avons choisie pour le résoudre (voir chapitre 1), consiste à recaler un atlas sur l'image d'un patient. Cette problématique peut être présente dans plusieurs catégories, dépendant de la définition même d'un atlas. Comme évoqué dans le chapitre précédent, un atlas est une représentation d'une anatomie, que nous prendrons dans notre cas comme une image de labels, chaque label donnant l'appartenance du voxel à une structure donnée. Par défaut, son recalage sur une image de patient se classe dans la quatrième catégorie, multimodal inter-patient. Ce problème est par nature très difficile et, très souvent, une image de l'anatomie représentée dans la même modalité que celle du patient est fournie avec l'atlas. Ainsi, le problème est simplifié en un recalage se trouvant dans la troisième catégorie, monomodal inter-patient, suivi de l'application de la

transformation trouvée à l'image de labels. Dans la suite de ce manuscrit, nous appellerons un atlas anatomique, une entité constituée de deux images : la description de l'anatomie (image de labels où un label correspond à un organe) et une image associée de la même modalité que celle du patient.

Nous nous intéresserons ici tour à tour à trois points importants et constitutifs d'un algorithme de recalage, comme l'évoque [Brown 1992] : l'approche algorithmique définissant la méthode générale de recherche de la transformation entre les images, la mesure de similarité S utilisée et les différentes classes de transformations possibles. Nous évoquerons également au cours de ce chapitre les différentes méthodes existantes pour résoudre nos problématiques.

2.2 Approches algorithmiques du recalage

Nous nous intéresserons dans un premier temps aux différentes mesures de qualité S pour effectuer notre recalage. Nous classifierons ici les méthodes de recalage en trois grandes classes :

- les méthodes géométriques,
- les méthodes iconiques globales,
- les méthodes iconiques locales.

Ces deux dernières classes reposent sur des mesures de similarité globales ou locales, la dernière essayant de tirer parti des avantages des deux premières classes.

2.2.1 Recalage géométrique

Les méthodes de recalage géométrique sont peut-être les plus aisées à appréhender. Leur fonctionnement est en effet très proche de la manière dont un être humain ferait la mise en correspondance. Dans cette classe de méthodes, la mesure S de qualité est basée sur des distances entre des primitives géométriques. Elles se décomposent en trois étapes principales :

- extraction de primitives géométriques dans les deux images (points, lignes, surfaces),
- appariement des primitives des deux images,
- estimation de la transformation recherchée à partir de ces primitives.

2.2.1.1 Primitives géométriques

Une primitive géométrique peut être de diverses formes. Elle peut être un point, une courbe ou encore une surface dans l'image. Ces primitives doivent cependant, pour être utilisables, représenter des éléments repérables et détectables dans les deux images à recaler. Il est par ailleurs important de choisir des primitives qui puissent être présentes et identifiables dans les deux images. Elles peuvent être extraites soit manuellement par l'utilisateur, soit automatiquement. Leur extraction automatique est souvent l'étape la plus difficile à mener et de nombreuses méthodes existent à cette fin. Pour n'en citer que quelques unes, les primitives géométriques peuvent être

des points extrêmaux [Thirion 1996] ou des lignes de crête [Subsol 1998]. D'autres méthodes utilisent encore des cartes de distance [Borgefors 1988, Malandain 1994] comme base de la méthode géométrique.

2.2.1.2 Appariement

La deuxième étape consiste ensuite à apparier les primitives entre elles afin d'estimer les correspondances géométriques entre les images. Tout d'abord, en l'absence d'autre possibilité, celles-ci peuvent être appariées manuellement par l'utilisateur. D'autres possibilités utilisent des critères de ressemblance entre les primitives, se basant par exemple sur les intensités voisines des primitives dans les images, ou encore sur des informations locales de courbure.

D'autres méthodes combinent cette étape avec l'étape d'estimation de la transformation. Celles-ci ne nécessitent pas d'appariement *a priori*. Les algorithmes de prédiction-vérification choisissent des appariements probables entre les primitives, estiment la transformation et vérifient la validité de celle-ci sur les autres primitives. En itérant sur différentes prédictions, il est alors possible d'estimer la meilleure transformation expliquant les appariements. Une autre méthode est également l'algorithme ICP [Besl 1992, Zhang 1994], que nous décrirons dans la section 2.2.1.4.

2.2.1.3 Estimation de la transformation

Une fois les primitives appariées, la troisième étape consiste à estimer la transformation à partir de ces appariements. La mesure de qualité étant la distance, le système suivant est généralement utilisé pour trouver les paramètres de la transformation :

$$\hat{T} = \arg\min_{T} \sum_{i} \|P_{R,i} - T \circ P_{F,i}\|^2. \tag{2.3}$$

où $P_{R,i}$ et $P_{F,i}$ correspondent aux primitives appariées. Lors de la recherche d'une transformation rigide ou affine, ce problème est généralement linéaire en fonction des paramètres de T. Une revue détaillée des méthodes d'optimisation de ces systèmes est présentée dans [Zhang 1997]. Une optimisation aux moindres carrés est la plus couramment utilisée, permettant de résoudre simplement un système linéaire surcontraint tel que celui-ci. Ses dérivées (moindres carrés tamisés, M-estimateurs) peuvent également être utilisées. Dans ce cas, il est nécessaire d'avoir plus d'appariements que de degrés de liberté.

Parmi ces méthodes d'optimisation, la méthode de moindres carrés tamisés pondérés (LTSW) permet de rejeter les appariements aberrants (aberrant correspondant ici à un appariement mal expliqué par la transformation). Cette méthode permet d'évaluer la transformation à partir des h termes ayant les plus petits résidus :

$$\hat{T} = \arg\min_{T} \sum_{i:\|P_{R,i}, T\circ P_{F,i}\|<\varepsilon} w_i \|P_{R,i} - T \circ P_{F,i}\|^2. \tag{2.4}$$

où w_i correspond au poids du terme i dans le système et ε correspond au $(h+1)$ème plus petit résidu. Le poids w_i permet de donner une importance à l'appariement i dans le système aux moindres carrés, introduisant ainsi une notion de confiance dans les appariements.

Il a été montré que la sélection des h termes peut être faite de manière itérative en commençant par une minimisation classique, puis en bouclant sur une estimation des résidus et une réestimation de la transformation sur les h plus petits résidus. Cette méthode permet de réduire de manière importante l'influence des appariements aberrants et donc d'obtenir une estimation plus robuste de la transformation.

2.2.1.4 L'algorithme ICP

Parmi les algorithmes d'appariement automatique, l'ICP [Besl 1992, Zhang 1994] est une méthode très intéressante. Cette méthode estime itérativement la transformation optimale en alternant les deux étapes suivantes :

- appariement de chaque primitive à la primitive la plus proche dans l'autre image : $P_{F,i} = \arg\min_{P_F} \|P_{R,i} - P_F\|$,
- calcul d'une correction de transformation expliquant ces appariements aux moindres carrés par exemple en suivant l'équation (2.3) (LS) ou (2.4) (LTSW).

Cet algorithme permet donc de simplifier l'étape d'appariement des primitives, de manière à la rendre complètement automatique. A l'itération l, celles-ci sont en effet appariées à la primitive qui leur est la plus proche dans l'image $F \circ T^{l-1}$. Ensuite, une correction de transformation δT est estimée en utilisant une des méthodes d'estimation présentées précédemment. Cette correction sera ensuite composée avec la transformation T^{l-1} pour donner T^l.

Cet algorithme constitue la base des méthodes de recalage par appariement de blocs telles que [Ourselin 2000], présentée en section 2.2.3.1, ou encore celle que nous présenterons en section 3.3. Les primitives seront dans ces cas des imagettes contenues dans les images, appelées blocs.

2.2.1.5 Discussion

Les méthodes géométriques ont l'avantage de permettre une certaine robustesse de l'algorithme par rapport par exemple au bruit dans les images, grâce à l'utilisation de primitives de haut niveau. Elles sont cependant difficiles à utiliser dans des cadres tels que le recalage d'atlas du cerveau pour la radiothérapie. En effet, extraire des primitives est déjà un problème complexe sur des images de sujets sains. Extraire des primitives ayant un sens sur des images de patients atteints de tumeurs semble donc très difficile à accomplir. Or, des erreurs sur peu de primitives peuvent entraîner, notamment dans le cas de transformation ayant un fort nombre de degrés de liberté, de grandes erreurs dans la transformation. Plus la transformation sera complexe, plus ces erreurs pourront être grandes car l'algorithme utilisera moins de primitives pour estimer la transformation localement.

Un point souvent important (sauf pour des primitives ponctuelles) pour que les primitives extraites soient utilisables est également leur invariance vis-à-vis de la

classe de transformation recherchée. En effet, l'étape d'appariement ne réussira que si les primitives sont invariantes par rapport à la classe de transformation recherchée. De telles primitives existent pour des transformations affines ou rigides. Elles sont cependant beaucoup plus difficiles à obtenir pour des transformations non linéaires.

2.2.2 Recalage iconique global

A l'inverse des méthodes géométriques, les méthodes iconiques utilisent une information de bas niveau : les intensités des voxels. Elles ne nécessitent donc pas l'extraction de primitives géométriques dans les images. Ces méthodes cherchent à optimiser S dans l'équation (2.2) comme étant un critère de ressemblance, appelé mesure de similarité, fondé sur une comparaison globale des intensités des images R et $F \circ T$. Dans cette classe de méthodes, aucun appariement n'est nécessaire, le critère étant une énergie globale que l'on peut minimiser selon des méthodes de descente de gradient selon les paramètres de la transformation T.

Ces méthodes ont été développées pour de nombreuses applications de mise en correspondance globale d'images. Elles permettent de s'affranchir de la segmentation de primitives dans les images. La première difficulté inhérente à toutes les méthodes de recalage iconiques est le choix d'une mesure de similarité permettant d'expliquer au mieux les relations entre les intensités des images. Certains articles se sont d'ailleurs intéressés au choix de la mesure de similarité selon un modèle de formation des images [Roche 2000]. La mesure dépend en effet d'une relation supposée entre les intensités des images.

2.2.2.1 Mesures de similarité

De très nombreuses mesures de similarité ont été détaillées dans la littérature. Des revues détaillées de ces mesures [Hill 2001, Roche 2001b] en donnent un point de vue relativement exhaustif. Nous ne nous intéresserons ici qu'aux principales afin de donner un point de vue global sur ce point. Elles peuvent être classifiées en fonction de la relation qu'elles supposent entre les intensités des images. Le choix d'une classe ou l'autre de mesures de similarité dépendra des *a priori* sur les intensités des images, notamment en fonction des modalités d'acquisition.

Conservation de l'intensité Les mesures de cette classe supposent une relation de conservation des intensités entre les images. La plus utilisée est la somme des différences au carré (SDC ou SSD) sur les voxels x :

$$SSD(R, F \circ T) = \sum_x \left[R(x) - F \circ T(x)\right]^2 . \tag{2.5}$$

Très souvent, cette mesure est renormalisée par le nombre de voxels de l'image. Plus cette mesure est faible, plus les deux images seront considérées proches. Son optimisation revient donc à chercher son minimum. Cette mesure est typiquement utilisée dans les problèmes de recalage monomodal intra-patient. Une autre mesure possible est la somme des différences des valeurs absolues (SDA ou SAD).

Relation affine Une autre possibilité est de supposer une relation linéaire ou affine entre les intensités des images, c'est-à-dire $R = \alpha F + \beta$. La dépendance linéaire correspond à un paramètre β nul. La mesure la plus utilisée pour cette relation est le coefficient de corrélation au carré :

$$\begin{aligned} CC^2(R, F \circ T) &= \frac{Cov^2(R, F \circ T)}{Var(R)Var(F \circ T)} \\ &= \frac{\left[\sum_x \left(R(x) - \overline{R}\right)\left(F \circ T(x) - \overline{F \circ T}\right)\right]^2}{\sum_x \left(R(x) - \overline{R}\right)^2 \sum_y \left(F \circ T(y) - \overline{F \circ T}\right)^2}. \end{aligned} \tag{2.6}$$

A l'inverse de la SSD, cette mesure est maximisée. En effet, un CC proche de 1 indique que la dispersion des couples d'intensité de l'image par rapport à une droite est faible. Des variantes de cette mesure peuvent être également utilisées [Brown 1992]. Cette classe de mesures est particulièrement bien adaptée pour le recalage monomodal et pour modéliser des contrastes différents entre les images à recaler.

Relation fonctionnelle Dans certains cas, notamment pour des images multimodales, la relation affine entre les intensités est cependant fausse. Une possibilité dans ces cas est alors de supposer une relation fonctionnelle entre les intensités : $R = g(F)$, où g est une fonction non nécessairement monotone entre les intensités.

La notion d'histogramme et d'histogramme conjoint aide dans ce cas à calculer ces mesures. De manière simple, l'histogramme correspond à l'accumulation des intensités d'une image dans un tableau 1D estimant, une fois renormalisé par le nombre de voxels, la densité de probabilité des intensités de cette image. Par extension, l'histogramme conjoint est un tableau 2D où les couples d'intensités des images sont accumulés. Cet histogramme renormalisé par le nombre de couples d'intensités représente donc la densité de probabilité jointe empirique $p_{i,j}$ qu'un couple d'intensités $(R(x) = i, F \circ T(x) = j)$ apparaisse.

La mesure la plus souvent utilisée ici est le rapport de corrélation, dont une étude plus poussée est disponible dans [Roche 1998, Roche 2001b] :

$$\begin{aligned} \eta(F \circ T|R) &= 1 - \frac{Var(F \circ T - E\left[F \circ T|R\right])}{Var(F \circ T)} \\ &= 1 - \frac{\sum_i p_i \left(\sum_j p_{j|i} j^2 - (\sum_j p_{j|i} j)^2\right)}{\sum_j p_j j^2 - (\sum_j p_j j)^2}. \end{aligned} \tag{2.7}$$

où $p_i = \sum_j p_{i,j}$, $p_j = \sum_i p_{i,j}$ et $p_{j|i} = \frac{p_{i,j}}{p_i}$. Cette mesure est asymétrique et est maximisée. Cette classe de mesures est typiquement utilisée pour des recalages multimodaux, par exemple pour le recalage d'images IRM et échographiques d'un même patient [Roche 2001a] dans le but de fusionner les données fournies par ces deux types d'imagerie. Une autre mesure possible dans le même esprit est le critère de Woods [Woods 1993], celle-ci étant minimisée.

Relation statistique Même très générale, la relation fonctionnelle peut être discutable dans certains cas comme par exemple pour le recalage d'images cérébrales tomodensitométriques (scanner) et IRM. Dans ce cas, les os et le liquide céphalo-rachidien (LCR) ont le même signal en IRM T1, alors qu'ils sont nettement différents en imagerie scanner. Inversement, les tissus mous sont à peu près de la même intensité en scanner alors qu'ils sont bien différenciés en IRM.

Dans ce cas, il existe une dernière classe de mesures de similarité basées sur une relation statistique entre les intensités. La théorie de l'information fournit une grande variété de critères de dépendance statistiques basés sur l'histogramme conjoint. La mesure la plus utilisée à l'heure actuelle est l'information mutuelle (MI) [Collignon 1995, Viola 1997] :

$$MI(R, F \circ T) = \sum_{i,j} p_{i,j} \log \frac{p_{i,j}}{p_i p_j}. \tag{2.8}$$

Cette mesure est, comme le coefficient de corrélation ou le rapport de corrélation, maximisée. [Collignon 1995, Viola 1997] l'ont utilisée afin de recaler de manière rigide ou affine des images multimodales. Cette mesure de similarité est très utilisée dans la littérature (voir [Pluim 2003] pour une vue complète) notamment pour le recalage rigide ou affine global. Une autre mesure de similarité proche de celle-ci est l'information mutuelle normalisée (NMI), définie par [Studholme 1999] comme le MI renormalisé par l'entropie jointe des deux images $H(R, F \circ T) = -\sum_{i,j} p_{i,j} \log p_{i,j}$.

2.2.3 Recalage iconique local

Les méthodes de recalage iconique global peuvent être moins robustes que les méthodes géométriques, notamment lors de la présence de zones pathologiques dans l'une seulement des deux images. La mesure de similarité étant globale, il est donc difficile de prendre en compte des régions où la relation ne serait pas vérifiée.

La troisième classe de recalage (méthodes iconiques locales) essaie de résoudre ce problème. Ces méthodes se ramènent à une hypothèse locale de relation entre les intensités des images. Elles permettent de s'affranchir de la non-stationarité du signal dans les images. Cet effet, particulièrement visible par exemple sur les images IRM acquises par une antenne corps entier, se traduit par une variation des intensités d'un même tissu suivant sa position dans l'image.

Ce problème tend à être résolu en utilisant des mesures de similarité locales. Ces mesures sont des restrictions locales des mesures précédemment introduites, c'est-à-dire que leur calcul est limité à un certain voisinage du voxel considéré. Ceci peut être obtenu en pondérant les points de l'image par une fonction de poids décroissante centrée au voxel considéré. Le choix des fonctions de poids possibles est très varié : une gaussienne est généralement utilisée mais toute fonction décroissante peut l'être également. L'algorithme de recalage optimise ensuite classiquement une somme de ces critères locaux [Cachier 2003, Hermosillo 2002].

Le choix de la mesure locale de similarité reste encore une fois assez libre parmi celles présentes. Un point important à considérer lors de l'utilisation de mesures

locales est par ailleurs la taille minimale du voisinage à considérer. En effet, notamment pour l'information mutuelle mais aussi pour les mesures plus simples comme le coefficient de corrélation, il est important que la taille du voisinage soit suffisamment importante, afin d'avoir des estimations statistiquement significatives des variances et densités de probabilité. [Hermosillo 2002] présente une étude poussée des mesures de similarité locales, notamment l'information mutuelle.

Un coefficient de corrélation local semble par ailleurs être un choix très intéressant pour les voisinages peu importants. Dans ce cas, du fait de la fenêtre très réduite sur laquelle la mesure est calculée, les tissus présents dans le voisinage sont en général au nombre de deux. Il est donc toujours possible et réaliste dans cette configuration de supposer une relation affine entre les intensités locales. Dans ce cas, la mesure optimisée sera la somme suivante de critères locaux [Cachier 2002] :

$$\begin{aligned} S(R, F \circ T) &= \sum_x CC_l^2(R(x), F \circ T(x)), \text{ avec} \\ CC_l^2(R(x), F \circ T(x)) &= \frac{< R, F \circ T >_x}{\sigma_x^2(R)\sigma_x^2(F \circ T)} \\ < R, F \circ T >_x &= \sum_{x'} G_x \left(R(x') - \overline{R}_x\right) \left(F \circ T(x') - \overline{F \circ T}_x\right) \\ \sigma_x^2(R) &= < R, R >_x \end{aligned} \tag{2.9}$$

où G_x correspond à un noyau gaussien centré en x et $\overline{R}_x$ et $\overline{F \circ T}_x$ correspondent à la moyenne pondérée par G_x des intensités de R et $F \circ T$.

2.2.3.1 Un exemple de recalage iconique local : le recalage par appariement de blocs

Un autre exemple de recalage iconique local, diffère des méthodes utilisant une somme de critères locaux. Il s'agit du recalage par appariement de blocs [Ourselin 2000]. Cette méthode se rapproche de la méthode d'Iterative Closest Point (ICP) présentée dans la section 2.2.1.4. La transformation est recherchée en suivant l'algorithme 1.

Algorithme 1 Algorithme de recalage rigide/affine par blocs

1: $T^0 \leftarrow Id$.
2: **pour** $p = 1...M$, itérations sur les niveaux de pyramide, **faire**
3: **pour** $l = 1...L$, itérations, **faire**
4: Calcul d'appariements (x_v, y_v) entre les images R et $F \circ T^{l-1}$ par appariement de blocs.
5: Calcul de correction de transformation δT par moindres carrés tamisés.
6: Composition de la correction : $T^l = T^{l-1} \circ \delta T$.

Cette méthode alterne, comme pour la méthode ICP, entre le calcul d'appariements iconiques et l'estimation de corrections de transformations composées avec la

transformation courante. Cette méthode cherche à combiner les avantages des deux groupes de méthodes précédents.

Les primitives "géométriques" sont ici des points répartis de manière régulière sur toute l'image. Ces points sont augmentés par une information contextuelle sur les intensités des points voisins. Ces primitives seront dans la suite de ce manuscrit appelées blocs.

Les blocs utilisés dans cette méthode sont généralement petits (typiquement 5x5x5 ou 7x7x7 voxels). Ainsi, peu de tissus différents seront présents dans les blocs (deux ou trois généralement). Supposer une relation affine entre les intensités semble donc raisonnable. C'est pourquoi un coefficient de corrélation au carré [Roche 2000] est utilisé dans cette méthode :

$$CC^2(B(x_v), B(y)) = \frac{Cov^2(B(x_v), B(y))}{Var(B(x_v))Var(B(y))} \tag{2.10}$$

A une itération l, pour chaque bloc $B(x_v) \subset R$, son meilleur correspondant $B(y_v)$ est recherché dans un voisinage $V(x_v) \subset F \circ T^{l-1}$ tel que :

$$B(y_v) = \underset{B(y), y \in V(x_v)}{\arg\max} \; CC^2(B(x_v), B(y)) \tag{2.11}$$

A partir de ces appariements iconiques, une correction de transformation δT est recherchée, ici par moindres carrés pondérés tamisés (LTSW), qui sera composée avec la transformation T^{l-1}. Grâce à l'utilisation du LTSW, il est possible, comme pour les méthodes géométriques, de rejeter les appariements déviant fortement de la transformation trouvée (appariements aberrants), tout en ayant l'avantage de n'avoir aucune segmentation de primitives à effectuer.

2.3 Classes de transformations

Nous avons décrit dans la section précédente deux éléments importants et constitutifs des algorithmes de recalage : les différentes méthodes de recherche de la transformation ainsi que le choix de la mesure de similarité. Le choix de telle ou telle méthode dépend par ailleurs des connaissances *a priori* sur les images. Pour les méthodes géométriques, la nature des primitives recherchées dépendra en effet du contenu des images. De même, pour les méthodes iconiques, le choix d'une mesure de similarité se fera en fonction des images à recaler.

De plus, comme l'évoque [Brown 1992], la classe de transformation recherchée est un point important et constitutif d'un algorithme de recalage. Celle-ci sera par exemple différente si l'on cherche à mettre les images en correspondance globalement (pour une fusion d'informations par exemple) ou si les déformations recherchées sont d'ordre plus local, nécessitant donc plus de degrés de liberté (par exemple pour une étude d'évolution de pathologie).

De la même manière que pour les mesures de similarité, où l'utilisation de la mesure la plus contrainte possible assure une plus grande robustesse de l'algorithme, le

choix de la classe de transformation gagne également à se tourner vers les transformations les plus contraintes pour une meilleure robustesse. Nous distinguerons dans cette section deux grandes classes de transformations, des plus contraintes aux moins contraintes : les transformations linéaires (rigide, similitude, affine, projective) et les transformations non linéaires (paramétriques et denses).

2.3.1 Recalage linéaire

La première classe de transformations que nous abordons ici permet de récupérer des transformations linéaires globales entre les images. Elle regroupe principalement les transformations rigide, similitude et affine. Les transformations projectives ne sont que peu utilisées en imagerie médicale mais de manière intensive en vision par ordinateur (voir [Faugeras 1993] pour une description de ces transformations). Une description détaillée des transformations linéaires est développée dans [Roche 2001b].

Ces transformations peuvent toutes s'exprimer sous la forme d'une matrice $A = \begin{pmatrix} M & t \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$ en coordonnées homogènes (matrice 4x4 en 3 dimensions, voir annexe A, section A.2 pour plus de détails), où M est une matrice 3x3. Cette représentation permet alors de simplifier l'application de la transformation à une très efficace multiplication matrice vecteur $A\tilde{x}$, où $\tilde{x} = (x_0, x_1, x_2, 1)^t$. On distingue classiquement trois types de transformations :

- les transformations rigides sont composées de six degrés de liberté, décomposés en une rotation $M = R$ et une translation t,
- les similitudes contiennent un facteur d'échelle s supplémentaire $M = sR$ amenant le nombre de degrés de liberté à 7,
- les transformations affines laissent libres les 9 paramètres de la matrice M, sous toutefois la contrainte que $det(M) \neq 0$, amenant le nombre de degrés de libertés à 12 et offrant des possibilités de cisaillement et de facteurs d'échelles différents selon les trois directions de l'espace.

Utiliser l'une ou l'autre de ces transformations dépend encore une fois de l'application. Dans un recalage global inter-patient, une transformation affine sera typiquement recherchée, les anatomies des deux patients n'étant pas les mêmes. De manière générale, il se révèle souvent intéressant de contraindre le plus possible la transformation et de relâcher progressivement les degrés de liberté de la transformation afin d'obtenir une meilleure robustesse de l'algorithme au bruit et aux artefacts dans les images.

Nous avons évoqué certaines méthodes géométriques précédemment pouvant récupérer de telles transformations. Ces méthodes sont cependant souvent des méthodes iconiques, optimisant une énergie globale basée sur une des mesures de similarité présentées précédemment. Enfin, nous avons décrit précédemment une méthode iconique locale proposée par [Ourselin 2000], basée sur un recalage par appariement de blocs optimisant un coefficient de corrélation local.

Cette méthode est efficace dans de nombreux cas monomodaux comme multimo-

daux grâce à l'utilisation de cette mesure de similarité locale. De plus, l'utilisation d'appariements de blocs rend l'algorithme plus robuste vis-à-vis des zones non appariables, par exemple une anomalie dans l'une des deux images occultant l'anatomie normale. Nous avons donc choisi d'utiliser cette méthode afin de positionner le patient globalement sur l'atlas dans le processus décrit section 1.2.3.

2.3.2 Recalage non linéaire

Dans de nombreuses applications, notamment pour la segmentation par recalage d'atlas, une transformation linéaire ne suffit pas à récupérer les déformations locales nécessaires afin d'obtenir une segmentation précise de ces structures. Cependant, rechercher directement une transformation non linéaire la plus libre possible ne semble pas être un bon choix. En effet, l'énergie à minimiser serait alors fortement perturbée par de nombreux minima locaux, qui entraîneraient souvent un mauvais recalage.

Une solution intéressante consiste à relâcher peu à peu les degrés de liberté en effectuant d'abord un recalage linéaire puis une transformation non linéaire afin d'affiner le résultat obtenu. Cette approche permet en effet d'assurer une meilleure convergence en lissant le paysage de l'énergie à minimiser. Une approche hiérarchique de la recherche de la transformation non linéaire [MUSSE 2003, NOBLET 2005] (en recherchant une transformation non linéaire d'abord très contrainte puis de plus en plus libre, approche similaire à celle de [Montagnat 1999] pour les modèles déformables) semble aussi très intéressante, permettant de récupérer d'abord les grands déplacements puis de les raffiner. Un des buts de cette thèse est donc aussi d'observer dans quelle mesure cette recherche hiérarchique permet d'obtenir une transformation plus lisse et anatomiquement plus réaliste.

De nombreuses méthodes ont été développées à cette fin dans la littérature. Celles-ci se regroupent en deux grandes catégories selon la transformation recherchée :

- les méthodes recherchant une transformation dense,
- les méthodes recherchant une transformation paramétrique.

Là encore, nous décrirons d'abord les transformations les plus contraintes (paramétriques) puis les transformations denses.

2.3.2.1 Transformation paramétrique

La première classe de transformations est appelée paramétrique. Ces transformations sont en effet définies par des points de contrôle répartis régulièrement ou irrégulièrement sur l'image de référence. Chacun de ces points de contrôle est associé à un certain nombre de paramètres. La transformation globale est alors obtenue en extrapolant la transformation en dehors des points de contrôle par diverses méthodes. Ces transformations ont donc un nombre de degrés de liberté réduit. Elles comportent également une forme de régularisation intrinsèque à la transformation, due au modèle utilisé pour résumer les informations locales.

Celles-ci peuvent par exemple utiliser une combinaison linéaire de B-Splines uniformément [Rueckert 1999] ou non uniformément réparties [Schnabel 2001]. Les points de contrôle des B-Splines sont alors optimisés afin de minimiser une énergie portant sur un critère de similarité et une régularisation élastique. Certaines méthodes utilisent encore des fonctions à base radiale (RBF) [Rohde 2003]. Des thin-plate splines interpolantes peuvent également être utilisées pour paramétrer la transformation [Evans 1991, Rohr 2001] à partir de points de contrôle dont le déplacement est connu. Celles-ci ont l'avantage de se ramener à un système linéaire à résoudre pour obtenir la transformation finale. D'autres travaux paramètrent la transformation en utilisant des particules de vortex [Cuzol 2005] ou des splines géodésiques interpolantes [Camion 2001]. Il est possible en utilisant ces méthodes d'assigner un nombre arbitraire de degrés de liberté à la transformation finale.

Cette classe de transformation comprend également les transformations appelées localement affines :

- [Little 1997b] a tout d'abord introduit une méthode permettant d'interpoler une transformation à partir de transformations affines locales, connaissant a priori les transformations à appliquer et les régions d'intérêt.
- [Feldmar 1996] a introduit une méthode de recalage localement affine afin de recaler des surfaces.
- plus récemment, dans [Narayanan 2005, Arsigny 2005], des méthodes plus complexes ont été présentées, permettant de calculer et d'optimiser une transformation globale inversible à partir d'un certain nombre de transformations affines locales pour recaler des images 2D. Cependant, les calculs sont très complexes pour ces méthodes. Leur usage a donc été pour le moment restreint à un recalage 2D.
- [Pitiot 2006] a étendu récemment l'approche de [Little 1997b], dans une direction similaire à celle que nous suivrons dans le chapitre 3, section 3.4, et calcule automatiquement les régions ayant un comportement affine et la transformation qui leur est associée. Cette méthode est illustrée sur la correction d'artefacts de manipulation pour le recalage de coupes histologiques 2D.
- enfin, certaines méthodes ont été développées spécifiquement pour le recalage de structures articulées [Papademetris 2005, du Bois d'Aische 2005].

Nous présenterons dans le chapitre 3 des contributions dans ce domaine permettant d'obtenir un algorithme rapide et assurant une transformation régulière et inversible.

Nous décrivons ici plus en détail une méthode existante de recalage paramétrique basée sur des RBF [Rohde 2003], que nous avons testée pour la segmentation par atlas dans le cerveau. Cette méthode semble en effet prometteuse, car elle permet de recaler uniquement les régions qui sont détectées comme étant mal recalées et de pouvoir avoir une déformation régulière et robuste en utilisant d'abord des fonctions de base à support large pour récupérer les grandes déformations puis des supports plus petits pour récupérer les petits détails.

Une méthode de recalage paramétrique par RBF La déformation de l'image flottante F vers l'image de référence R tel que $F \circ V$ soit proche de R est définie ici par une transformation $V(x)$ associée au champ de déplacement $v(x)$:

$$F(V(x)) = F(x + v(x)), \forall x \in R. \tag{2.12}$$

Les fonctions de base utilisées ici pour modéliser le champ de déplacement entre les points de contrôle sont des RBF (Radial Basis Functions), plus précisément une base de fonctions définie par Wu [Schaback 1995, Wu 1995]. Cette base est définie par la fonction ϕ :

$$\begin{aligned} \phi(r) &= (1-r)_+^4(3r^3 + 12r^2 + 16r + 4), \ \forall r \geq 0 \\ (1-r)_+ &= max(1-r, 0). \end{aligned} \tag{2.13}$$

La base est par la suite définie (voir figure 2.1 pour un exemple visuel) par :

$$\Phi_{s,x_0}(x) = \phi\left(\frac{\|x - x_0\|_2}{s}\right). \tag{2.14}$$

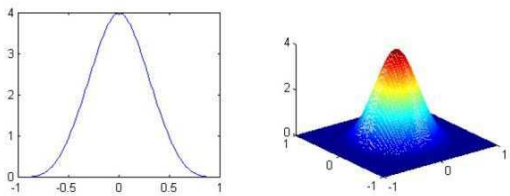


FIG. 2.1 – Représentation de la valeur de $\Phi_{1,0}(x)$ en 1D et en 2D.

La méthode de Rohde et al. [Rohde 2003] modélise $v(x)$ comme étant une combinaison linéaire de ces fonctions. La transformation est considérée comme étant une addition de M niveaux différents, chaque niveau correspondant à un support de fonction donné s_i allant décroissant lorsque i croît. Une approche hiérarchique est donc suivie afin de recaler les deux images, en utilisant d'abord de grands rayons permettant de récupérer des déformations plus globales puis des rayons plus petits pour récupérer des déformations plus locales. Ainsi, $v(x)$ s'écrit :

$$v(x) = v_1(x) + v_2(x) + ... + v_M(x), \ avec \tag{2.15}$$

$$v_i(x) = \sum_k \mathbf{c_{i,k}} \Phi_{s_i,x_{i,k}}(x). \tag{2.16}$$

où $\mathbf{c_{i,k}} = (c_{i,k,1} \ c_{i,k,2} \ c_{i,k,3})^T \in \mathbb{R}^3$ sont les coefficients qui seront optimisés. $\Phi_{s_i,x_{i,k}}$ correspond aux fonctions de base utilisées, de rayon s_i et positionnées en $x_{i,k}$. Chaque $\mathbf{c_{i,k}}$ correspond au vecteur déplacement appliqué au point de contrôle $x_{i,k}$.

La méthode procède comme montré dans l'algorithme 2 afin de trouver la transformation :

Algorithme 2 Algorithme de recalage par RBF

1: Initialisation de $v(x) = 0$, rayons donnés par l'utilisateur
2: **pour** $i = 1...M$, itération sur M rayons s_i (décroissants) **faire**
3: Création d'une grille de sélection Θ
4: **répéter**
5: Sélection sur Θ des régions d'intérêt à recaler
6: Optimisation séparée des sommets associés sur la grille de recalage
7: **jusqu'à** ce qu'il n'y ait plus de régions à optimiser à ce niveau de rayons

- un certain nombre de rayons des fonctions de base est donné par l'utilisateur.
- à chaque niveau de rayons i, une grille uniforme de points de contrôle Θ est créée. Les sommets dont la mesure de similarité locale est la plus faible sont sélectionnés comme étant mal recalés et donc à optimiser.
- afin de pouvoir optimiser les sommets de manière séparée, lorsqu'un sommet est sélectionné, ses voisins sur Θ sont supprimés de la liste des sommets sélectionnables.
- de cette manière, les supports des fonctions de base qui seront optimisées sont disjoints, permettant d'optimiser chaque point de contrôle indépendamment. Les sommets sélectionnés sont ensuite optimisés séparément en suivant une descente de gradient sur la mesure de similarité locale au sommet.
- afin de pouvoir optimiser tous les points de contrôle le nécessitant, une boucle est effectuée sur ces dernières étapes.

Cette méthode d'optimisation séparée permet d'accélérer considérablement les temps de calcul en séparant un problème complexe en sous problèmes simples. L'optimisation est faite par descente de gradient sur la mesure de similarité (une NMI est utilisée mais toute autre mesure peut être prise en fonction des images). L'optimisation se fait sous contrainte afin d'assurer une transformation inversible (voir [Rohde 2003] pour une description détaillée).

Aucune régularisation explicite n'est utilisée dans cette méthode. Cependant, l'utilisation d'uniquement trois degrés de liberté par point de contrôle permet d'assurer une régularité de la transformation grâce à l'utilisation des RBF. Cette méthode semble par ailleurs prometteuse car elle permet de retrouver les déformations de manière hiérarchique (des plus globales aux plus locales) et ainsi d'avoir un contrôle important sur le degré de précision souhaité pour la transformation obtenue.

2.3.2.2 Transformation dense

Lorsque les transformations paramétriques s'avèrent insuffisantes pour récupérer des détails très précis ou sont trop difficiles à paramétrer pour l'application, une autre catégorie de transformations peut être utilisée : les transformations denses. Celles-ci constituent d'une certaine manière l'asymptote des transformations paramétriques où des points de contrôle seraient placés en chaque voxel. Elles sont définies par un vecteur déplacement associé à chaque voxel de l'image. Pour toutes les

méthodes recherchant ce type de transformation, la déformation de l'image flottante F est généralement recherchée en suivant un processus itératif répétant à chaque itération l de l'algorithme :

- recherche d'une correction de transformation δT^l telle que $F \circ T^{l-1} \circ \delta T^l$, soit plus proche de R que $F \circ T^{l-1}$,
- composition de δT^l avec T^{l-1} : $T^l = T^{l-1} \circ \delta T^l$,

[Brown 1992] décrit ce processus comme une minimisation d'énergie. Par exemple, une énergie classique pour estimer δT^l peut être cette énergie à trois termes :

$$\delta T^l = \arg\min_{\delta T} \Big(S(R, F \circ T^{l-1} \circ \delta T) + \alpha E_{el}(T^{l-1} \circ \delta T) + \beta E_{fl}(\delta T) \Big) \tag{2.17}$$

où S est une mesure de similarité, $E_{el}(T^{l-1} \circ \delta T)$ une énergie de régularisation dite élastique et $E_{fl}(\delta T)$ une énergie de régularisation dite fluide.

Ces transformations ont un très grand nombre de degrés de liberté et sont donc très sensibles au bruit dans les images. Le choix des paramètres de recalage se révèle donc crucial pour obtenir un bon recalage sur toute l'image. Afin de résoudre ce problème et être moins dépendant de ces paramètres, de nombreuses techniques de régularisation ont été présentées dans la littérature.

La régularisation fluide ($E_{fl}(\delta T)$ dans l'équation (2.17)) a été introduite dans [Christensen 1996]. Les premières méthodes de recalage dense proposées dans la littérature simulent par ailleurs de vraies déformations élastiques [Bajcsy 1982, Broit 1981]. Des travaux sur le recalage non linéaire multimodal et sur les mesures de similarité locales pour le recalage non linéaire ont été également menés dans [Hermosillo 2002]. Enfin, [Lester 1999b] a introduit une méthode permettant d'utiliser une régularisation fluide non homogène.

Afin de montrer l'évolution des méthodes proposées vers une meilleure indépendance vis-à-vis des paramètres de recalage, nous présentons ici trois méthodes de recalage : l'algorithme des démons [Thirion 1998], Pasha [Cachier 2003] et Runa [Stefanescu 2004b]. Nous utiliserons par la suite cette dernière méthode dans le chapitre 4 afin de segmenter les structures du cerveau par atlas.

Contrainte de flot optique : l'algorithme des démons La méthode des démons [Thirion 1998] est une méthode de recalage d'images recherchant une transformation dense basée sur la contrainte du flot optique [Horn 1981]. Cette contrainte, très souvent utilisée dans le domaine du traitement de vidéo, repose sur la supposition que les niveaux de gris d'une scène filmée ne varient pas au cours du temps. La seule cause de variation d'intensité d'un pixel donné est alors le mouvement de la scène imagée. D'une manière plus mathématique, l'intensité d'un point physique $x(t)$ s'exprime de la façon suivante : $I_t(x(t)) = cte$, c'est-à-dire en dérivant cette équation par rapport à t :

$$\nabla I_t . \frac{dx}{dt} + \frac{dI_t}{dt} = 0 \tag{2.18}$$

où ∇I_t correspond au gradient spatial de I_t. Dans la méthode des démons, cette contrainte est utilisée entre les deux images R et $F \circ T^{l-1}$, interprétées alors comme deux images temporelles de la même scène I_t et I_{t+dt}. Ainsi l'équation précédente aboutit à :

$$\nabla I_t.u = R - F \circ T^{l-1}. \tag{2.19}$$

Ce système est encore sous contraint pour déterminer u. Un champ de correction u_l est donc calculé dans l'algorithme des démons en prenant le u de norme minimale et en ajoutant un terme de renormalisation afin d'éviter des instabilités pour les faibles gradients. On obtient donc u_l selon la formule suivante :

$$u_l = \frac{R - F \circ T^{l-1}}{\|\nabla R\|^2 + (R - F \circ T^{l-1})^2} \nabla R. \tag{2.20}$$

Par la suite, ce champ de correction est ajouté à la transformation T^{l-1}. La transformation résultante C^l est ensuite lissée par une gaussienne pour donner T^l. Ce lissage correspond de fait à une régularisation élastique de la transformation. Toutes ces étapes sont itérées jusqu'à convergence afin de trouver la transformation entre les images.

Méthode "Pair and Smooth" : Pasha [Cachier 2002] inclut les démons dans une catégorie d'algorithmes "Pair and Smooth", c'est-à-dire une méthode composée de deux étapes principales itérées :

- appariement des images (calcul d'un champ de corrections entre les images suivant le gradient d'une mesure de similarité),
- lissage de la transformation.

Il démontre notamment que la contrainte de flot optique est équivalente à une SSD locale et propose d'utiliser un terme de similarité S se composant de la somme des SSD locales entre les images. Une extension est par ailleurs proposée utilisant une somme de coefficients de corrélation locaux et permettant une meilleure robustesse lors d'un recalage inter-patient.

Pasha est alors une extension de la méthode des démons apportant un lien explicite entre des appariements C et la transformation T. Afin d'estimer la transformation T, un processus itératif est utilisé afin de minimiser l'énergie suivante :

$$E_{Pasha} = S(R, F \circ C) + \sigma \|C - T\|^2 + \sigma \lambda E_{el}(T). \tag{2.21}$$

où C et T correspondent à deux transformations estimées tour à tour de manière itérative. Cette méthode recherche également un champ de déplacement dense et utilise une régularisation élastique ($E_{el}(T^{l-1} \circ \delta T)$ dans l'équation (2.17)). La minimisation s'effectue alors en deux étapes successives itérées jusqu'à convergence :

- estimation de la transformation C^l connaissant T^{l-1} selon une descente de gradient sur le terme $S(R, F \circ C) + \sigma \|C - T^{l-1}\|^2$,
- régularisation de la transformation (estimation de T^l à partir de C^l) en minimisant selon T l'expression $\|C^l - T\|^2 + \lambda E_{el}(T)$.

Le terme central de l'équation (2.21) permet de s'assurer que les transformations C et T restent suffisamment proches, c'est-à-dire que la régularisation ne soit pas trop forte et inversement que la descente de gradient selon C n'éloigne pas trop la transformation de T^{l-1}. Ceci n'était pas assuré dans la méthode des démons, notamment lorsque le noyau gaussien utilisé est large. Cette méthode utilise une régularisation élastique homogène et reste donc dépendante des paramètres de recalage, difficilement réglables pour obtenir un bon résultat sur toute l'image dans ce cas.

Utiliser une régularisation non uniforme : Runa Afin de résoudre ces problèmes, une méthode dérivant de Pasha a été introduite, appelée Runa [Stefanescu 2004b]. Celle-ci semble prometteuse car permettant d'utiliser une régularisation inhomogène spatialement, et couplant une régularisation fluide pour autoriser localement de grands déplacements et une régularisation élastique pour assurer une régularité forte dans les zones se déformant peu. Cette méthode est donc moins dépendante des paramètres de recalage. Elle recherche un champ de déplacement dense T de manière itérative en composant des champs de corrections δT au fur et à mesure des itérations. Cette méthode se base sur la minimisation d'une énergie similaire à celle décrite dans l'équation (2.17) :

$$\begin{aligned} E &= S(R, F \circ T) + \beta \sum_{\alpha \in \{x_0, x_1, x_2\}} \int [1 - k(x)] \left\| \nabla \frac{\partial T_\alpha}{\partial t} \right\|^2 \\ &\quad + \gamma \sum_{\alpha \in \{x_0, x_1, x_2\}} \int D(x) \|\nabla T_\alpha\|^2 \end{aligned} \tag{2.22}$$

où le premier terme est la mesure de similarité, là encore une SSD, le second terme est le terme de régularisation fluide et le troisième terme correspond au terme de régularisation élastique (similaire à celui de Pasha). L'évaluation de la transformation optimale s'effectue de manière itérative comme montré dans l'algorithme 3.

Algorithme 3 Algorithme de recalage : Runa

1: Initialisation de $T(x)$: $T(x) \leftarrow Id$
2: **pour** $i = 1...M$, itérations **faire**
3: Calcul du champ de correction $\delta T = \nabla SSD(R, F \circ T)$.
4: Régularisation fluide pondérée par $k(x)$: $\frac{\partial \delta T}{\partial t}(x) = (1 - k(x))\Delta \delta T(x)$.
5: Actualisation de T avec δT : $T \leftarrow T \circ \delta T$.
6: Régularisation élastique de T pondérée par $D(x)$: $\frac{\partial T}{\partial t} = \nabla.(D(x)\nabla T)$.

Le champ de correction δT est ici évalué par une étape de descente de gradient sur la mesure de similarité, une SSD ici : $\delta T = (R - F \circ T).\nabla(F \circ T)$. Ce champ est ensuite régularisé (régularisation fluide). Les deux termes de régularisation sont gouvernés par des équations aux dérivées partielles non homogènes spatialement.

Pondération de la régularisation fluide La régularisation fluide est pondérée par le terme $k(x)$, qui introduit une confiance dans les déplacements obtenus dans le champ de correction δT. Ce terme dérive de [Weickert 2000] pour la diffusion non-stationaire et s'exprime de la façon suivante :

$$k(x) = \exp\left(\frac{-c}{\left(\frac{\|\nabla F \circ T\|}{\lambda}\right)^4}\right) \tag{2.23}$$

où c est une constante généralement fixée à 3.3 et λ est un paramètre de contraste discriminant les régions de faible contraste. Cette confiance dépend donc de la norme du gradient de l'image de référence : plus celle-ci est grande, plus la régularisation fluide sera faible et moins le gradient de la SSD δT sera modifié. A l'inverse, plus celle-ci sera faible, plus la régularisation fluide sera forte et plus le champ δT sera interpolé.

Ce terme permet de prendre en compte la difficulté d'appariement dans les régions où les deux images sont uniformes. En effet, dans ces régions, le gradient de la mesure de similarité n'a pas de signification, la direction qu'il indique n'étant guidée que par le bruit présent dans les images. A l'inverse, dans une région de fort gradient, des contours et des points de repères sont présents qui se traduiront par un gradient plus marqué de la mesure de similarité.

Pondération de la régularisation élastique Le champ de correction régularisé est composé par la suite avec la transformation courante. Puis T est à son tour régularisé (régularisation élastique). Cette régularisation est pondérée par le terme $D(x)$ qui varie selon le tissu dans lequel est situé le voxel. Ainsi, un ajustement local de la régularisation est possible :

- une forte régularisation élastique dans les tissus faiblement variables comme la matière blanche,
- une régularisation élastique faible dans les tissus fortement variables d'un patient à l'autre (le LCR par exemple).

Dans ce cas, le champ D peut être vu comme une carte scalaire de rigidité. Ce terme D peut par ailleurs être tensoriel. Si D est scalaire, prenant ses valeurs entre 0 et 1, alors la pondération de la régularisation sera isotrope. Ce terme scalaire est utilisé par défaut dans Runa. Il est défini en utilisant une classification de type fuzzy C-means [Bezdek 1981] en quatre classes (LCR, matière grise, matière blanche, peau) sur l'image de référence R. Par la suite, chacune de ces classes se voit attribuée une valeur de déformabilité heuristique (très proche de 1 pour le LCR, faible pour les matières grise et blanche). Nous appellerons ce modèle par défaut pour D le modèle heuristique dans le reste de ce manuscrit.

Si D est tensoriel (par exemple extrait des tenseurs de structure de l'image référence [Stefanescu 2005]), une information directionnelle peut être donnée pour favoriser la régularisation dans une direction précise. En effet, si l'on effectue une diagonalisation de D, ses valeurs propres définissent la quantité de régularisation

selon les directions représentées par les vecteurs propres des tenseurs.

2.4 Conclusion

Nous avons exploré dans ce chapitre deux des points essentiels évoqués dans [Brown 1992] à la construction d'une méthode de recalage. Tout d'abord, nous nous sommes intéressés à la mesure de qualité utilisée :

- les méthodes géométriques utilisent une distance entre primitives. Extraire des primitives significatives et présentes dans les deux images est cependant un problème très complexe. Celles-ci peuvent de plus être perturbées par la présence de la pathologie, pouvant entraîner de grandes erreurs. Construire une transformation sur tout le cerveau à partir de quelques points précis éloignés semble être également un problème difficile.
- les mesures de qualité basées sur les intensités des voxels elles-mêmes semblent donc plus adaptées à notre problème. Ces méthodes ont l'avantage de ne pas nécessiter de segmentation de primitives géométriques. Cependant, les méthodes globales sont peu robustes dans le cas d'une non-stationarité du signal dans les images et à la présence d'une pathologie dans une des images.
- les méthodes iconiques locales, utilisant des sommes de critères locaux de similarité, semblent donc être les plus adaptées à notre problème, résolvant au moins en partie ces problèmes.

La seconde question, ouverte dans ce chapitre et à laquelle nous nous intéresserons plus particulièrement dans la suite de ce manuscrit, concerne la transformation à rechercher entre les images [Brown 1992]. De manière générale, il est important pour la robustesse de l'algorithme de toujours rechercher la transformation la plus contrainte possible, de la même manière que la mesure de similarité la plus contrainte est toujours préférable. En effet, une transformation plus contrainte permet d'obtenir un paysage d'énergie à minimiser beaucoup plus convexe, évitant ainsi d'être piégé dans les minima locaux de l'énergie à minimiser. Ainsi, nous avons choisi dans notre processus d'effectuer un recalage affine avant tout autre traitement.

Une transformation non linéaire est indispensable afin de récupérer les déformations locales entre le patient et l'atlas. Différentes méthodes de recalage ont été présentées afin de résoudre ce problème et nous présenterons dans la suite de ce manuscrit des méthodes permettant d'être plus robuste aux différents protocoles d'acquisition d'images et de prendre en compte les régions dues à la pathologie.

Chapitre 3

Vers un meilleur contrôle des transformations

Sommaire

3.1 Introduction **46**
3.2 Introduction d'*a priori* sur la déformabilité des structures **47**
3.2.1 Calcul de statistiques de la variabilité anatomique 47
3.2.2 Résultats 50
3.2.3 Conclusion 52
3.2.4 Introduction de la déformabilité moyenne dans le recalage . . 53
3.3 Recalage dense par appariements de blocs **54**
3.3.1 Algorithme global 55
3.3.2 Estimation du champ de correction 55
3.3.3 Rejet des appariements aberrants 56
3.3.4 Conclusion 57
3.4 Recalage localement affine **58**
3.4.1 Algorithme global 59
3.4.2 Prétraitements 59
3.4.3 Estimation des corrections de transformation 61
3.4.4 Régularisation 63
3.4.5 Assurer une transformation inversible 65
3.4.6 Exemple d'application : recalage d'images CT du pelvis . . . 69
3.5 Conclusion **72**

Publications reliées Ce chapitre a donné lieu à plusieurs publications en conférences internationales avec comité de revue et également à un article de journal en cours de révision. Tout d'abord, l'introduction de statistiques de déformabilité dans le recalage, section 3.2, a été présentée à la conférence MICCAI'05 [Commowick 2005]. Le recalage localement affine, section 3.4, a quant à lui été présenté à la conférence ISBI'06 [Commowick 2006a] et a été soumis au journal *Medical Image Analysis* [Commowick 2006b]. Enfin, le cadre polyaffine Log-Euclidien, utilisé comme outil dans la section 3.4.5, a été présenté par Vincent Arsigny au Workshop WBIR'06 [Arsigny 2006c].

3.1 Introduction

Comme nous l'avons évoqué dans le chapitre précédent, utiliser des méthodes de recalage non linéaire est indispensable afin de pouvoir récupérer les déformations entre le patient et l'image de l'atlas. Cependant, régler les paramètres de ces méthodes afin d'obtenir une configuration valable pour plusieurs protocoles d'acquisition d'images est rendu difficile par les différences anatomiques entre les patients ou entre le patient et l'atlas. Il est donc important de trouver le meilleur compromis entre le réglage des paramètres (simplicité d'utilisation) et la qualité des résultats. La dépendance vis-à-vis des paramètres peut être réduite de différentes manières, assurant une meilleure robustesse aux différents protocoles d'acquisition pouvant être utilisés tout en conservant une qualité de recalage importante. Tout d'abord, la régularisation agit *a posteriori* sur la transformation afin de corriger les erreurs. [Stefanescu 2004b] a introduit un *a priori* dans la régularisation élastique dépendant des tissus dans l'image courante. Le $D(x)$ heuristique correspond donc en fait à un $D(i(x))$, où $i(x)$ donne le tissu auquel le voxel x appartient. Cependant, les déformations ne dépendent pas uniquement du tissu mais également de la localisation de ceux-ci. La première solution que nous avons envisagée afin de réduire la dépendance aux paramètres de recalage est donc d'apprendre les déformabilités possibles à partir d'une base d'images. Ceci permettra de mieux guider la régularisation en fonction non plus des tissus mais plutôt de la région du cerveau dans laquelle les voxels sont situés.

La régularisation permet de réduire l'influence des erreurs locales mais reste cependant une moyenne qui propage tout de même une partie des erreurs. Une autre méthode envisageable se place en amont de cette première méthode. Nous avons décrit dans le chapitre 2, section 2.2.3, un algorithme de recalage linéaire se basant sur la notion d'appariement de blocs [Ourselin 2000]. Celui-ci a l'avantage, grâce à l'utilisation d'une optimisation LTSW, de supprimer les appariements qui sont aberrants par rapport à la déformation calculée. L'idée est donc d'adapter cette suppression des appariements aberrants à un algorithme recherchant non plus une transformation linéaire mais une transformation non linéaire paramétrée par un champ de déformation dense. Ainsi, les appariements aberrants seront simplement ignorés plutôt que d'être régularisés.

Enfin, la troisième solution consiste à réduire *a priori* le nombre de degrés de liberté de la transformation recherchée au plus petit nombre possible. Des transformations paramétriques peuvent alors être utilisées pour réduire au maximum le nombre de degrés de liberté et ainsi contraindre la transformation et rendre l'algorithme plus robuste aux paramètres de recalage. Nous avons décrit dans la section 2.3.2.1 quelques unes de ces méthodes, notamment celles basées sur des transformations affines locales comme [Little 1997b, Narayanan 2005, Arsigny 2005, Pitiot 2006] très intéressantes pour pouvoir définir un *a priori* sur les structures anatomiques connues dans l'image, comme c'est notre cas dans l'atlas.

Nous avons donc envisagé ces différentes méthodes de contrôle des transformations recherchées afin de s'affranchir au maximum des paramètres de recalage et

obtenir un système de segmentation automatique nécessitant peu ou pas de réglage de paramètres par l'utilisateur. Nous aborderons ces méthodes dans ce chapitre dans l'ordre chronologique où elles furent envisagées :

- le calcul et l'introduction de contraintes statistiques *a priori* sur la déformabilité des tissus dans la régularisation (section 3.2),
- une méthode de recalage dense par appariement de blocs intégrant une technique de rejet d'appariements aberrants (section 3.3),
- un algorithme de recalage efficace utilisant des transformations plus contraintes localement affines (section 3.4).

3.2 Introduction d'*a priori* sur la déformabilité des structures

Nous nous sommes dans un premier temps intéressés aux méthodes permettant d'apprendre à partir d'une base d'images les caractéristiques moyennes de déformabilité des tissus dans le cerveau. De nombreuses études ont été menées sur ce sujet. Parmi celles-ci, certaines études ont été conduites sur l'asymétrie du cerveau [Toga 2003] ou encore sur la variabilité de la surface du cortex [Thompson 2000] en utilisant un recalage non linéaire. Certains articles ont aussi utilisé une extrapolation de l'information de variabilité des sillons corticaux au cerveau entier [Fillard 2005]. [Collins 1994] introduit une étude de la variabilité du cerveau basée sur l'amplitude locale de la déformation non linéaire. Plus récemment, [Rueckert 2003] a introduit des modèles statistiques de déformation basées sur les points de contrôle d'une transformation FFD [Rueckert 1999]. D'autres méthodes ont également été introduites : [Vaillant 2004] introduit des statistiques sur les difféomorphismes par l'appariement de points de repères, [Arsigny 2006b] décrit un cadre Log-Euclidien pour le calcul de statistiques sur les difféomorphismes. Enfin, [Lepore 2006] décrit des statistiques basées sur les matrices jacobiennes. De telles statistiques ont déjà été étudiées pour guider la segmentation. Cependant, aucun de ces articles n'a à notre connaissance utilisé ces différentes statistiques pour guider la régularisation d'un algorithme de recalage.

Nous présentons dans cette section une méthode permettant de calculer simplement des statistiques de déformabilité des tissus du cerveau. Par la suite, nous introduisons une méthode permettant d'introduire ces statistiques dans la régularisation élastique non homogène de l'algorithme Runa, ceci dans le but de réduire la dépendance vis-à-vis des paramètres de recalage.

3.2.1 Calcul de statistiques de la variabilité anatomique

Notre premier objectif est ici de calculer des mesures statistiques de la déformabilité des structures du cerveau, de manière à ce qu'elles puissent être réintroduites ensuite dans l'algorithme de recalage. Nous avons pour cela choisi d'utiliser une base d'images de patients comportant des tumeurs induisant relativement peu de

déformations. Nous avons sélectionné selon ce critère 36 patients pour lesquels nous avons l'IRM pondérée T1 (temps d'écho TE : 1.7 ms et temps de répétition TR : 8.1 ms).

Ces images sont ensuite recalées afin de pouvoir construire les statistiques de déformabilité. Nous devons tout d'abord définir une image de référence sur laquelle amener toutes les images à notre disposition dans la base. Choisir une image parmi celles de la base comme référence introduirait un biais dans notre approche. Nous avons donc choisi d'utiliser l'IRM simulée de l'atlas comme image de référence. Par la suite, toutes les images sont recalées dans la géométrie de l'atlas en utilisant un recalage affine suivi de l'algorithme Runa, présenté en section 2.3.2.2, avec une régularisation élastique uniforme, c'est-à-dire en prenant un $D(x)$ scalaire et constant sur toute l'image tout en laissant l'autre terme de pondération $k(x)$ à ses valeurs classiques (proche de 0 dans les régions de fort gradient et proche de 1 dans les régions uniformes, voir section 2.3.2.2 pour plus de détails). Ainsi, nous ne faisons aucune supposition sur la déformabilité locale de chaque structure. Cette chaîne de traitements est illustrée sur la figure 3.1.

Une fois les champs de déformation calculés, nous devons désormais définir une méthode pour évaluer la déformabilité moyenne des structures sur l'image de référence. Nous allons donc nous concentrer sur la définition de mesures scalaires et tensorielles de déformabilité.

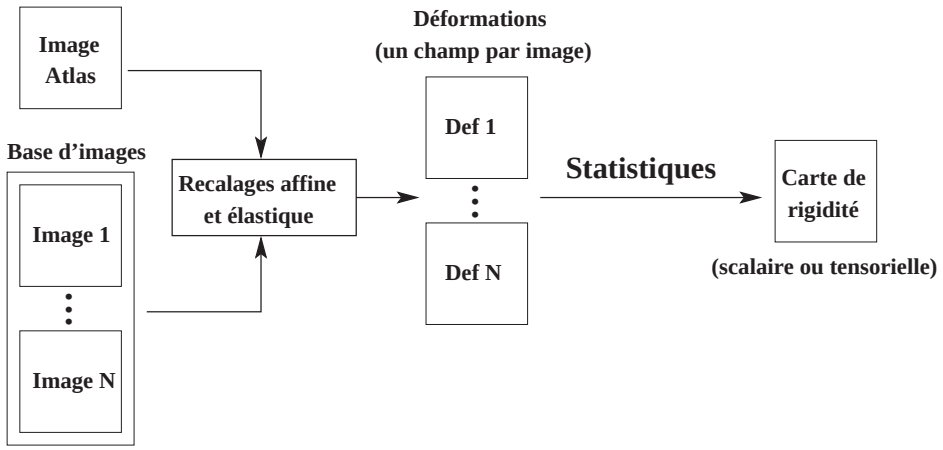


FIG. 3.1 – **Vue schématique du processus de calcul des statistiques de déformabilité.** Ce schéma montre les principales étapes à réaliser pour calculer les cartes de déformabilité scalaire ou tensorielle (voir texte).

3.2.1.1 Mesure scalaire

Un très bon estimateur de la déformation locale due au recalage non linéaire de la géométrie du patient vers la géométrie de l'atlas est la matrice jacobienne $J(x)$ de la déformation. Cette matrice est définie à partir de la transformation T. Si $T : \mathbb{R}^3 \rightarrow$

$\mathbb{R}^3$, alors il est possible d'écrire $T(x)$ sous la forme : $T(x) = (T_1(x),\ T_2(x),\ T_3(x))^t$. Connaissant cette transformation, la matrice jacobienne est alors la matrice des dérivées partielles de T_1, T_2 et T_3 :

$$J(x) = \begin{pmatrix} \frac{\partial T_1}{\partial x_1}(x) & \frac{\partial T_1}{\partial x_2}(x) & \frac{\partial T_1}{\partial x_3}(x) \\ \frac{\partial T_2}{\partial x_1}(x) & \frac{\partial T_2}{\partial x_2}(x) & \frac{\partial T_2}{\partial x_3}(x) \\ \frac{\partial T_3}{\partial x_1}(x) & \frac{\partial T_3}{\partial x_2}(x) & \frac{\partial T_3}{\partial x_3}(x) \end{pmatrix}. \tag{3.1}$$

Le déterminant de cette matrice $|J(x)|$ a pour propriété d'indiquer si la région autour du point x s'est localement contractée ($|J(x)| < 1$) ou bien localement dilatée ($|J(x)| > 1$). En exploitant directement le déterminant de la matrice jacobienne, il apparaît rapidement que les rôles des contractions et des expansions locales n'ont pas une influence symétrique. Les contractions seront en effet situées dans l'intervalle $[0, 1]$ tandis que les expansions seront situées dans l'intervalle $[1, +\infty[$. Ainsi, une moyenne arithmétique directe de ces valeurs donnerait une plus grande importance aux dilatations qu'aux contractions. Celle-ci n'est donc pas adaptée à notre calcul. Une moyenne géométrique permettrait par contre de garder une influence symétrique des contractions et dilatations. Nous avons donc choisi d'utiliser l'expression suivante basée sur le déterminant de J :

$$\mathrm{Def}_j(x) = \Big|\log(|J_j(x)|)\Big|. \tag{3.2}$$

où l'index j correspond à l'image courante du patient tandis que x est le voxel courant considéré. Le passage au logarithme permet en fait de passer d'un calcul d'une moyenne géométrique centrée autour de 1 à un calcul d'une moyenne arithmétique centrée autour de 0. En effet, si l'on a $J_1(T(x)) = 1/J_2(T(x))$, alors $\log(J_1(T(x))) = -\log(J_2(T(x)))$, on passe donc de l'inverse à l'opposé en passant au logarithme.

La mesure que nous recherchons est ici une mesure de déformabilité et non une déformation moyenne. La valeur absolue assure donc dans un deuxième temps qu'aucune compensation entre les contractions et les expansions n'apparaîtra aux voxels où les deux types de déformation sont présents suivant les images. Finalement, nous pouvons calculer la moyenne de ces mesures sur les patients j, ceci donnant :

$$\overline{\mathrm{Def}}(x) = \frac{1}{N}\sum_j \Big|\log(|J_j(x)|)\Big|. \tag{3.3}$$

3.2.1.2 Mesure tensorielle

Dans la section précédente, nous avons défini un estimateur scalaire de la déformabilité moyenne des tissus du cerveau. Cependant, une mesure scalaire présente le désavantage de ne pas utiliser toute l'information donnée par la déformation : nous avons en effet perdu l'information directionnelle qu'elle pouvait nous donner. Utiliser

cette information pourrait nous permettre de contraindre la régularisation effectuée par Runa (voir la régularisation élastique dans la section 2.3.2.2) dans des directions précises. Ainsi nous aimerions étendre la formulation précédente afin d'obtenir des statistiques de déformabilité tensorielle.

Nous proposons ici d'utiliser un tenseur dérivé de la matrice jacobienne, appelé tenseur de déformation de Cauchy-Green [Salencon 2001], également utilisé depuis dans [Lepore 2006] : $W_j(x) = J_j(x)^T J_j(x)$. Ce tenseur peut également être vu comme une mesure de la déformation locale. Une idée similaire a été suggérée dans [Woods 2003] afin de calculer également des statistiques sur les déformations, mais travaillait directement sur la matrice jacobienne. Cependant, utiliser le tenseur de déformation W permet de calculer beaucoup plus simplement et efficacement des statistiques (invariantes par transformation rigide) sur la déformabilité des structures du cerveau.

De la même manière que pour les statistiques scalaires, nous souhaitons symétriser l'influence des contractions et des dilatations. Nous prenons donc le logarithme matriciel de W et ensuite la valeur absolue du résultat. Le logarithme matriciel peut être exprimé de la manière suivante : si $W = R\,\mathrm{Diag}(S_i)R^T$ est une diagonalisation d'une matrice symétrique (où les S_i sont les valeurs propres de la matrice), alors le logarithme matriciel est défini par $\log(W) = R\,\mathrm{Diag}(\log(S_i))R^T$. De la même manière, la valeur absolue de la matrice est définie par $\mathrm{abs}(W) = R\,\mathrm{Diag}(\mathrm{abs}(S_i))R^T$. Enfin, nous pouvons définir une mesure de déformabilité tensorielle en chaque voxel x du patient j de la base par : $\Sigma_j(x) = \mathrm{abs}\Big(\log(W_j(x))\Big)$. La déformabilité moyenne s'exprime alors simplement par une moyenne de matrices :

$$\overline{\Sigma}(x) = \frac{1}{N}\sum_j \mathrm{abs}\Big(\log(W_j(x))\Big). \tag{3.4}$$

3.2.2 Résultats

Nous présentons ici les résultats du calcul des statistiques de déformabilité sur une base de 36 patients ayant une tumeur cérébrale à différents grades et positions. Pour chaque patient, trois examens IRM ont été acquis (T1, T1 injecté et T2). Toutes ces images ont été recalées sur l'IRM simulée de l'atlas en suivant les traitements illustrés sur la figure 3.1, d'abord par un recalage affine global puis en utilisant un recalage élastique uniforme ($D(x) = cte$) dans l'algorithme Runa.

Une fois les champs de déplacement obtenus, nous calculons un masque des régions d'intérêt pour chaque image (voir l'exemple de résultat figure 3.2). En effet, il est important de savoir où le calcul des statistiques peut être légitimement fait. Nous avons donc choisi un procédé simple permettant de discriminer les régions d'intérêt dans les images :

- en supposant que tous les voxels de l'image du patient R_j et de l'atlas A représentent bien quelque chose, les voxels sur lesquels nous pouvons calculer les statistiques après le recalage affine du patient sur l'atlas (transformation A_j) sont ceux de $A \cap (R_j \circ A_j)$ (image (c) sur la figure 3.2).

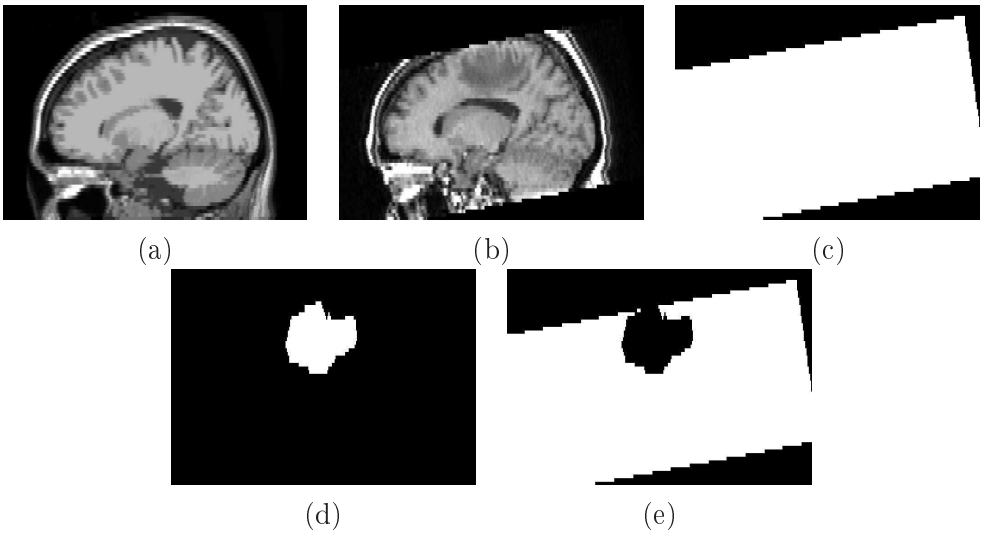


FIG. 3.2 – **Exemple de construction du masque d'intérêt sur un image.** (a) : Coupe sagittale de l'atlas ; (b) : Image du patient après recalage affine ; (c) : masque affine du patient ; (d) : masque dilaté de la tumeur ; (e) : région d'intérêt sur laquelle seront calculées les matrices jacobiennes pour cette image (voir texte).

- les voxels correspondant à la tumeur et à la résection chirurgicale du patient ne sont pas non plus raisonnablement utilisables. Nous calculons donc grâce aux méthodes présentées dans le chapitre 6 un masque dilaté M_j de ces régions (image (d) sur la figure 3.2). Le masque précédent est ensuite raffiné en utilisant ce masque. Nous calculons donc les statistiques pour le patient j sur le masque $A \cap ((R_j \setminus M_j) \circ A_j)$ (image (e) sur la figure 3.2).
- en chaque voxel de l'image, le nombre d'échantillons disponible pour le calcul de la moyenne sera donc différent. Lors du calcul de la moyenne, nous divisons donc chaque voxel par le nombre N de patients ayant contribué à calculer les statistiques en ce point.

Nous pouvons désormais calculer les statistiques de déformabilité sur des régions où l'information n'est pas dégradée en utilisant les équations (3.3) et (3.4). L'anisotropie fractionnelle [Westin 2002] peut être calculée sur la carte tensorielle :

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}\left(\frac{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{\sum_{i=1}^{3} \lambda_i^2}\right)} \tag{3.5}$$

où les λ_i sont les valeurs propres du tenseur et $\bar{\lambda}$ leur moyenne. Celle-ci donne un indice de l'anisotropie du tenseur. Cette FA ainsi que les cartes scalaires (statistique et heuristique) sont montrées en figure 3.3. Comme nous n'utilisons que les régions imagées de chaque cerveau de la base d'images, certaines régions, notamment à la base du cervelet et dans le haut du cerveau, n'ont aucune information, ce qui conduit à des zones noires dans l'image de la FA.

Comme nous pouvons le voir sur la figure 3.3, les cartes de rigidité statistiques

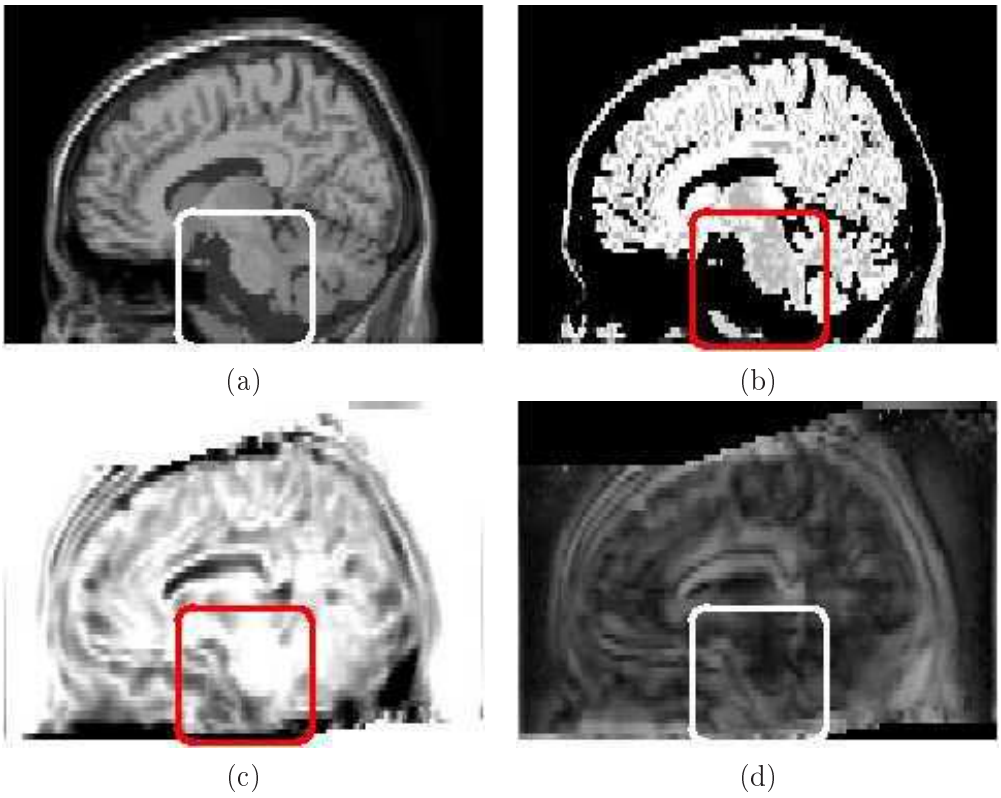


FIG. 3.3 – **Coupe sagittale des cartes statistiques obtenues.** Les cadres montrent le tronc cérébral et la région devant celui-ci comprenant l'artère basilaire. (a) : l'image IRM simulée de l'atlas, les cartes de rigidité heuristique (b) et scalaire (c) obtenue par l'équation (3.3), l'anisotropie fractionnelle (FA : en noir les valeurs de faible anisotropie et en blanc de forte anisotropie) de la carte tensorielle (d) obtenue par l'équation (3.4) (voir texte).

(c) et (d) sont plus lisses que le modèle utilisé dans [Stefanescu 2005] (image (b)), ceci reflétant la régularisation effectuée par l'algorithme. Nous pouvons cependant constater que les suppositions heuristiques faites dans Runa sur la déformabilité des structures ($D(i(x))$) sont en général vérifiées. Dans certaines régions (comme par exemple les frontières des ventricules), la FA de la carte tensorielle est très grande, indiquant une forte anisotropie du tenseur dans ces régions (voir la carte de la FA (d) sur la figure 3.3). Ceci confirme donc l'utilité de l'information tensorielle complète. Enfin, les cartes statistiques sont très différentes de la carte heuristique sur le bord du tronc cérébral.

3.2.3 Conclusion

Nous avons dans cette section introduit une méthode permettant d'apprendre les caractéristiques de déformabilité des tissus dans le cerveau. Cette méthode nous a permis de vérifier globalement les caractéristiques supposées dans l'algorithme

Runa sur la déformabilité de chaque tissu, mais également de prendre en compte la localisation des tissus en plus de leur type. Les exemples de cartes de rigidité nous ont cependant permis de constater que la matière grise et la matière blanche n'avaient *a priori* pas la même déformabilité partout, notamment d'un point de vue directionnel, suivant les tissus environnants et leur position dans le cerveau. Nous sommes donc passés de cartes de rigidité dont les valeurs étaient fixées heuristiquement à une déformabilité moyenne apprise par l'exemple.

Il est cependant important de noter que ce n'est pas parce qu'une structure est déformable en moyenne qu'elle se déformera dans un cas spécifique. Cette approche reste également dépendante de la méthode de recalage utilisée pour construire les statistiques de déformabilité. En effet, si une erreur systématique est présente dans un algorithme de recalage, comme par exemple cela pourrait être le cas sur le tronc cérébral ici, la carte de déformabilité obtenue pourrait être fausse ou biaisée par ces erreurs. Ainsi, la région devant le tronc est ici affectée d'une faible déformabilité, mais ceci pourrait très bien être dû à une erreur de recalage systématique et équivalente chez tous les patients plutôt qu'à une réelle rigidité de la structure. Une piste de travail pour remédier à ce problème pourrait être l'utilisation de plusieurs algorithmes de recalage pour construire les statistiques.

3.2.4 Introduction de la déformabilité moyenne dans le recalage

Nous avons présenté en section 2.3.2.2 une méthode de recalage dense incluant une régularisation élastique non uniforme dépendant des tissus dans l'image de référence. Stefanescu et al. [Stefanescu 2005] utilisent dans Runa une segmentation par un algorithme de fuzzy c-means [Bezdek 1981] des différents tissus du cerveau. Le terme D de l'équation (2.22) correspond ensuite à une carte heuristique dépendant de la classification obtenue en chaque point. Typiquement, le LCR aura un D proche de 0 (faible régularisation élastique) et la matière blanche aura un D proche de 1 (forte régularisation élastique). L'ensemble des $D(x)$ correspond donc d'une manière simpliste à une carte de rigidité.

Ce modèle de régularisation peut très facilement incorporer des statistiques sur la déformabilité. En effet, si la déformabilité est grande à un endroit donné, $D(x)$ sera assigné à une valeur faible. Inversement, si la déformabilité est faible, $D(x)$ aura une valeur grande. De la même manière, dans le cadre tensoriel, si $D(x)$ a de grandes valeurs propres, la déformabilité sera faible dans les directions des vecteurs propres correspondants et vice versa.

Les cartes de rigidité sont donc reliées à l'inverse des cartes de déformabilité que nous pouvons calculer. Par ailleurs, nous laisserons identiques les valeurs de $k(x)$ dans toutes nos méthodes (heuristique, statistiques scalaires ou tensorielles). Dans le cadre scalaire, nous souhaitons donc obtenir à partir de nos mesures une quantité $D(x) \in [0, 1]$. De manière à obtenir le comportement désiré pour $D(x)$ et à garder ses valeurs bornées, nous avons donc choisi d'utiliser la formule suivante

pour obtenir la carte de rigidité scalaire :

$$D(x) = \frac{1}{1 + \lambda \overline{\mathrm{Def}}(x)} \tag{3.6}$$

avec $\lambda > 0$, permettant d'ajuster la rigidité. De la même manière, nous souhaitons obtenir une expression de l'inverse bornée pour la carte de rigidité tensorielle. Nous avons donc généralisé la formule précédente sur les tenseurs :

$$D(x) = \Big(Id + \lambda \overline{\Sigma}(x)\Big)^{-1}. \tag{3.7}$$

Cette méthode pour introduire la déformabilité moyenne pourrait également être après quelques changements mineurs utilisée dans le cadre de l'élasticité Riemanienne introduite par [Pennec 2005]. Nous montrerons dans le chapitre 4 des résultats montrant les améliorations qualitatives et quantitatives que nous avons pu obtenir grâce à ces statistiques dans le recalage d'atlas du cerveau.

3.3 Recalage dense par appariements de blocs

La méthode Runa peut parfois présenter quelques problèmes. Par exemple, elle ne prend pas en compte la pathologie présente dans l'anatomie du patient. Ce problème n'est pas résolu par l'utilisation de la déformabilité moyenne dans le recalage. De plus, cette méthode ne permet pas d'être totalement indépendant des paramètres de recalage.

En effet, nous avons constaté lorsque nous l'avons testée sur le recalage d'images provenant de différents centres, qu'il était souvent nécessaire de réajuster les paramètres en fonction du protocole d'acquisition, notamment ceux utilisés afin de renormaliser les niveaux de gris de l'image du patient. De plus, Runa, et ceci même lorsque les statistiques de déformabilité sont utilisées, peut encore donner des contours bruités, notamment dans les régions où la régularisation élastique est faible et où la transformation est donc très libre. Enfin, la régularisation permet de corriger en partie les erreurs mais propage toujours une partie de celles-ci à la transformation. Une méthode permettant d'éliminer *a priori* les "appariements aberrants" serait donc un atout majeur pour éviter cela.

Nous souhaitons donc dans cette section introduire de la robustesse dans le recalage, robustesse au bruit dans les images mais également aux structures absentes ou occultées dans l'une des deux images. Ceci est difficile dans le cadre de la méthode précédente sans avoir à segmenter les structures anormales (voir chapitre 6).

Nous avons donc choisi d'explorer une deuxième voie pour pallier à ces problèmes et introduire plus de robustesse dans le calcul de la transformation. Nous avons vu dans le chapitre précédent que l'utilisation de méthodes locales permettait d'être plus robuste à diverses sources de problèmes comme la non-stationarité du signal et les appariements aberrants. Nous avons donc voulu suivre une approche proche de celle développée par [Hufnagel 2004] tout en étant efficace en terme de temps de calcul.

3.3.1 Algorithme global

La méthode que nous avons développé ici est donc une extension de la méthode de recalage rigide/affine présentée par [Ourselin 2000] à la recherche de transformations denses. Nous suivons dans ce cas l'algorithme 4 afin d'effectuer le recalage.

Algorithme 4 Algorithme de recalage dense par appariements de blocs

1: Initialisation de la transformation $T^0 \leftarrow Id$.
2: **pour** $p = 1...M$, itérations sur les niveaux de pyramide, **faire**
3: **pour** $l = 1...L$, itérations, **faire**
4: Estimation des correspondances : $C \leftarrow \text{apparie}(R, F \circ T^{l-1})$. Section 3.3.2.
5: Estimation du champ de correction : $\delta T^l \leftarrow \text{interp}(C)$. Section 3.3.2.
6: Rejet des appariements aberrants : $\tilde{C} \leftarrow \text{prune}(C, \delta T^l)$. Section 3.3.3.
7: Interpolation du champ de correction : $\delta \tilde{T}^l \leftarrow \text{interp}(\tilde{C})$. Section 3.3.2.
8: Composition de la correction $T^l = T^{l-1} \circ \delta \tilde{T}^l$.

Cette méthode recherche itérativement et sur un schéma multi-résolution la transformation dense optimale entre les images. A chaque itération l, nous recherchons des appariements entre les images R et $F \circ T^{l-1}$ par une méthode d'appariement de blocs. Ces appariements épars sont ensuite utilisés pour interpoler une correction de transformation dense δT^l. Afin d'introduire une robustesse au bruit dans les images et à l'éventuelle présence d'une région pathologique dans l'une des deux images, nous effectuons ensuite une étape de rejet des appariements aberrants et le champ de correction $\delta \tilde{T}^l$ est ensuite ré-estimé à partir des appariements restants. Enfin, la correction de la transformation $\delta \tilde{T}^l$ est composée avec la transformation courante T^{l-1} afin d'obtenir T^l.

3.3.2 Estimation du champ de correction

A chaque itération l, nous cherchons donc un champ de correction δT^l afin d'obtenir une meilleure correspondance entre les images R et $F \circ T^{l-1}$. Nous détaillons dans la suite la manière dont nous obtenons tout d'abord les appariements entre les images courantes, puis comment combiner ces informations éparses afin d'obtenir un champ de correction dense.

3.3.2.1 Estimation des appariements

Nous devons donc d'abord choisir une méthode pour estimer les correspondances entre les images R et $F \circ T^{l-1}$. Nous avons choisi ici une méthode par appariements de blocs décrite dans [Ourselin 2000]. Cette méthode présente l'avantage de pouvoir rechercher de grands déplacements entre les images, tout en étant robuste aux minima locaux éventuels de la mesure de similarité.

Dans notre méthode, des blocs espacés de manière régulière sont disposés sur l'ensemble de l'image de référence R. Par la suite, pour chaque bloc $B(x_v) \subset R$, centré en x_v, nous recherchons son meilleur correspondant $B(y_v)$ dans un voisinage

$V(x_v) \subset F \circ T^{l-1}$. Le choix de la mesure de similarité pour sélectionner $B(y_v)$ est ici très important et doit dépendre de la relation attendue entre les intensités des blocs (voir section 2.2.2.1). Les blocs utilisés dans cette méthode sont généralement petits (typiquement 5x5x5 ou 7x7x7 voxels). C'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser, pour les mêmes raisons que dans la section 2.2.3.1, un coefficient de corrélation au carré. Le meilleur correspondant est ensuite choisi selon l'équation suivante :

$$y_v = \underset{y \in V(x_v) \in F \circ T^{l-1}}{\arg\max} CC^2(B(x_v), B(y)). \tag{3.8}$$

Dans le reste du manuscrit, nous appellerons CC_v la meilleure valeur du coefficient de corrélation au carré obtenu pour le bloc $B(x_v)$: $CC_v = CC^2(B(x_v), B(y_v))$. Nous obtenons donc à la fin de cette étape un ensemble de couples (x_v, y_v) correspondant aux appariements entre les images. Ces couples sont associés à la valeur CC_v donnant une idée de la confiance dans l'appariement.

3.3.2.2 Interpolation de la transformation

Les appariements obtenus précédemment peuvent être vus comme un champ de déplacements C où les couples précédemment obtenus sont placés de la manière suivante : $C(x_v) = y_v - x_v$ et où les autres points ont un déplacement nul. De la même manière, un champ scalaire de confiance dans les appariements k peut être construit à partir des valeurs correspondantes de CC_v : $k(x_v) = CC_v$ et $k(x) = 0$ pour tous les autres x. Notre but est désormais d'obtenir une transformation dense à partir de ces appariements et de ce champ de confiance. Une méthode classique consiste à interpoler entre les appariements en convoluant le champ C par une gaussienne :

$$\delta T^l = \frac{G_\sigma * kC}{G_\sigma * k}. \tag{3.9}$$

Dans cette équation, l'interpolation est donc une moyenne locale pondérée par la confiance dans les appariements k afin de favoriser les appariements pour lesquels la correspondance est forte. De cette manière, il est possible d'obtenir rapidement un champ de déplacement dense à partir du champ épars C. Le paramètre σ correspond à l'écart-type de la gaussienne et permet d'interpoler avec un rayon plus ou moins large (et donc d'uniformiser plus ou moins les déplacements) selon l'espace entre les blocs dans l'image de référence. Cette interpolation s'apparente également à une régularisation fluide de la transformation telle que celle introduite dans [Christensen 1996] afin d'éviter une influence à trop grande distance des appariements aberrants.

3.3.3 Rejet des appariements aberrants

Nous avons désormais obtenu un champ dense δT^l à partir de nos appariements de blocs. Les appariements de départ peuvent cependant être faux dans certaines régions, comme par exemple en présence d'une pathologie dans une des deux images ou encore dans les régions d'intensités homogènes. Afin d'éviter de prendre en compte

ces appariements aberrants dans le calcul de la transformation, nous comparons les déplacements originels (les couples (x_v, y_v)) et les déplacements présents dans δT^l après l'interpolation du champ C. De cette comparaison, nous pouvons mesurer la différence moyenne e entre ces deux quantités ainsi que la variance σ_e^2 de cette différence. Ceci est donné par les formules suivantes :

$$e = \frac{1}{N} \sum_v \|C(x_v) - \delta T^l(x_v)\|, \tag{3.10}$$

$$\sigma_e^2 = \frac{1}{N} \sum_v (e - \|C(x_v) - \delta T^l(x_v)\|)^2 \tag{3.11}$$

où N est le nombre de blocs dans l'image. Ainsi, il est possible de définir un critère simple déterminant si un couple (x_v, y_v) est un appariement aberrant par la formule suivante :

$$\|C(x_v) - \delta T^l(x_v)\| > e + \alpha \sigma_e. \tag{3.12}$$

Dans cette équation, tous les appariements pour lesquels la différence entre le champ C et le champ δT^l dépasse trop la moyenne sont supprimés du champ C et considérés comme aberrants. Tous les couples (x_v, y_v) pour lesquels cette condition n'est pas vérifiée sont quant à eux gardés car ayant une norme d'erreur faible. Le paramètre α permet de tolérer de plus grandes déformations lorsque celui-ci est grand et inversement de fortement contraindre les appariements lorsqu'il est petit. Enfin, les couples de points marqués comme étant aberrants sont supprimés du champ C et l'interpolation est effectuée à nouveau. Ceci donne le champ dense de corrections $\delta \tilde{T}^l$ qui sera composé avec T^{l-1}.

3.3.4 Conclusion

Nous avons décrit dans cette section une méthode permettant de rechercher une transformation dense entre les images en se basant sur une méthode iconique locale. Cette méthode présente également l'avantage de pouvoir prendre en compte les appariements aberrants pouvant être générés, grâce à la technique de rejet d'appariements aberrants décrite précédemment. Cette technique, combinée à la robustesse de la méthode d'appariement de blocs pour estimer de grands déplacements, permet potentiellement de pouvoir récupérer de grandes déformations entre les images (comme par exemple dans le cas de deux images CT de la sphère ORL) tout en assurant une robustesse à la transformation. Enfin, cette méthode s'est montrée lors de nos essais très efficace en termes de temps de calcul.

Un point potentiel d'amélioration de cette méthode pourrait être l'utilisation d'un σ variable dans la formule (3.9). En effet, un problème potentiel de cette méthode est le comportement supposé identique en tout point de l'image. Un σ variable permettrait de prendre en compte des variations locales fortes dans certaines régions dont la déformabilité est connue pour être forte. Il serait cependant nécessaire

dans ce cas de garder un critère de rejet d'appariements aberrants repérant ceux-ci y compris dans ces zones de fortes déformations potentielles.

3.4 Recalage localement affine

La méthode de recalage dense par appariement de blocs présentée précédemment présente de nombreux avantages. Cependant, certaines erreurs subsistent parfois localement. Ceci provient de la trop grande liberté de la transformation recherchée et, même si ceux-ci sont beaucoup moins cruciaux, les paramètres de recalage restent importants pour avoir un bon recalage. Diminuer encore la dépendance vis-à-vis de ceux-ci semble donc crucial pour une utilisation clinique simple.

Nous nous intéressons ici à la définition et à l'utilisation d'une transformation la plus contrainte possible afin d'assurer le maximum de robustesse à la méthode en élargissant le bassin de convergence de celle-ci. De nombreuses méthodes ont été proposées dans la littérature, décrites dans la section 2.3.2.1, permettant de recaler les images avec peu de degrés de liberté. Ces méthodes sont cependant souvent complexes et leur utilisation a été limitée pour la plupart à des images 2D.

L'hypothèse principale utilisée dans cette section est le fait que pour des structures locales dans l'image, les déformations inter-patient peuvent être estimées par une simple transformation affine. Cette supposition semble raisonnable dans la mesure où les organes, par exemple le chiasma optique ou encore les yeux, ont toujours une forme équivalente d'un patient à l'autre. De plus, les structures d'intérêt pourront être de tailles différentes, impliquant ainsi une régularisation intrinsèque différente au sein de chaque composante affine.

Nous souhaitons ici prendre une approche similaire à celle utilisée par [Pitiot 2006], tout en prenant en compte des *a priori* sur les structures présentes dans les images. Nous introduisons donc un cadre général ainsi qu'une méthode efficace basée sur des transformations localement affines (ou encore multi-affine). Les régions recalées sont définies manuellement par l'utilisateur. Notre méthode permettra de ne recaler que les régions d'intérêt, en optimisant ensemble des transformations affines définies localement.

La transformation globale est par la suite paramétrée en utilisant ces composantes affines A_i, associées aux régions R_i prédéfinies par l'utilisateur. Cette méthode garantit une transformation finale inversible et cohérente d'un point de vue anatomique, grâce au cadre polyaffine Log-Euclidien [Arsigny 2006a] et à une nouvelle méthode de régularisation spécifique aux composantes affines.

En ne mettant en correspondance que des régions d'intérêt et non la totalité de l'image, notre méthode peut potentiellement rendre plus rapide le recalage non linéaire. Un point intéressant de ce cadre pour notre application sera également l'utilisation de l'atlas. En effet, celui-ci contient déjà des segmentations de structures d'intérêt. Il sera donc possible de définir facilement les régions à recaler sur l'atlas, et de les utiliser pour tout patient à recaler.

Dans le reste de cette section, nous allons présenter la méthode adoptée pour

estimer les composantes affines locales. Par la suite, nous nous intéresserons à la méthode de régularisation, permettant d'éliminer les incohérences entre les régions proches les unes des autres. Enfin, nous présenterons un exemple d'application, pour lequel notre méthode est particulièrement adaptée : le recalage d'images CT du bassin pour la localisation des tissus mous.

3.4.1 Algorithme global

Nous voulons donc recaler l'image flottante F sur l'image de référence R uniquement sur certaines régions R_i prédéfinies par l'utilisateur. Chaque R_i est ensuite associée à une transformation affine A_i. Nous avons choisi, de la même manière que dans la section 3.3, de suivre un processus itératif et un schéma multi-résolution illustré dans l'algorithme 5 pour calculer la transformation sur les différentes régions. Ce cadre est encore une fois proche de celui proposé par [Ourselin 2000] pour le recalage rigide et aussi des méthodes d'ICP pour le recalage de surfaces [Besl 1992, Zhang 1994]. A chaque itération l, nous évaluons des corrections de transformations δA_i, grâce aux appariements obtenus par appariements de blocs, telles que $F \circ T^l$ soit plus proche de R que $F \circ T^{l-1}$. Afin d'assurer une transformation cohérente, une étape de régularisation des transformations affines utilisant le cadre polyaffine Log-Euclidien est incluse à chaque étape de l'estimation. Nous détaillons dans la suite les principales étapes de l'algorithme.

Algorithme 5 Algorithme de recalage localement affine

Création des fonctions de poids $\overline{w}_i(x)$ à partir des R_i.
Initialisation de la transformation : $T^0, A_i^0 \leftarrow \mathrm{Id}$.
pour $p = 1...M$, itérations sur les niveaux de pyramide, **faire**
  pour $l = 1...L$, itérations, **faire**
    Estimation des corrections affines : $\delta A_i \leftarrow \mathrm{recal}(R_i, F \circ T^{l-1})$. Section 3.4.3.
    Régularisation fluide : $\delta \tilde{A}_i \leftarrow \mathrm{regul}(\delta A_i)$. Section 3.4.4.
    Composition des corrections $A_i^l = \tilde{A}_i^{\,l-1} \circ \delta \tilde{A}_i$.
    Régularisation élastique : $\tilde{A}_i^{\,l} \leftarrow \mathrm{regul}(A_i^l)$. Section 3.4.4.
    Calcul de la transformation globale : $T^l \leftarrow M_2(\tilde{A}_i^{\,l})$. Section 3.4.5.
Calcul de la transformation globale finale : $T^{final} \leftarrow M_3(\tilde{A}_i^{\,L})$. Section 3.4.5.

3.4.2 Prétraitements

La première tâche à accomplir afin d'utiliser cet algorithme est de définir les régions R_i que nous souhaitons recaler. Nous avons choisi pour des raisons d'efficacité et de simplicité de définir ces R_i sur l'image de référence. Cette image n'est en effet jamais déformée et les régions peuvent ainsi être définies une fois pour toutes. Dans notre cas, nous souhaitons avoir des zones entières adoptant le même comportement affine. Par exemple, sur la figure 3.4, nous souhaitons avoir une transformation quasiment affine sur chaque œil. Nous avons donc choisi de mettre une région différente

sur chaque œil. Toutes ces régions sont ensuite spécifiées comme des sous-images binaires.

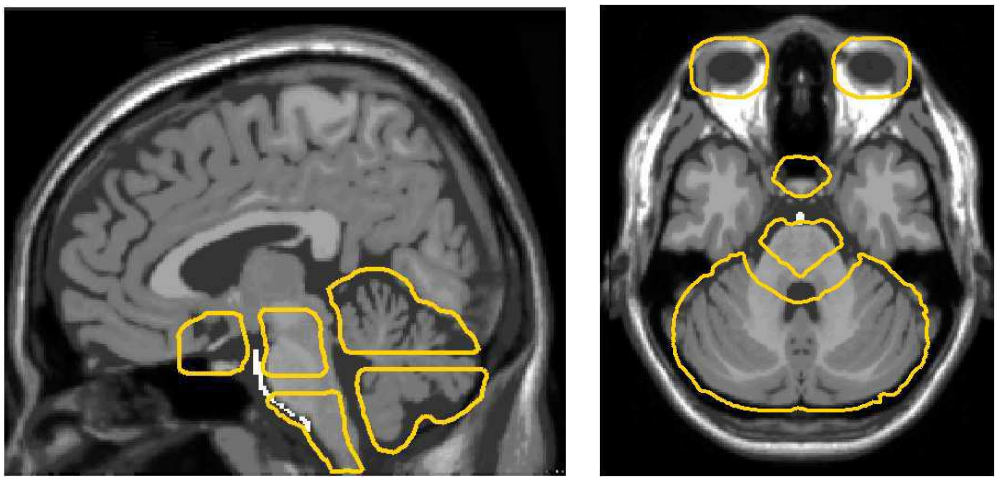


FIG. 3.4 – **Exemple de régions prédéfinies sur le cerveau.** Chaque contour correspond à une région R_i définie par l'utilisateur sur l'atlas. Les régions ici présentes ont été érodées pour l'interpolation en suivant la méthode décrite en section 3.4.2.

Nous devons également éroder les sous-images afin d'assurer une distance minimale entre les régions que nous avons définies, de manière à obtenir une interpolation lisse entre celles-ci. En ajoutant cette étape automatique, l'utilisateur n'aura pas à se préoccuper de cette tâche, simplifiant ainsi la désignation des régions à recaler.

Ce processus est illustré figure 3.5. Les régions binaires peuvent en effet se recouvrir après définition (zone blanche dans (a) sur le schéma figure 3.5). Cependant, nous ne souhaitons pas éroder toute la sous-image. Il serait en effet préférable que son influence spatiale reste aussi proche que possible de celle de la région d'origine. Une méthode permettant de résoudre ce problème a été introduite dans [Pitiot 2006]. Tout d'abord, nous superposons les sous-images dans une seule image (voir (a) dans la figure 3.5).

La séparation s'effectue en deux grandes étapes. Tout d'abord, les parties communes entre les diverses régions sont supprimées puis une érosion permet de s'assurer que les régions sont disjointes. Une carte de distance est par la suite calculée dans le fond de l'image résultante et un algorithme d'amincissement permet d'extraire un squelette du fond (squelette au centre dans (b) et (c)). Nous pouvons ensuite calculer comme précédemment une distance à ce squelette. Il ne reste plus ensuite qu'à supprimer dans les images binaires les voxels dont la distance au squelette est inférieure à un seuil ν (bordures dans (b) et (c)), ceci permettant d'assurer une distance minimale de 2ν entre les régions (régions dans l'image (c) figure 3.5). Grâce à cette méthode, il est possible simplement d'assurer une distance minimale entre les régions tout en modifiant au minimum les régions d'origine spécifiées par l'utilisateur. L'érosion est donc minimale mais elle a également l'avantage d'être symétrique

grâce à l'utilisation du squelette.

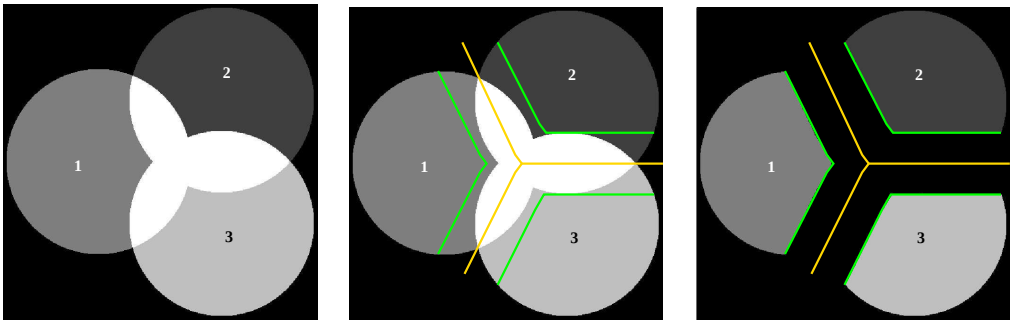
Nous associons ensuite à chaque région une fonction de poids $\overline{w}_i(x)$, qui a pour but de définir l'influence relative de la $i^{\text{ème}}$ composante au point x. Une première solution envisagée a été la convolution des images binaires notamment avec une gaussienne. Cependant, cette opération pénaliserait les petites régions proches de grandes régions. L'influence des transformations définies sur ces petites régions serait en effet diminuée même au sein de leur propre domaine de définition. Afin d'éviter ce problème, nous avons donc choisi d'utiliser une fonction de poids comme une fonction de la distance minimale à la région considérée : $w_i(x) = 1/(1 + \alpha \text{dist}(x, R_i))$ (dans notre algorithme nous avons pris $\alpha = 0.5$ pour assurer une transition plus lisse). Ces poids sont ensuite normalisés sur toute l'image afin d'obtenir les poids réellement utilisés dans l'algorithme : $\overline{w}_i(x) = w_i(x)/\sum_{i=1}^{N} w_i(x)$, qui ne sont plus constants à l'intérieur des R_i.

Finalement, les sous-images binaires ne s'intersectent plus et nous avons calculé les fonctions de poids pour chaque R_i. Les R_i et les $\overline{w}_i$ associés ont l'avantage d'être calculés une fois pour toutes pendant tout le déroulement de l'algorithme. Mieux encore, comme nous le verrons dans le chapitre 4, lorsque des images de patients sont recalées sur un atlas, les R_i et les $\overline{w}_i$ sont calculés sur l'atlas et ne dépendent donc pas des patients.

3.4.3 Estimation des corrections de transformation

A chaque itération l, chaque transformation A_i est mise à jour afin d'obtenir une meilleure correspondance entre les images sur la région R_i. Nous procédons pour cela en deux temps :

- tout d'abord, des appariements sont obtenus entre les images sur chaque région R_i. Pour cela, nous suivons, comme précédemment en section 3.3.2, le cadre proposé par [Ourselin 2000] d'appariement de blocs.



(a) (b) (c)

FIG. 3.5 – **Exemple synthétique d'érosion adaptative des régions prédéfinies.** Processus d'érosion des régions 1, 2 et 3 se superposant au centre : (a) : régions d'origine ; (b) : squelette superposé aux régions et limites d'érosion ; (c) : régions résultantes après érosion (voir texte pour plus de détails).

– par la suite, nous devons combiner les appariements obtenus afin d'obtenir les corrections de transformation δA_i. Cette partie est également très proche du cadre proposé dans [Ourselin 2000] pour estimer une transformation globale rigide ou affine.

Lors de cette dernière étape, un ensemble d'appariements (x_v, y_v) a donc été calculé sur chaque région grâce à l'algorithme d'appariement de blocs (section 3.3.2). Par la suite, les corrections δA_i sont estimées à partir de ces appariements. Nous avons étudié deux méthodes principales afin d'estimer les transformations : une méthode séparée et une méthode couplée.

3.4.3.1 Estimation séparée

Nous présentons tout d'abord une optimisation séparée des composantes affines : chaque région et ses appariements sont considérés séparément. Les appariements (x_v, y_v) avec $x_v \in R_i$ sont donc les seuls à être utilisés pour estimer δA_i. Le système utilisé pour obtenir δA_i est donné par la formule suivante, qui revient à un problème de moindres carrés pondérés (LSW) :

$$\delta A_i = \arg\min_{\delta A} \sum_{v:x_v \in R_i} CC_v \overline{w}_i(x_v) \left\| \delta A.x_v - y_v \right\|^2 . \tag{3.13}$$

Cette estimation de transformation peut être vue comme le terme de similarité (premier terme) présenté dans l'équation (2.17) dans le chapitre 2. Dans la formule ci-dessus, nous avons choisi d'utiliser $CC_v \overline{w}_i(x_v)$ comme paramètre de poids pour chacun des termes du système. Nous considérons en effet qu'un bloc ayant un poids $\overline{w}_i(x_v)$ petit, c'est-à-dire lorsque x_v est proche de la frontière de la région, doit moins influencer la transformation A_i. CC_v est également utilisé afin d'avoir une notion de confiance sur chacun des appariements calculés. Cette méthode a l'avantage d'être rapide car un problème de taille importante est ici divisé en sous problèmes indépendants plus rapides à résoudre.

L'énergie exprimée dans l'équation (3.13) peut être optimisée très efficacement car elle conduit à un système linéaire surcontraint. Nous utilisons pour cette optimisation un estimateur LTSW car de nombreux appariements aberrants peuvent être présents à cause du bruit ou des structures manquantes dans une des images. Ce schéma de minimisation, expliqué dans la section 2.2.1 du chapitre 2, s'est montré plus robuste qu'un simple estimateur LS. Cette méthode permet de réduire de manière importante l'influence des appariements aberrants.

3.4.3.2 Estimation couplée

Dans ce cas, nous choisissons de considérer tous les appariements provenant de tous les R_i en même temps. Nous souhaitons à cette étape estimer des corrections δA_i à composer avec les A_i^{l-1} pour passer de la transformation T^{l-1} à la transformation

T^l. Nous souhaitons donc minimiser l'erreur suivante à l'itération l de l'algorithme :

$$E(T^l) = \sum_j \sum_{v:x_v \in R_j} CC_v \|T^l(x_v) - T^{l-1}(y_v)\|^2. \tag{3.14}$$

Cette équation peut être réécrite en fonction des δA_i d'une manière simple si nous utilisons la méthode M_2 de ré-échantillonnage que nous présenterons en section 3.4.5.2, où $T^l = \sum_i \overline{w}_i A_i$. Nous obtenons la formulation suivante :

$$E(T^l) = \sum_j \sum_{v:x_v \in R_j} CC_v \| \sum_{i=1}^{N} \overline{w}_i(x_v) A_i^{l-1} \circ \delta A_i x_v - \overline{w}_i(y_v) A_i^{l-1} y_v \|^2. \tag{3.15}$$

Dans cette formulation, chaque terme est par ailleurs pondéré par CC_v afin d'avoir une confiance dans chaque appariement.

Ce système se résout également grâce à un estimateur LTSW mais cette fois-ci sur un espace de paramètres bien plus grand ($12N$ si l'on optimise N transformations). Cette méthode a l'avantage de prendre en compte tous les couplages existants entre les régions et de bien prendre en compte les blocs présents dans les régions d'interpolation.

Cependant, cette méthode conduit à un système certes linéaire à résoudre mais bien plus lourd à résoudre que pour la méthode séparée. Par ailleurs, nous avons remarqué dans nos expériences que les résultats obtenus étaient très similaires à ceux obtenus par une optimisation séparée.

Nous avons donc choisi d'utiliser la méthode séparée car elle approxime bien les corrections de transformation et est beaucoup plus rapide à utiliser.

3.4.4 Régularisation

Nous obtenons donc à chaque itération l de l'algorithme un ensemble de corrections de transformation δA_i calculées, par la méthode séparée (section 3.4.3.1), de façon à ce que $F \circ T^l$ soit plus proche de l'image de référence R que $F \circ T^{l-1}$. Cependant, sans aucune régularisation, certaines anomalies, comme de fortes déformations incohérentes avec l'anatomie (voir le cervelet sur la figure 3.7), peuvent apparaître dans les régions d'interpolation entre les R_i. Dans le cas du cervelet présenté, ces anomalies peuvent être dues à l'utilisation d'un nombre de transformations affines trop faible pour pouvoir expliquer totalement la déformation locale, résultant ainsi en des déformations incohérentes entre ces régions.

Afin d'éviter ces problèmes, nous introduisons ici une nouvelle approche de régularisation, spécifique aux transformations affines locales. L'idée est ici d'utiliser la représentation sous la forme d'une matrice 4x4 d'une transformation affine 3D en coordonnées homogènes, présentée dans l'annexe A. Comme décrit dans cette annexe, lorsque la rotation présente dans une matrice de transformation affine A est inférieure à π radians, il est possible de définir le logarithme matriciel de A, de manière simple, en prenant le logarithme principal de la matrice représentant A. Ce

logarithme matriciel est de la forme : $\begin{pmatrix} K & v \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$, où K est une matrice 3x3 (non nécessairement inversible) et v est un vecteur 3D. Inversement, une matrice affine unique est associée à toute matrice B de la forme présentée précédemment via son exponentielle matricielle.

Il est démontré dans [Arsigny 2006a] que prendre le logarithme d'une transformation affine correspond à linéariser le groupe affine autour de l'identité, c'est-à-dire à se ramener à un espace vectoriel, tout en conservant d'excellentes propriétés théoriques (invariance par rapport à l'inversion en particulier). Ceci permet d'utiliser toutes les opérations euclidiennes classiques (c'est-à-dire basées sur les vecteurs) sur les transformations affines en passant par leurs logarithmes.

Les transformations affines peuvent donc être représentées par des vecteurs dans cet espace Log-Euclidien. Ceci permet donc de généraliser directement les techniques classiques de régularisation basées sur des vecteurs. Par exemple, il est possible de définir une énergie Log-Euclidienne dite fluide entre les différentes corrections de transformation affines (ce qui est similaire au second terme de régularisation de l'équation (2.17) présentée dans le chapitre 2) :

$$E_{fl} = \sum_{i=1}^{N} \sum_{j=1}^{N} \bar{p}_{i,j} \| \log(\delta A_i) - \log(\delta A_j) \|^2, \tag{3.16}$$

où $\bar{p}_{i,j}$ est défini comme la mesure symétrique issue de $p_{i,j} = \frac{\sum_{x \in R} \overline{w}_i(x) \overline{w}_j(x)}{\sum_{x \in R} \overline{w}_i(x)}$ par $\bar{p}_{i,j} = \frac{1}{2}(p_{i,j} + p_{j,i})$. $\bar{p}_{i,j}$ prend en compte les influences spatiales relatives des différentes composantes. Les dérivées partielles de cette formule de régularisation permettent d'effectuer en pratique la régularisation et s'écrivent simplement :

$$\frac{\partial E_{fl}}{\partial \log(\delta A_i)} = \sum_{i \neq j} \bar{p}_{i,j} (\log(\delta A_i) - \log(\delta A_j)). \tag{3.17}$$

La régularisation est ensuite effectuée en utilisant une descente de gradient à un pas fixé : $\delta \tilde{A}_i = \delta A_i + dt \frac{\partial E_{fl}}{\partial \log(\delta A_i)}$. Le pas dt est défini pour équilibrer les rôles entre l'étape d'estimation des corrections de transformation et le terme de régularisation : $dt = \lambda \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} \| \log(\delta A_i) \|$. Dans la suite de cette section, $\|.\|$ est défini comme étant la norme de Frobenius : $\|M\|^2 = \text{Trace}(M.M^T)$, cette norme ayant l'avantage d'être invariante par rotation.

De façon similaire, il est possible de définir une énergie dite élastique, similaire au premier terme de régularisation de l'équation (2.17) présentée dans le chapitre 2, en régularisant les transformations A_i^l au lieu des corrections de transformation δA_i dans l'équation (3.16). Nous avons donc défini deux termes de régularisation. Ceux-ci sont pondérés par deux λ différents : $\lambda_{el} \in [0, 1]$ pour la régularisation élastique et $\lambda_{fl} \in [0, 1]$ pour la régularisation fluide.

Afin d'illustrer le comportement de la régularisation, nous avons tout d'abord testé la descente de gradient issue de l'énergie (3.16) sur un exemple synthétique. Dans cet exemple, nous avons placé régulièrement sur une grille 2D 9 régions et défini

aléatoirement les transformations A_i associées. Nous montrons sur la figure 3.6 les grilles de déformation résultant de la descente de gradient, avec un pas dt croissant, sur l'énergie élastique introduite précédemment. Cet exemple démontre bien que la régularisation tend vers une harmonisation des transformations, diminuant de fait les divergences entre les transformations. L'utilisation de ce schéma de régularisation permet également de rendre beaucoup plus lisse la transition dans les régions d'interpolation. Il est intéressant de voir comme les 9 composantes convergent vers l'optimum de l'énergie de régularisation correspondant à la moyenne Log-Euclidienne des transformations affines originales.

Nous avons par la suite effectué un test sur des images réelles (voir figure 3.7). Dans cet exemple, nous avons utilisé une transformation composée de deux régions sur le cervelet. Le premier recalage multi-affine a été effectué sans aucune régularisation ($\lambda_{el} = 0$ et $\lambda_{fl} = 0$), tandis que le second utilise les deux types de régularisation : fluide ($\lambda_{fl} = 0.2$) et élastique ($\lambda_{el} = 0.3$). Cette exemple montre clairement l'importance de la régularisation. Le cervelet n'a effectivement pas la forme à laquelle nous nous serions attendus lorsque la régularisation est absente. Les deux composantes manquent en effet de cohérence entre elles, ceci entraînant un résultat peu ou pas réaliste d'un point de vue anatomique. Les erreurs se propagent aussi sur le reste du cerveau par l'interpolation. Notre technique de régularisation permet donc de résoudre ce problème et d'obtenir des résultats réalistes anatomiquement sur tout le cerveau. De plus, les énergies de régularisation proposées dans cette section ont l'avantage d'être très efficaces à utiliser en pratique.

3.4.5 Assurer une transformation inversible

Nous avons détaillé jusqu'ici une méthode rapide permettant d'obtenir une transformation multi-affine mettant en correspondance les images sur certaines régions prédéfinies. Nous avons cependant ignoré la méthode d'interpolation utilisée pour ré-échantillonner l'image y compris en dehors des régions R_i. Nous détaillons ici comment créer une transformation localement affine sur toute l'image à partir d'un ensemble de N transformations affines A_i définies sur des régions R_i. L'idée principale est d'obtenir une transformation globale conservant les propriétés des transformations affines locales sur leurs régions de définition. Trois méthodes sont détaillées afin d'atteindre cet objectif. Nous détaillerons ensuite les choix qui ont été effectués pour rendre cet algorithme à la fois rapide et assurant une transformation finale inversible.

Toutes les méthodes décrites ici requièrent pour chaque région R_i une transformation affine A_i et une fonction de poids non négative $\overline{w}_i(x)$. Cette fonction $\overline{w}_i$ peut être de différentes formes. Nous avons choisi ici l'inverse d'une fonction distance comme expliqué précédemment. De plus, nous supposons ici que les poids sont normalisés, c'est-à-dire que l'on a $\forall x, \sum_{i=1}^{N} \overline{w}_i(x) = 1$.

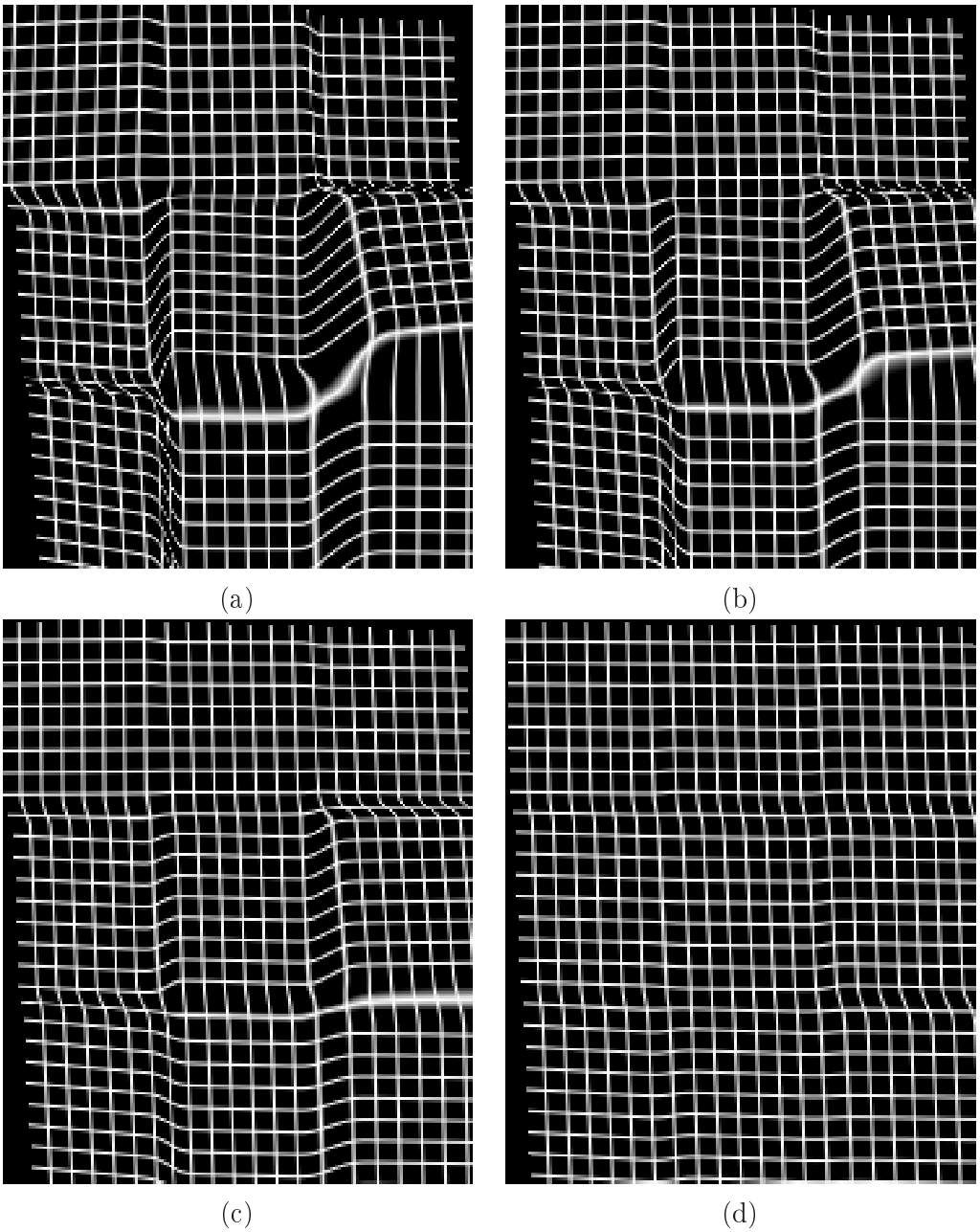


FIG. 3.6 – **Exemple synthétique de régularisation.** Grilles déformées par la transformation (a) : sans régularisation, (b), (c), (d) : avec régularisation et un pas de descente de gradient croissant (voir texte pour plus de détails).

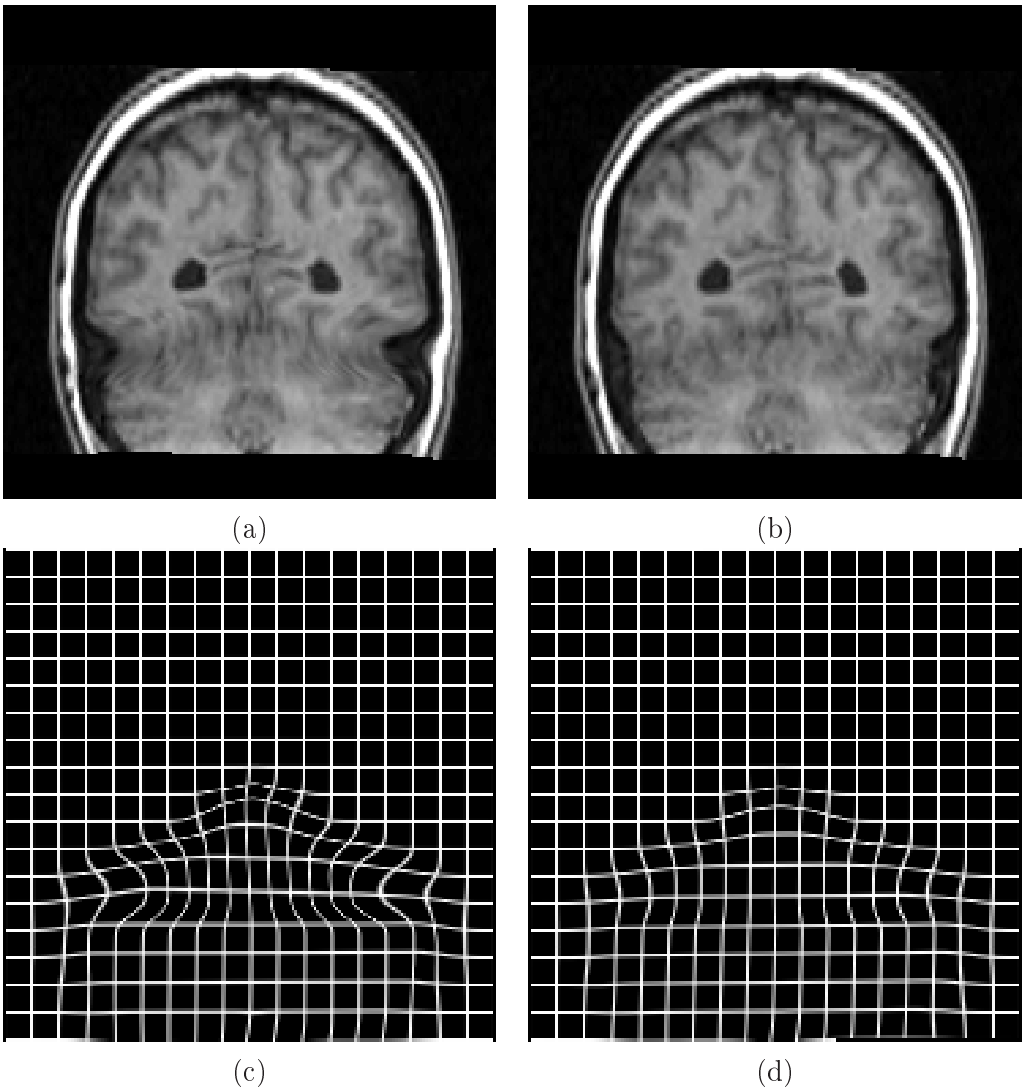


FIG. 3.7 – **Contribution de la régularisation dans le recalage.** (a) : Image du patient recalée sans régularisation ($\lambda_{el} = 0$, $\lambda_{fl} = 0$) et (b) : avec régularisation ($\lambda_{el} = 0.3$, $\lambda_{fl} = 0.2$). (c) et (d) : Grilles déformées correspondant à (a) et (b). Les différences entre les deux transformations affines conduisant à de fortes déformations incohérentes anatomiquement dans l'image de gauche sont supprimées grâce à notre régularisation. (voir texte pour plus de détails).

3.4.5.1 Transformation incorporant des structures rigides

Cette méthode a tout d'abord été proposée par [Little 1997b] puis a également été utilisée dans [Pitiot 2006]. Dans cette approche, des structures rigides sont sélectionnées dans les images ainsi que les transformations linéaires qui leur sont associées. Des points de contrôle sont placés aux bords afin de contraindre le schéma d'interpolation. Ce schéma utilise les fonctions de base multi-quadriques de Hardy ainsi que les poids $\overline{w}_i$ afin d'interpoler entre les régions. Ceci produit une transformation où les composantes affines sont appliquées exactement à l'intérieur des régions R_i prédéfinies tandis que les zones entre elles sont interpolées de manière lisse.

Cette méthode a l'avantage de garder la transformation affine exacte à l'intérieur des R_i. Cependant, l'inversibilité de la transformation finale n'est pas toujours garantie, ce qui peut être d'une grande utilité lorsque le recalage est utilisé pour le contourage des structures. De plus, ce schéma a été utilisé jusqu'ici en 2D et semble complexe à utiliser et optimiser en 3D.

3.4.5.2 Méthode de fusion directe

Dans ce cas, une fois les fonctions de poids définies, la fusion des composantes affines est très simple et a été présentée dans [Sheppard 1968]. La transformation $T = M_2(A_i)$ est tout simplement calculée comme une moyenne pondérée par rapport aux poids $\overline{w}_i(x)$ des déplacements générés à partir de chaque A_i :

$$T(x) = \sum_{i=1}^{N} \overline{w}_i(x) A_i x. \tag{3.18}$$

La transformation obtenue par l'équation (3.18) est lisse. En utilisant comme fonction de poids une distance inverse aux régions R_i comme dans la section 3.4.5.1, il est alors possible d'obtenir des transformations presque affines à l'intérieur des régions R_i. Cependant, comme évoqué dans [Arsigny 2005], la transformation résultante n'est pas inversible en général. Cette méthode n'en reste pas moins simple à implémenter et très efficace à calculer. De plus, l'optimisation des transformations affines en suivant cette méthode est très simple et efficace.

3.4.5.3 Cadre Log-Euclidien polyaffine

Afin de remédier au problème d'inversibilité de la méthode précédente et ainsi assurer une transformation inversible sur l'ensemble de l'image, [Arsigny 2005] a proposé le cadre polyaffine, qui a été amélioré rendu plus rapide grâce à l'utilisation du cadre Log-Euclidien dans [Arsigny 2006a].

Cette méthode, notée $T = M_3(A_i)$, consiste à moyenner des déplacements infinitésimaux générés à partir des transformations A_i et des poids $\overline{w}_i(x)$. La valeur de la transformation au point x est ensuite obtenue en intégrant la trajectoire du

point x entre le temps 0 : $x(0) = x$ et le temps 1 : $x(1) = T(x)$. Ceci conduit à une équation différentielle ordinaire :

$$\dot{x} = \sum_i \overline{w}_i(x) \log(A_i)x. \tag{3.19}$$

Une transformation polyaffine Log-Euclidienne est, par construction, toujours inversible, et son inverse, qui est également une transformation polyaffine Log-Euclidienne, peut être calculé très efficacement. En utilisant cette méthode, l'estimation des transformations affines reste cependant longue en temps de calcul et bien plus complexe qu'avec la méthode précédente.

Enfin, les résultats de l'interpolation sont très proches de la méthode précédente. En effet, [Arsigny 2006a] montre que cette méthode donne des résultats très similaires à la méthode M_2 dans les régions où les singularités sont absentes, tout en les éliminant ailleurs.

3.4.5.4 Choix algorithmiques

Nous souhaitons d'une part obtenir un algorithme rapide, dans lequel les étapes d'échantillonnages intermédiaires (nécessaires au calcul des appariements de blocs) seront rapides. Ceci est en effet souhaitable afin que l'utilisateur final de la segmentation par atlas puisse obtenir le gain de temps le plus grand possible par rapport à une segmentation manuelle. A cette fin, nous avons donc choisi d'utiliser une optimisation séparée des transformations affines locales et la seconde méthode d'interpolation (M_2) est utilisée pour ces réécantillonnages. Elle permet en effet de calculer rapidement une transformation globale et la transformation peut ainsi être optimisée efficacement grâce à l'existence d'une solution analytique, ceci n'étant pas le cas pour la méthode M_3.

La seconde exigence est par ailleurs d'obtenir en sortie de l'algorithme une transformation globale inversible. Cependant, comme évoqué dans la section 3.4.5.2, la transformation obtenue en utilisant la méthode M_2 est lisse mais pas toujours inversible. Ceci ne pose pas de problème pour l'algorithme de recalage car les singularités apparaissent dans les régions d'interpolation en dehors des R_i. Cependant, ceci peut être très utile dans certains cas, notamment pour appliquer la transformation obtenue à l'image de segmentations de l'atlas.

Pour assurer une transformation inversible et lisse sur toute l'image, nous utilisons donc la troisième méthode d'interpolation (polyaffine Log-Euclidien M_3, section 3.4.5.3) afin de construire la transformation finale et de l'inverser. Cette méthode est certes plus lourde mais n'étant utilisée qu'une seule fois à la fin de l'algorithme de recalage, son utilisation ne rallonge pas grandement le temps d'exécution.

3.4.6 Exemple d'application : recalage d'images CT du pelvis

Nous décrivons ici une application, pour laquelle le cadre que nous avons proposé est particulièrement bien adapté : le recalage des os du bassin pour la localisation des

tissus dans l'abdomen. Cette application se situe dans le cadre de la radiothérapie des cancers localisés dans le bassin, notamment celui de la prostate. Le but est ici de développer une méthode automatique afin de localiser certains organes, notamment la vessie, dans la région du bassin. Cependant, les tissus mous ont un contraste faible dans les images CT. Ils peuvent également adopter une forme ainsi qu'une taille et un contraste très variables, selon la présence ou non d'un agent de contraste et de leur remplissage. Il est donc très difficile de déterminer précisément leur position automatiquement.

Nous présentons dans cette application une première étape en vue d'estimer la position de ces tissus mous statistiquement. Nous pouvons en effet estimer la position de chaque vessie par rapport à un ensemble de repères anatomiques pris dans des régions ayant un meilleur contraste dans les images, comme les os. Dans ce but, nous devons tout d'abord amener les images des patients dans un espace commun.

Les repères que nous avons choisi sont un ensemble de points saillants dans les os du pelvis et des jambes. Nous présentons donc ici une étude de faisabilité sur cette étape en utilisant 5 régions (les deux têtes fémorales, le sacrum et les deux tubérosités ischiatiques inférieures). Les régions autour de ces points sont utilisées pour définir les localisations des composantes affines dans notre algorithme.

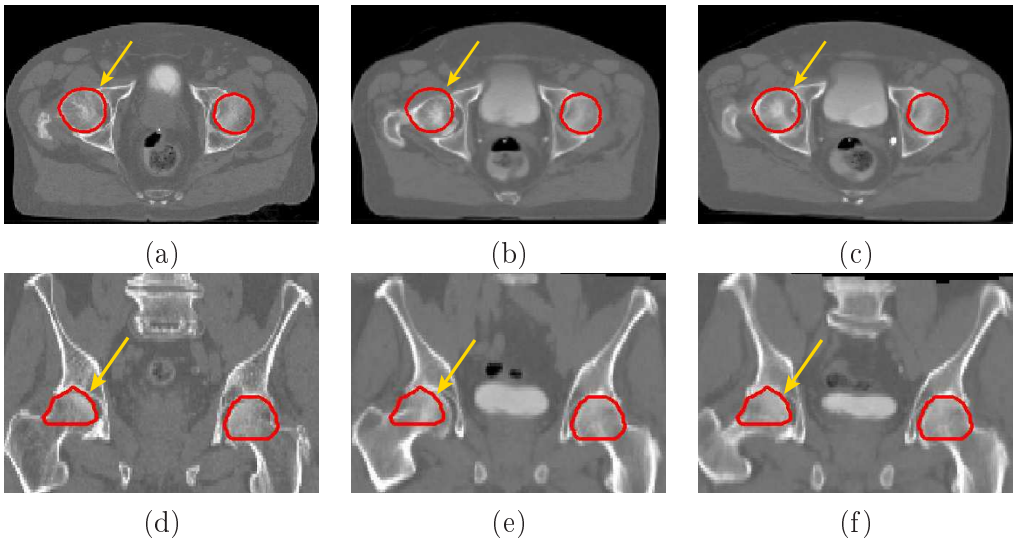


FIG. 3.8 – **Résultat de recalage sur le pelvis avec superposition des contours des têtes fémorales.** Première ligne : coupes axiales. Deuxième ligne : coupes coronales. (a), (d) : Image de référence, (b), (e) : image flottante recalée sur la référence en utilisant une transformation affine globale, (c), (f) : image flottante recalée en utilisant notre algorithme. Notre méthode permet ici d'obtenir un bon positionnement des structures.

Les résultats présentés ici concernent le recalage inter-patient de cinq patients en utilisant ces repères anatomiques. Toutes les images ont été recalées sur une sixième

image qui est prise comme image de référence. Le recalage s'effectue, de la même manière que pour le recalage d'atlas, en deux étapes : une transformation affine globale est calculée en utilisant l'algorithme de [Ourselin 2000] et ensuite notre algorithme est utilisé. Nous comparons qualitativement les résultats d'un des recalages dans la figure 3.8. Une amélioration significative est ici obtenue par rapport à un recalage affine global. La tête fémorale droite est en effet mal placée par la transformation globale, alors qu'elle est bien recalée par notre méthode (flèches sur la figure 3.8). De plus, l'information contenue dans les images en dehors des régions utilisées pour le recalage reste consistante d'un point de vue anatomique.

Nous comparons également les résultats obtenus par notre méthode à ceux obtenus par une méthode de recalage dense (notée DT) [Cachier 2003]. D'un point de vue qualitatif, les résultats sont très similaires. Nous avons donc effectué une comparaison quantitative des résultats basée sur la position des têtes fémorales dans les images. Afin d'obtenir ces informations, nous avons, pour chaque méthode, appliqué la transformation obtenue aux centres des têtes fémorales de l'image référence. Ces positions sont ensuite comparées avec les positions connues des centres des têtes fémorales dans les autres images. Nous montrons dans le tableau 3.1 la distance euclidienne entre les points de repère transformés et les points de repères correspondants dans les images flottantes.

Patient no.	1	2	3	4	5
Tête gauche (AFFI)	6.22	11.40	2.02	4.41	**13.68**
Tête gauche (DT)	4.12	3.10	1.91	2.32	**3.55**
Tête gauche (LAF)	3.00	3.22	0.55	1.82	**2.63**
Tête droite (AFFI)	3.72	0.87	**7.75**	4.59	7.00
Tête droite (DT)	2.55	1.52	**2.16**	1.28	3.95
Tête droite (LAF)	1.34	1.38	**1.14**	0.79	2.93

TAB. 3.1 – **Résultats quantitatifs de recalage sur les têtes fémorales.** Distances en millimètres entre les centres attendus des têtes fémorales et ceux obtenus par le recalage (affine : AFFI ; localement affine : LAF ; transformation dense : DT). Ces chiffres montrent la capacité de notre méthode à récupérer les grandes déformations de manière similaire ou meilleure qu'avec une transformation dense (voir texte).

Nous pouvons voir dans ce tableau que les résultats obtenus par notre méthode sont équivalents ou meilleurs que ceux obtenus par un recalage élastique basé sur une transformation dense (DT). Les chiffres en gras dans ce tableau correspondent aux plus grandes erreurs récupérées par rapport à une transformation affine globale. Notre algorithme est capable sur ces deux cas de mieux récupérer des erreurs relativement grandes sur le positionnement des têtes fémorales. Nous obtenons sur d'autres patients également des différences importantes entre les méthodes non linéaires. Ceci est dû aux grandes déformations dans les tissus mous proches des os.

Ces déformations se propagent en effet au reste de l'image par la régularisation élastique lorsqu'une transformation dense est recherchée, impliquant de moins bons résultats. Le temps de calcul de notre algorithme est aussi bien plus faible (3 minutes contre 10 minutes). De plus, notre but est de placer les patients dans un référentiel commun tout en déformant le moins possible les tissus mous. Notre méthode permet cela en effectuant le recalage sur des régions prédéfinies et en assurant un résultat consistant sur toute l'image. Cette méthode est donc bien mieux adaptée à ce type d'application qu'une solution recherchant une transformation dense qui a pour but de recaler toute l'image.

3.5 Conclusion

Les travaux de ma thèse ont donc conduit à l'étude de trois méthodes principales afin de mieux contrôler les transformations recherchées dans le cadre du recalage. Ces méthodes permettent de réduire la dépendance vis-à-vis des paramètres du recalage en prenant le problème à trois niveaux différents :

- la méthode d'apprentissage de la déformabilité permet de réduire la dépendance aux paramètres de régularisation en introduisant une régularisation inhomogène apprise à partir d'une base de patients.
- la seconde méthode permet quant à elle de réduire la dépendance aux appariements aberrants pouvant provenir du bruit dans les images ou des structures absentes ou trop différentes dans l'une des deux images.
- enfin, la transformation elle-même est plus contrainte dans le cadre du recalage multi-affine introduit dans la dernière section.

Cette dernière méthode peut par ailleurs se révéler complémentaire aux méthodes présentées de recalage dense. En effet, il est tout à fait envisageable de l'utiliser pour récupérer les grandes déformations de manière robuste puis d'utiliser une méthode de recalage dense plus contrainte afin de récupérer les petites déformations tout en obtenant une déformation régulière. Nous testerons cette approche hiérarchique pour la construction d'un atlas ORL dans le chapitre 7.

Chapitre 4

Segmentation des organes à risque du cerveau

Sommaire

4.1 Introduction **73**
4.2 Méthodes d'évaluation **74**
4.2.1 Méthodes quantitatives : état de l'art 75
4.2.2 Méthode de validation utilisée : Staple 76
4.3 Résultats **80**
4.3.1 Comparaison de méthodes existantes : Runa et RBF 82
4.3.2 Effet de l'introduction de statistiques dans le recalage 86
4.3.3 Comparaison Runa, Baloo, multi-affine 91
4.3.4 Résultats obtenus en conditions cliniques 98
4.4 Conclusion **100**

Publications reliées Ce chapitre a donné lieu à de nombreuses publications en co-auteur dans le cadre du projet européen MAESTRO. La validation semi-quantitative, section 4.3.4, a en effet été présentée dans des conférences nationales et internationales ASTRO'06 [Isambert 2006a], SFPM'06 [Isambert 2006b] et ESTRO'05 [Isambert 2005].

4.1 Introduction

Nous avons présenté dans les chapitres précédents plusieurs méthodes de recalage afin d'effectuer la segmentation des structures critiques d'un patient grâce à un atlas. Nous avons tout d'abord exploré dans le chapitre 2 les différentes classes de méthodes non linéaire existantes. Nous nous sommes intéressés plus particulièrement à deux méthodes (Runa et RBF) utilisant respectivement une transformation dense et une transformation paramétrique afin d'effectuer le recalage des images. Par la suite, nous avons présenté dans le chapitre 3 plusieurs moyens de rendre ces méthodes moins dépendantes des paramètres soit en contrôlant la régularisation (section 3.2), soit en éliminant les appariements aberrants dûs aux régions uniformes ou comprenant une tumeur (section 3.3), ou enfin en utilisant une transformation plus contrainte permettant de prendre en compte un *a priori* sur les structures anatomiques dans les images (section 3.4).

Le premier problème médical auquel nous nous sommes intéressés dans cette thèse, comme évoqué dans le chapitre 1, concerne la segmentation de structures à risque pour la planification de la radiothérapie de tumeurs du cerveau. Dans ce cadre, nous utilisons la procédure de segmentation par un atlas (composé de la segmentation des structures associée à une image IRM) évoquée dans la section 1.2.3 du chapitre 1, c'est-à-dire effectuer un premier recalage affine global entre le patient et l'IRM de l'atlas afin de les amener dans le même référentiel puis raffiner localement le résultat par le biais d'une transformation non linéaire. Par la suite, cette série de transformations est appliquée aux segmentations de l'atlas afin d'obtenir les segmentations sur le patient.

Nous souhaitons ici comparer les différentes méthodes présentées dans les chapitres précédents afin de sélectionner la méthode la plus adaptée à ce problème spécifique qu'est la segmentation par atlas d'un cerveau pathologique. Pour cela, nous étudierons tout d'abord les différentes méthodes d'évaluation (qualitatives et quantitatives) possibles. Enfin, nous nous concentrerons sur la comparaison des différentes méthodes, notamment quantitativement par rapport aux segmentations manuelles de plusieurs experts sur le tronc cérébral de plusieurs patients.

4.2 Méthodes d'évaluation

Notre problème dans ce chapitre se concentre donc sur l'évaluation des segmentations obtenues par le recalage d'un atlas en utilisant les méthodes décrites dans les chapitres précédents. Les méthodes d'évaluation se divisent classiquement en deux grandes classes :

- la première, appelée qualitative, est la plus simple et se base sur un observateur humain. Il s'agit pour le médecin d'évaluer de manière visuelle la qualité du résultat. Sans aucun protocole fixé, cette méthode d'évaluation d'un recalage est cependant discutable car très dépendante de l'utilisateur et donc peu ou pas reproductible. Des méthodes couramment utilisées par les médecins font donc appel à une échelle de notation permettant selon des critères plus précis d'effectuer une validation de la segmentation. Cette technique a été par exemple utilisée dans [Isambert 2005, Isambert 2006b, Isambert 2006a] afin de valider la segmentation par atlas. Ces méthodes restent cependant difficilement reproductibles.
- nous nous sommes donc intéressés à une deuxième classe de méthodes permettant de calculer quantitativement et de manière reproductible la qualité d'une segmentation.

Dans notre application, nous avons à notre disposition des segmentations manuelles effectuées par différents experts. Notre but est donc ici de trouver des mesures et une méthode permettant de comparer dans un cadre commun les segmentations obtenues grâce aux différentes méthodes de recalage introduites dans les chapitres 2 et 3 avec les différentes segmentations d'experts.

4.2.1 Méthodes quantitatives : état de l'art

De nombreuses mesures existent dans la littérature permettant de déterminer la qualité d'une segmentation vis-à-vis d'une ou plusieurs segmentations de référence. Parmi elles, deux types principaux de mesure se distinguent :

- les mesures se basant sur les voxels comme les mesures de recouvrement entre une zone S_A et une référence S_R (mesure JSC [Jaccard 1912, Zou 2004a, Zou 2004b], équation (4.1), ou mesure DSC proposée par [Dice 1945], équation (4.2)), le coefficient de corrélation ou bien plus simplement les mesures de volume,

$$JSC = \frac{card(S_A \cap S_R)}{card(S_A \cup S_R)} \tag{4.1}$$

$$DSC = 2\,\frac{card(S_A \cap S_R)}{card(S_A) + card(S_R)} \tag{4.2}$$

- les mesures se basant sur les contours ou les surfaces issues des zones segmentées comme la distance de Hausdorff [Huttenlocher 1993] ou la distance moyenne entre deux surfaces [Chalana 1997].

Toutes ces mesures sont décrites plus en détail dans [Gerig 2001, Zijdenbos 1994]. Chaque classe de mesures a ses avantages et ses inconvénients. Les mesures se basant sur les voxels seront en effet très sensibles et difficilement exploitables si l'on souhaite effectuer les mesures sur de petites segmentations telles que l'hypophyse par exemple. A l'inverse, les mesures basées sur les contours ou surfaces des segmentations seront plus adaptées aux petites segmentations. Cependant, ces mesures sont beaucoup plus sensibles à la présence d'anomalies perturbant les contours ou surfaces obtenues (notamment la distance de Hausdorff).

Dans notre cas précis, nous avons à notre disposition plusieurs segmentations de la même structure effectuées par différents experts. Le calcul de ces mesures pour toutes les combinaisons expert-expert et automatique-expert peut donc se révéler fastidieux. De plus, une seule mesure permet de donner une idée de la qualité de la segmentation mais ne suffit pas à caractériser toutes les erreurs commises par la segmentation automatique. En effet, il est intéressant de savoir si la segmentation obtenue automatiquement correspond plutôt à une sur-segmentation ou à une sous-segmentation.

Afin de pallier à ces problèmes, des méthodes ont été développées dans la littérature par [Warfield 2004, Rohlfing 2003]. Celles-ci proposent d'utiliser un algorithme EM afin d'utiliser toutes les segmentations disponibles pour produire en parallèle la segmentation la plus probable et évaluer la segmentation automatique. Ces méthodes présentent également une extension à la validation sur plusieurs structures en même temps. Les mesures de qualité présentées dans ces articles restent, comme les autres mesures basées sur les voxels, très sensibles lorsque le volume de la segmentation est faible. Cependant, dans notre cas, les structures segmentées sont toujours suffisamment grandes pour que les mesures basées sur les voxels aient un sens. Nous avons donc choisi d'utiliser préférentiellement ces méthodes.

4.2.2 Méthode de validation utilisée : STAPLE

Afin d'évaluer nos différentes segmentations automatiques par rapport à plusieurs segmentations manuelles, nous avons donc choisi d'utiliser une méthode permettant d'obtenir une segmentation moyenne la plus probable. Cette méthode, présentée dans [Warfield 2004], permet de déterminer conjointement une segmentation moyenne et les paramètres de qualité de chaque expert, grâce à l'utilisation d'un algorithme de type Expectation-Maximization (EM). Cet algorithme et son implémentation sont décrits en détail dans [Warfield 2004] et dans l'annexe B. Nous nous attacherons ici aux points principaux de l'algorithme mono-label nous intéressant afin de valider les différentes méthodes de segmentation automatique. La méthode appliquée pour des segmentations multi-labels, décrite dans l'annexe B sera utilisée dans le chapitre 7 pour une autre application.

Nous nous intéresserons tout d'abord aux mesures utilisées pour évaluer la qualité des segmentations faites par les experts et par les différents algorithmes automatiques. Par la suite, nous évoquerons l'algorithme EM utilisé pour calculer la segmentation moyenne et les paramètres de qualité de chaque expert. Enfin, nous aborderons la manière dont nous avons utilisé cet algorithme afin d'évaluer les segmentations automatiques produites par nos différentes méthodes.

4.2.2.1 Mesures de qualité

Comme évoqué précédemment, nous avons choisi d'utiliser des mesures de qualité de la segmentation basées sur les voxels plutôt que sur les surfaces. Warfield et al. utilisent deux mesures très répandues dans le domaine médical pour comparer différentes segmentations mais aussi par exemple pour valider l'efficacité d'un test pharmaceutique : la sensibilité et la spécificité. Ces deux mesures sont utilisées ici pour qualifier une segmentation binaire S_A par rapport à une segmentation binaire de référence S_R. Quatre notions sont utilisées afin de quantifier la qualité du recalage et sont illustrées dans la figure 4.1 :

- Vrais Positifs (VP) : Voxels marqués dans la segmentation S_A et présents également dans la segmentation S_R : $VP = S_A \cap S_R$,
- Vrais Négatifs (VN) : Voxels non marqués dans la segmentation S_A et absents également dans la segmentation S_R : $VN = R \setminus \{S_A \cup S_R\}$, où R correspond à l'ensemble de l'image,
- Faux Positifs (FP) : Voxels marqués dans la segmentation S_A et non marqués dans la segmentation S_R : $FP = S_A \setminus \{S_A \cap S_R\}$,
- Faux Négatifs (FN) : Voxels non marqués dans la segmentation S_A et marqués dans la segmentation S_R : $FN = S_R \setminus \{S_A \cap S_R\}$.

Le nombre de vrais positifs et vrais négatifs est à maximiser pour être le plus proche de la segmentation réelle. Inversement, le nombre de FP et FN est à minimiser. En effet, un voxel FP correspond à une sur-segmentation. Dans le cadre de la segmentation de structures à risque pour la planification d'une radiothérapie, la présence de FP peut empêcher de délivrer une dose suffisante sur une tumeur proche de la structure à risque considérée. A l'inverse, un voxel FN correspond à

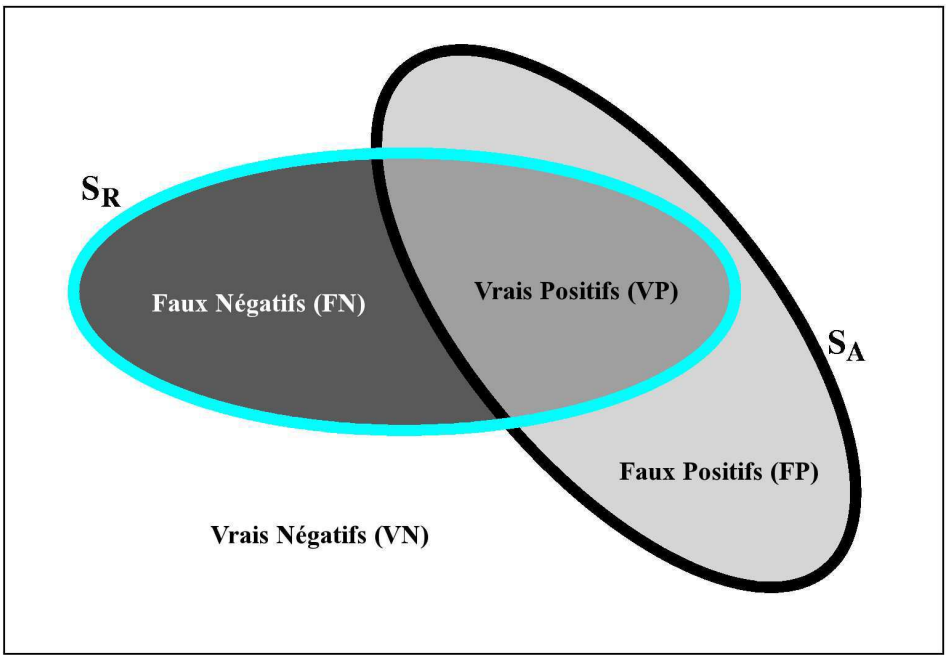


FIG. 4.1 – Schéma représentant les différentes catégories de voxels (Vrais Positifs, Faux Positifs, Vrais Négatifs et Faux Négatifs) : contour bleu : segmentation de référence S_R ; contour noir : segmentation automatique S_A.

une sous-segmentation et peut engendrer une trop forte irradiation d'une structure à risque proche de la tumeur. Les deux mesures utilisées dans l'algorithme STAPLE cherchent donc à quantifier ces deux derniers types de voxel : la sensibilité quantifie les faux négatifs tandis que la spécificité quantifie les faux positifs. Ces deux mesures s'expriment de la façon suivante dans le cas d'une segmentation binaire :

$$\textit{Sensibilité} = \frac{card(VP)}{card(VP) + card(FN)} = \frac{card(S_A \cap S_R)}{card(S_R)}, \tag{4.3}$$

$$\textit{Spécificité} = \frac{card(VN)}{card(VN) + card(FP)} = \frac{card(R \setminus \{S_A \cup S_R\})}{card(R \setminus S_R)}. \tag{4.4}$$

La sensibilité peut s'interpréter comme une mesure interne à la segmentation. En effet, cette mesure est d'autant plus proche de 1 que le nombre de voxels en commun entre les deux zones comparées est grand. La spécificité peut quant à elle s'interpréter comme une mesure externe à la segmentation, étant d'autant plus proche de 1 que le nombre de voxels en commun dans le fond des deux régions (dépendance à R dans l'équation (4.4)) comparées est grand. Cette dépendance à la taille de l'image R est un problème crucial à résoudre afin de pouvoir utiliser la spécificité comme mesure de qualité. Nous verrons dans la section 4.2.2.3 de quelle façon ce problème a été abordé afin d'utiliser STAPLE comme outil de validation.

Ainsi, ces deux mesures complémentaires permettent de déterminer la qualité d'une segmentation binaire par rapport à une autre segmentation binaire. De plus, il est nécessaire et suffisant que ces deux mesures valent 1 pour que les deux segmentations comparées soient identiques. Ces mesures décrivent complètement la qualité d'une segmentation et sont utilisées dans l'algorithme EM.

4.2.2.2 Algorithme EM

La méthode STAPLE est basée sur l'utilisation d'un algorithme EM, aussi utilisé en imagerie médicale pour la segmentation automatique de tissus dans les IRM [Dempster 1977, Leemput 1999]. Cet algorithme alterne deux étapes (Estimation et Maximisation) afin de rechercher d'une part une ou plusieurs variables cachées et d'autre part les paramètres recherchés. Afin de valider nos segmentations automatiques, nous nous intéressons ici uniquement à l'implémentation mono-label de l'algorithme STAPLE, dont la démonstration complète peut être trouvée dans l'annexe B. Dans notre cas précis, les deux étapes alternées auront pour but d'estimer à la fois :

- la segmentation "vraie" probabiliste obtenue à partir des segmentations binaires réalisées par les experts, donnant pour chaque voxel la probabilité que celui-ci appartienne à la segmentation "vraie",
- les paramètres de qualité (sensibilité et spécificité) de chaque expert associés à chaque segmentation binaire.

Dans l'algorithme proposé par Warfield et al., la segmentation la plus probable $\mathbf{T}$ est supposée cachée, (p_j, q_j) sont les paramètres de sensibilité et de spécificité décrivant chaque expert. Les décisions des experts sont binaires et $d_{ij} = 1$ signifie que le voxel i a été marqué comme appartenant à la segmentation par l'expert j. Comme évoqué précédemment, la qualité de la segmentation d'un expert j peut être connue uniquement à partir de ses deux paramètres p_j et q_j. Une probabilité *a priori* $\pi \triangleq g(T_i = 1)$ que le voxel i appartienne à la segmentation vraie, indépendamment de sa position spatiale, est également connue. Elle est obtenue par l'équation suivante :

$$\pi = \frac{1}{KN} \sum_{i=1}^{N} \sum_{j=0}^{K-1} \delta(d_{ij}, 1) \tag{4.5}$$

où $\delta(d_{ij}, 1)$ correspond au delta de Kronecker, prenant la valeur 1 lorsque d_{ij} vaut 1 et 0 autrement.

Etape d'Estimation Dans cette étape, à l'itération $t+1$, le but est d'estimer la segmentation cachée courante en fonction des paramètres courants des experts $\boldsymbol{\theta}^t = \{p_0^t, ..., p_{K-1}^t, q_0^t, ..., q_{K-1}^t\}$ et des décisions de segmentation d_{ij}. Afin de simplifier les notations, α_i et β_i sont définis de la manière suivante :

$$\alpha_i = \prod_{j:d_{ij}=1} p_j^t \prod_{j:d_{ij}=0} (1-p_j^t) \tag{4.6}$$

$$\beta_i = \prod_{j:d_{ij}=0} q_j^t \prod_{j:d_{ij}=1} (1-q_j^t) \tag{4.7}$$

où $j : d_{ij} = 1$ désigne les valeurs de j pour lesquelles l'expert j a désigné le voxel i comme appartenant à la segmentation. On peut alors démontrer (voir annexe B) que la probabilité W_i^{t+1} qu'un voxel i appartienne à la segmentation cachée $\mathbf{T}$, connaissant les paramètres des experts $\boldsymbol{\theta}^t$ et leurs décisions d_{ij}, s'exprime comme une fonction simple de ces α_i et β_i :

$$W_i^{t+1} = \frac{\pi\alpha_i}{\pi\alpha_i + (1-\pi)\beta_i} \tag{4.8}$$

Etape de Maximisation Connaissant désormais les probabilités W_i^{t+1} d'appartenance ou non du voxel i à la segmentation cachée $\mathbf{T}$, l'étape de maximisation consiste désormais à trouver les paramètres des experts $\boldsymbol{\theta}^{t+1}$. Là encore, une formule simple pour les paramètres des experts permet de maximiser cette fonction :

$$p_j^{t+1} = \frac{\sum_{i:d_{ij}=1} W_i^{t+1}}{\sum_i W_i^{t+1}} \tag{4.9}$$

$$q_j^{t+1} = \frac{\sum_{i:d_{ij}=0} (1-W_i^{t+1})}{\sum_i (1-W_i^{t+1})} \tag{4.10}$$

Nous pouvons constater que ces formules correspondent à une expression généralisée aux segmentations probabilistes des formules de la sensibilité et de la spécificité. En effet, si l'on considère le cas spécifique où $W_i^{t+1} \in \{0,1\}$ pour tous les voxels de l'image, on peut vérifier que ces deux équations se ramènent aux équations (4.3) et (4.4).

4.2.2.3 Utilisation pratique

Nous avons décrit précédemment la méthode présentée par Warfield et al. afin de pouvoir valider une segmentation automatique vis-à-vis de plusieurs segmentations manuelles effectuées par des experts. Cette méthode est très intéressante en ce sens qu'elle permet d'estimer une segmentation vraie et les paramètres des experts dans le même temps.

Nous avons choisi d'un point de vue pratique de nous écarter sur certains points de détails de l'algorithme initial proposé dans [Warfield 2004]. Tout d'abord, Warfield et al. suggèrent dans leur article de considérer la segmentation automatique comme un expert et donc de l'inclure dans l'algorithme EM afin d'obtenir ses paramètres de sensibilité et de spécificité directement. Cependant, dans certains cas,

l'introduction d'une segmentation parmi un faible nombre de segmentations d'experts peut biaiser la segmentation probabiliste obtenue et donc les paramètres de qualité calculés pour la segmentation automatique. De plus, dans les comparaisons que nous présenterons section 4.3, il serait nécessaire d'introduire dans l'algorithme plusieurs segmentations automatiques, risquant de mettre en minorité les segmentations manuelles.

Nous avons donc choisi d'utiliser la sensibilité et la spécificité comme mesures de comparaison mais en utilisant une méthode légèrement différente de celle proposée dans l'article. Ainsi, dans un premier temps, les experts sont utilisés seuls afin de calculer la segmentation la plus probable et les paramètres de qualité de chaque segmentation manuelle. Puis, dans un second temps, nous calculons à partir de la segmentation probabiliste finale et des équations (4.9) et (4.10) les sensibilités et spécificités *a posteriori* de la segmentation automatique.

En observant le schéma 4.1 et la formulation de la spécificité (4.4), nous avons également pu constater que la spécificité sera toujours très proche de 1 et aura donc une variation très faible comparée à celle de la sensibilité si l'image entière est utilisée dans l'algorithme. En effet, la taille de la zone segmentée étant très souvent très petite par rapport au nombre total de voxels dans l'image R, la majorité des voxels seront des vrais négatifs. De ce fait, les voxels de $R \setminus \{S_A \cup S_R\}$ seront largement majoritaires devant les faux positifs et conformément à la formule (4.4), la spécificité variera très peu si seulement quelques faux positifs disparaissent.

Afin de pallier à ce problème, l'algorithme a été modifié de manière à réduire le volume de $R \setminus \{S_A \cup S_R\}$. Nous avons en effet choisi de n'utiliser qu'une dilatation de l'union des segmentations des experts et des segmentations automatiques comme région R afin de limiter le nombre de vrais négatifs dans le calcul de la spécificité. Ce masque est ensuite utilisé pour tous les calculs afin d'être toujours en mesure de comparer les résultats obtenus.

4.3 Résultats

Nous utilisons dans cette section deux bases d'images acquises chacune dans un centre différent. La première nous a été fournie par Pierre-Yves Bondiau du Centre Antoine Lacassagne (CAL) à Nice. Cette base regroupe des images IRM pondérées T1 (temps d'écho 1.7 ms, temps de répétition 8.1 ms) non injectées et injectées et T2 (temps d'écho 98.9 ms, temps de répétition 5000 ms) de patients comportant des tumeurs cérébrales à différents grades (voir chapitre 1) et différentes positions. Ces images correspondent à 110 patients et pour certains de ces patients nous disposons d'images à plusieurs instants. Toutes ces IRM ont été acquises en suivant le même protocole, dont une épaisseur de coupes de 2 mm, ceci garantissant des intensités similaires pour les différents tissus du cerveau entre les patients. Dans cette base d'images, nous disposons en plus de certains patients pour lesquels le tronc cérébral a été segmenté par des experts. Nous avons à notre disposition actuellement six patients pour lesquels sept experts ont segmenté cette structure.

La seconde base d'images est plus récente et comporte une vingtaine de patients acquis à l'Institut Gustave Roussy (IGR) à Villejuif. Nous disposons pour ces données d'images CT et IRM T1 injectées de patients comportant également des tumeurs cérébrales à différents grades et positions. De plus, les temps d'acquisition étant limités en routine clinique, les images IRM ont des épaisseurs de coupes plus larges (3 mm).

La base d'images du CAL peut être très intéressante afin d'évaluer quantitativement les résultats des différentes méthodes. Ceci peut être fait en utilisant, sur les segmentations manuelles des six patients, l'algorithme STAPLE et l'implémentation spécifique que nous en avons fait, présentée dans la section précédente. De plus, nous avons évalué qualitativement les résultats sur d'autres patients de cette base. Nous ne montrerons dans la suite de cette section que quelques exemples représentatifs (chaque comparaison présentant tout de même des patients différents) des résultats obtenus afin de ne pas surcharger le manuscrit.

La seconde base d'images est par ailleurs très intéressante car se rapprochant beaucoup plus des conditions cliniques. En effet, très souvent, l'IRM T1 injectée est la seule à être acquise, afin de gagner du temps sur l'acquisition des images. Ceci pourra poser problème car cette modalité révèle certaines structures comme les vaisseaux qui ne sont pas représentées dans l'atlas, celui-ci étant de modalité T1. De plus, toujours du fait des temps d'acquisition limités en routine clinique, les images ont des épaisseurs de coupes plus fortes (3 mm contre 2 mm pour la base du CAL), ceci rendant encore plus difficile la segmentation des petites structures comme le chiasma optique ou les nerfs optiques.

Nous avons utilisé ces deux bases d'images afin d'évaluer toutes nos méthodes. Nous avons choisi d'évaluer les méthodes séparément par couples et en discriminant au fur et à mesure les méthodes moins adaptées à notre problème. En effet, évaluer toutes ces méthodes ensemble aurait été fastidieux et difficile à suivre pour le lecteur. Pour chaque comparaison, nous avons par ailleurs voulu comparer à la fois visuellement et quantitativement les résultats afin d'avoir la meilleure idée possible de leur qualité.

Nous avons donc choisi de comparer les méthodes selon le plan suivant :

- les méthodes existantes (Runa et RBF) sont tout d'abord comparées entre elles (section 4.3.1),
- par la suite, nous évaluons l'influence de la méthode d'introduction de statistiques dans le recalage dense de Runa (section 4.3.2),
- enfin, les méthodes Baloo (recalage dense par appariement de blocs présenté section 3.3) et multi-affine seront comparées (section 4.3.3) par rapport à une méthode de référence de recalage dense : Runa.

4.3.1 Comparaison de méthodes existantes : Runa et RBF

4.3.1.1 Comparaison qualitative

Nous avons tout d'abord voulu comparer des méthodes denses et paramétriques existantes afin d'évaluer leur adéquation avec notre problème de segmentation par atlas. Nous avons pour cela choisi de comparer les méthodes décrites dans le chapitre 2, sections 2.3.2.1 et 2.3.2.2. Nous avons dans un premier temps testé ces méthodes qualitativement sur les images de la base du CAL. Pour cela, nous avons effectué la chaîne de recalages évoquée au début de cette thèse dans la section 1.2.3. Puis nous avons appliqué cette série de transformations à l'image des structures de l'atlas afin d'obtenir les contours des structures sur l'image du patient.

Nous présentons dans la figure 4.2 un résultat qualitatif de segmentation sur l'un des patients de la base du CAL. Dans cette figure est également présente la visualisation de la transformation appliquée à une grille régulière. Dans toutes les expériences de cette sous-section, nous avons utilisé les mêmes paramètres pour chaque méthode ($\beta = 1.0$ et $\gamma = 0.1$ pour les poids de régularisation fluide et élastique dans Runa, voir équation (2.22) ; et 4 niveaux de rayons de RBF variant régulièrement de 83 mm à 35 mm, paramètre s dans l'équation (2.14)).

Nous nous sommes concentrés dans cette étude sur des structures à risque principales comme le tronc cérébral, le cervelet, les yeux, le chiasma optique et les nerfs optiques ainsi que sur les noyaux gris centraux. Nous pouvons tout d'abord constater dans cette figure que les deux méthodes obtiennent des résultats intéressants. Les structures sont en effet globalement bien segmentées. Une exception est cependant notable dans le cas des nerfs optiques. Ceux-ci ne sont pas correctement segmentés quelle que soit la méthode utilisée. Nous nous intéresserons plus en détail à ce problème dans le chapitre 5.

Par ailleurs, nous pouvons constater certains problèmes pour chacune de ces méthodes. Tout d'abord, la méthode Runa donne une transformation très bruitée (voir image (f)). Ceci résulte dans des contours également bruités, comme cela peut être vu notamment sur les contours des yeux (images (b) et (d)), leur donnant une forme différente de celle à laquelle un médecin aurait pu s'attendre. Les contours du cervelet et des noyaux caudés sont également bruités en utilisant cette méthode (image (d)).

A l'inverse, grâce à l'utilisation d'une transformation plus contrainte, la transformation obtenue par l'algorithme RBF est beaucoup plus lisse (image (e)), ceci permettant d'obtenir des contours plus lisses. Cependant, la régularisation présente dans cette méthode (induite par l'utilisation des RBF) ne permet pas de s'affranchir des erreurs dues au bruit dans les images (notamment au niveau des yeux) et à certaines différences d'anatomie ou structures non représentées dans l'atlas. Ainsi, nous pouvons constater certains problèmes notamment au niveau des yeux, ceux-ci n'étant pas aussi bien placés qu'en utilisant une méthode basée sur une transformation dense comme Runa. Les contours des noyaux caudés semblent également meilleurs en utilisant la méthode dense, comme ceci peut être constaté sur les images (c) et (d).

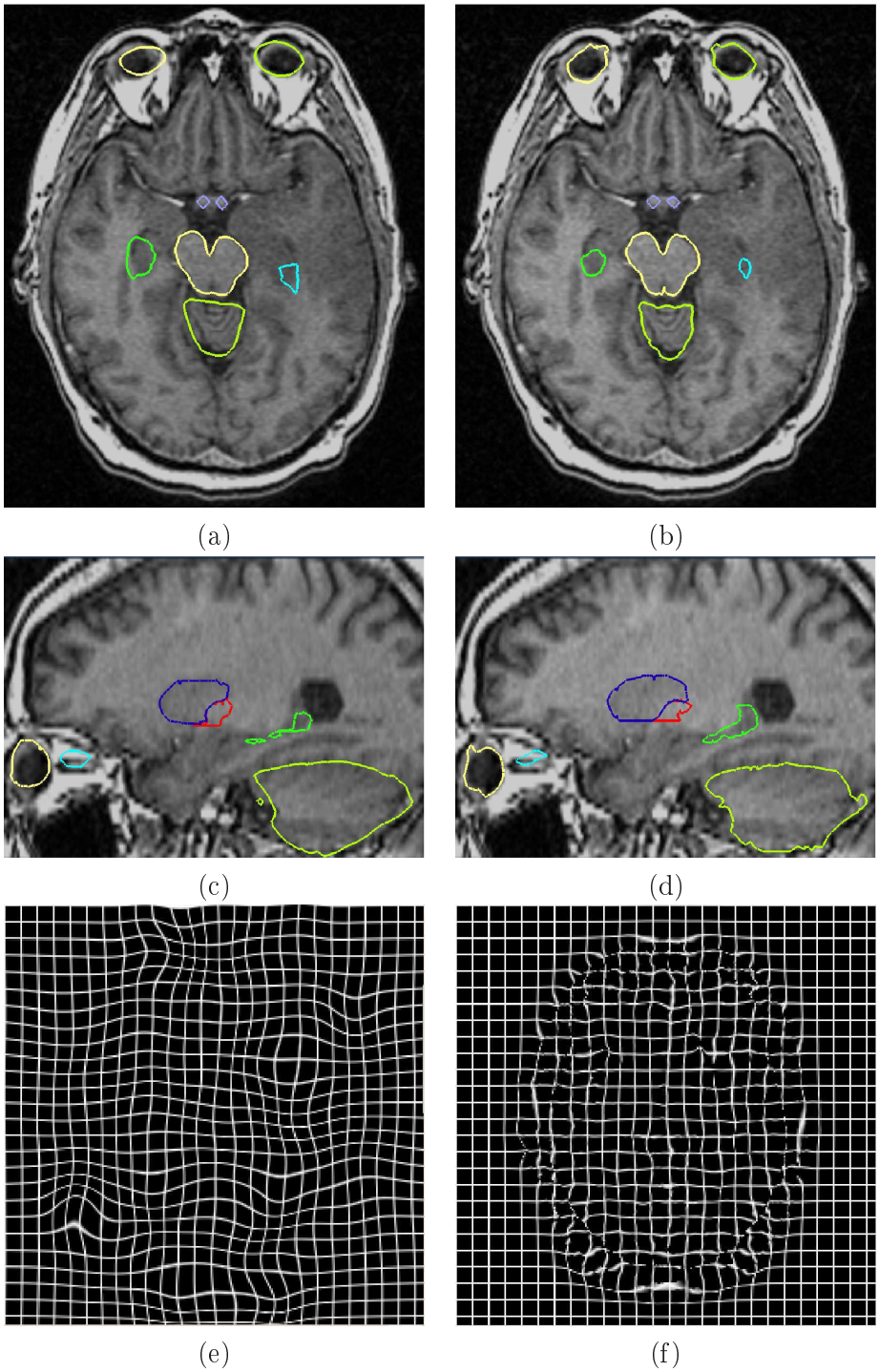


FIG. 4.2 – **Comparaison qualitative des résultats des méthodes existantes Runa et RBF**. Contours des structures (noyaux gris, tronc cérébral, cervelet, nerfs optiques, yeux) superposés aux images du patient, contours obtenus par RBF : (a), (c) ; contours obtenus par Runa : (b), (d). Grilles déformées correspondant aux transformations de RBF : (e) et Runa : (f).

4.3.1.2 Comparaison quantitative

Cette première étude qualitative nous a donné des éléments d'évaluation de chacune des méthodes existantes présentées dans le chapitre 2. Afin de parfaire cette étude, il est important d'effectuer une étude quantitative des résultats obtenus. Pour cela, nous avons utilisé les six patients décrits précédemment pour lesquels des segmentations de sept experts différents sont disponibles sur le tronc cérébral. Nous avons utilisé sur ces patients la méthode STAPLE afin d'évaluer la sensibilité et la spécificité de chacune des segmentations automatiques obtenues. Ces résultats sont présentés dans le tableau 4.1. L'algorithme STAPLE fournit aussi par construction les paramètres de qualité pour chacun des experts ayant servi à la comparaison. Nous présentons donc également une comparaison sous forme graphique des paramètres de qualité des experts et des segmentations automatiques dans la figure 4.3.

Nous pouvons constater dans ces résultats que les deux méthodes sont similaires la plupart du temps pour la segmentation du tronc cérébral. Cependant, concernant le patient 6, les résultats obtenus en utilisant la méthode RBF sont nettement moins bons. Ceci est dû à la présence d'une tumeur très invasive chez ce patient. Cette tumeur génère des déformations aberrantes dans son voisinage proche, qui se propagent au tronc cérébral par l'interpolation par RBF. La régularisation inhomogène présente dans Runa permet de réduire ces problèmes. Dans la méthode RBF cette régularisation n'est présente que par le rayon de la fonction de base utilisée, moyennant ainsi les déplacements locaux. Cette régularisation n'est cependant pas suffisante dans ce cas, notamment lorsque de petits rayons de RBF sont utilisés. Un bon compromis entre la robustesse de la transformation obtenue et sa précision est donc très difficile à obtenir, induisant une forte dépendance aux paramètres utilisés pour le recalage. De manière plus générale, mis à part chez ce patient, les résultats de segmentation restent proches des résultats obtenus par les experts (voir figure 4.3).

	Patient 1			Patient 2			Patient 3		
	Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.
RBF	0.87	0.88	**0.18**	0.83	0.91	**0.19**	0.79	0.85	**0.25**
Runa	0.88	0.86	**0.19**	0.86	0.91	**0.17**	0.84	0.79	**0.27**

Patient 4			Patient 5			Patient 6		
Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.
0.85	0.90	**0.18**	0.82	0.92	**0.20**	0.73	0.84	**0.32**
0.79	0.94	**0.22**	0.85	0.89	**0.19**	0.78	0.91	**0.24**

TAB. 4.1 – **Résultats quantitatifs de segmentation sur le tronc cérébral pour les méthodes paramétrique (RBF) et dense (Runa)**. Résultats obtenus par l'algorithme STAPLE. Sens. représente la sensibilité et Spec. la spécificité. Dist. correspond à la distance au couple de mesures ($Sens. = 1, Spec. = 1$).

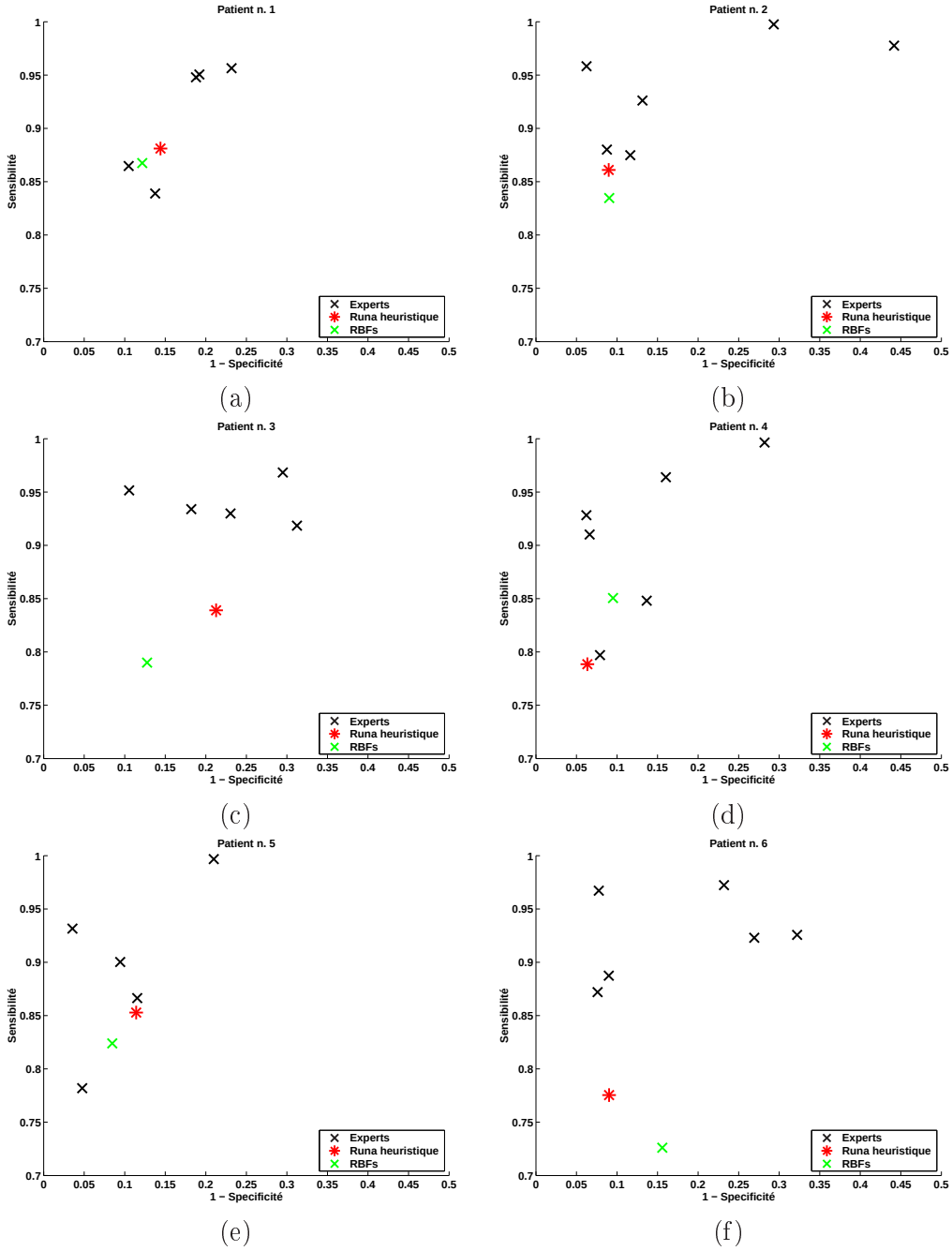


FIG. 4.3 – **Résultats quantitatifs sur le tronc cérébral**. Comparaison des méthodes dense (Runa) et paramétrique (RBF) entre elles et par rapport aux différents experts.

Au vu de ces résultats, la méthode dense semble mieux adaptée au problème que nous considérons ici, à savoir le recalage d'un atlas sur un patient comportant des tumeurs ou des résections chirurgicales. En effet, la régularisation inhomogène dans cette méthode dense s'est révélée indispensable, les erreurs dues à la tumeur se propageant moins sur les structures environnantes dans ce cas.

Runa n'est cependant pas exempte de problèmes. En effet, les contours bruités et le réglage difficile des paramètres de régularisation restent des défauts à corriger dans le cadre de notre application. Nous nous intéresserons donc dans la section suivante à ces problèmes en introduisant les statistiques calculées dans la section 3.2 dans la régularisation de Runa.

Les transformations paramétriques ne sont pas pour autant une classe inintéressante. Nous nous intéresserons dans la section 4.3.3 à la méthode multi-affine qui permet de régler les problèmes rencontrés pour la méthode RBF, c'est-à-dire la prise en compte simple d'*a priori* sur les structures anatomiques ainsi que l'introduction d'une régularisation sur les transformations affines.

4.3.2 Effet de l'introduction de statistiques dans le recalage

Nous avons montré dans le chapitre 3, section 3.2, le calcul à partir de 36 patients de deux cartes de rigidité moyennes, l'une basée sur une information scalaire et l'autre basée sur une information tensorielle. Comme nous l'avons vu figure 3.3, les cartes de rigidité obtenues par les méthodes statistiques scalaire et tensorielle que nous avons proposées sont plus lisses que le modèle heuristique utilisé par [Stefanescu 2004b]. Les suppositions que nous avions effectuées dans ce modèle sont cependant globalement vérifiées.

Nous voulons dans cette partie nous intéresser à l'effet de l'introduction de ces différentes cartes de rigidité sur les résultats de recalage, notamment dans les régions comme le tronc cérébral où nous avions constaté quelques différences dans la FA de la carte tensorielle ou dans les valeurs de la carte scalaire (voir figure 3.3). Afin de pouvoir comparer concrètement ces méthodes entre elles, nous avons appliqué à Runa les mêmes paramètres que dans la comparaison Runa/RBF, à savoir $\beta = 1.0$ et $\gamma = 0.1$, et ce pour les trois différentes cartes de rigidité utilisées. Les paramètres de descente de gradient ainsi que ceux des critères de convergence de l'algorithme sont également restés les mêmes pour ces tests.

4.3.2.1 Comparaison qualitative

Tout d'abord, nous avons souhaité comparer les transformations obtenues en utilisant les différentes cartes de rigidité. A cette fin, nous avons appliqué celles-ci à des grilles que nous présentons dans la figure 4.4. Il est intéressant de noter que les déformations obtenues par les différents modèles sont de plus en plus lisses : le modèle heuristique donne des résultats très bruités, le modèle scalaire statistique permet grâce à son aspect plus lisse de rendre la transformation moins bruitée. Enfin, inclure une information directionnelle en plus permet de rendre la transformation

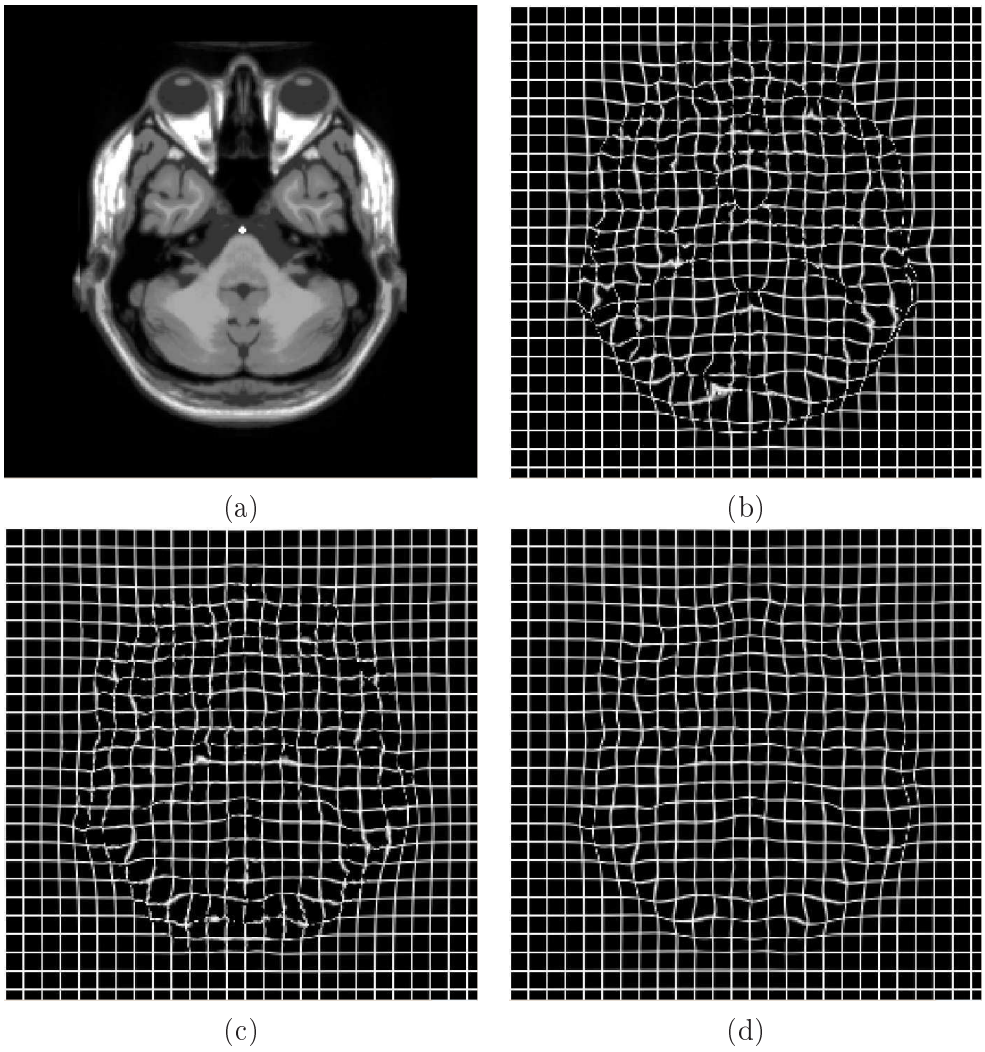


FIG. 4.4 – **Comparaison qualitative des transformations obtenues par les différentes cartes de rigidité.** (a) : Vue axiale de l'image de l'atlas ; (b), (c), (d) : Grilles déformées par les transformations obtenues en utilisant le modèle heuristique, statistique scalaire et statistique tensoriel.

encore moins bruitée.

Nous comparons ensuite dans la figure 4.5 les résultats de segmentation automatique obtenus sur une image n'appartenant pas à l'ensemble utilisé pour le calcul des statistiques. Nous pouvons constater dans les images (a) et (d) que la supposition de forte déformabilité dans la région de l'artère basilaire dans le modèle heuristique peut conduire à des segmentations corrompues du tronc cérébral. Dans ce cas, la structure segmentée inclut souvent cette artère. Les structures devant le tronc cérébral ne sont pas représentées dans l'atlas, ceci conduisant à de fausses correspondances. Utiliser une régularisation uniquement fluide dans cette région, comme suggéré dans le modèle heuristique, conduit alors à des déformations aberrantes.

Dans notre carte scalaire ainsi que dans notre carte tensorielle, cette région devant le tronc cérébral obtient une valeur de rigidité plus élevée. Ainsi, nous pouvons voir dans les images (b) et (e) que les résultats sont améliorés significativement dans cette région par la carte scalaire. La segmentation obtenue est en effet plus consistante d'un point de vue anatomique.

Nous pouvons également voir dans les images (c) et (f) que rajouter une composante directionnelle à la régularisation élastique (carte tensorielle) permet d'améliorer encore les résultats qui n'incluent plus du tout l'artère dans la segmentation du tronc cérébral. Les contours des autres structures, notamment pour les noyaux gris centraux, sont également de plus en plus lisses en passant du modèle heuristique au statistique scalaire puis au statistique tensoriel, comme cela peut être constaté sur les image sagittales figure 4.5.

4.3.2.2 Comparaison quantitative

Nous avons vu jusqu'ici que notre méthode d'introduction de statistiques de déformabilité dans le recalage permet d'obtenir qualitativement de meilleurs résultats qu'avec un simple modèle heuristique. Nous avons également étudié plus en détail les résultats obtenus par une étude quantitative sur les patients de la base du CAL dont nous avons les segmentations manuelles d'experts. Nous avons pour cela utilisé la méthode STAPLE décrite dans la section 4.2.2. Cette méthode nous permet d'avoir les paramètres de sensibilité et de spécificité pour chaque segmentation automatique. De plus, nous avons aussi calculé la distance de chaque couple de mesures au meilleur résultat pouvant être obtenu : (Sensibilité = 1, Spécificité = 1). Tous ces résultats sont reportés dans le tableau 4.2.

Nous avons également représenté ces résultats de manière graphique par rapport aux paramètres de qualité des experts pour chacun des six patients dans la figure 4.6. Ces résultats confirment notre première évaluation qualitative. En effet, les résultats obtenus par la carte de rigidité scalaire statistique sont légèrement meilleurs que ceux obtenus par le modèle heuristique. La carte tensorielle statistique donne quant à elle des résultats encore meilleurs, confirmant ainsi l'intérêt de l'utilisation d'une information tensorielle par rapport à une information uniquement scalaire. Là encore, de même que dans le chapitre 3, section 3.2, la question se pose quant à l'influence d'erreurs systématiques de recalage sur la création des cartes de rigidité statistiques et leur influence sur ces résultats. Dans la plupart des cas, nous pouvons tout de même constater sur la figure 4.6 que les valeurs de sensibilité et spécificité sont proches voire au même niveau que celles obtenues par les experts.

Nous avons donc dans cette section montré que l'utilisation de statistiques sur la déformabilité pour apprendre la régularisation à appliquer aux structures permet de manière qualitative et quantitative d'obtenir de meilleurs résultats. Les contours obtenus sont en effet plus lisses et moins sensibles aux régions difficiles à recaler comme la région devant le tronc cérébral. De plus, les résultats quantitatifs obtenus sur le tronc cérébral sont améliorés, notamment lorsque l'information directionnelle du tenseur est prise en compte.

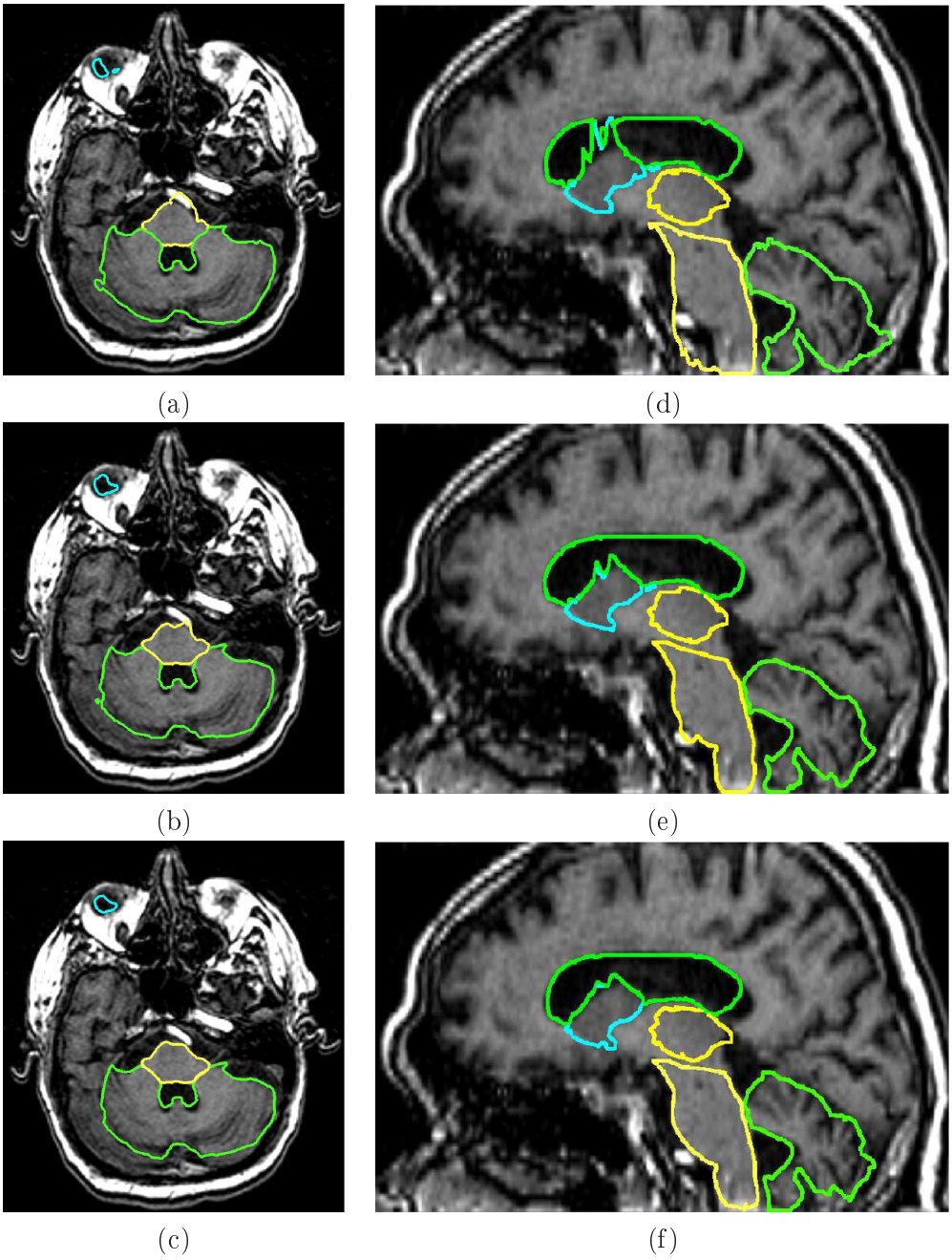


FIG. 4.5 – **Comparaison des résultats de segmentation par atlas.** Segmentations obtenues en utilisant Runa avec une carte de rigidité (a), (d) : scalaire heuristique, (b), (e) : statistique scalaire, (c), (f) : statistique tensorielle. Colonne de gauche : coupes axiales ; colonne de droite : coupes sagittales.

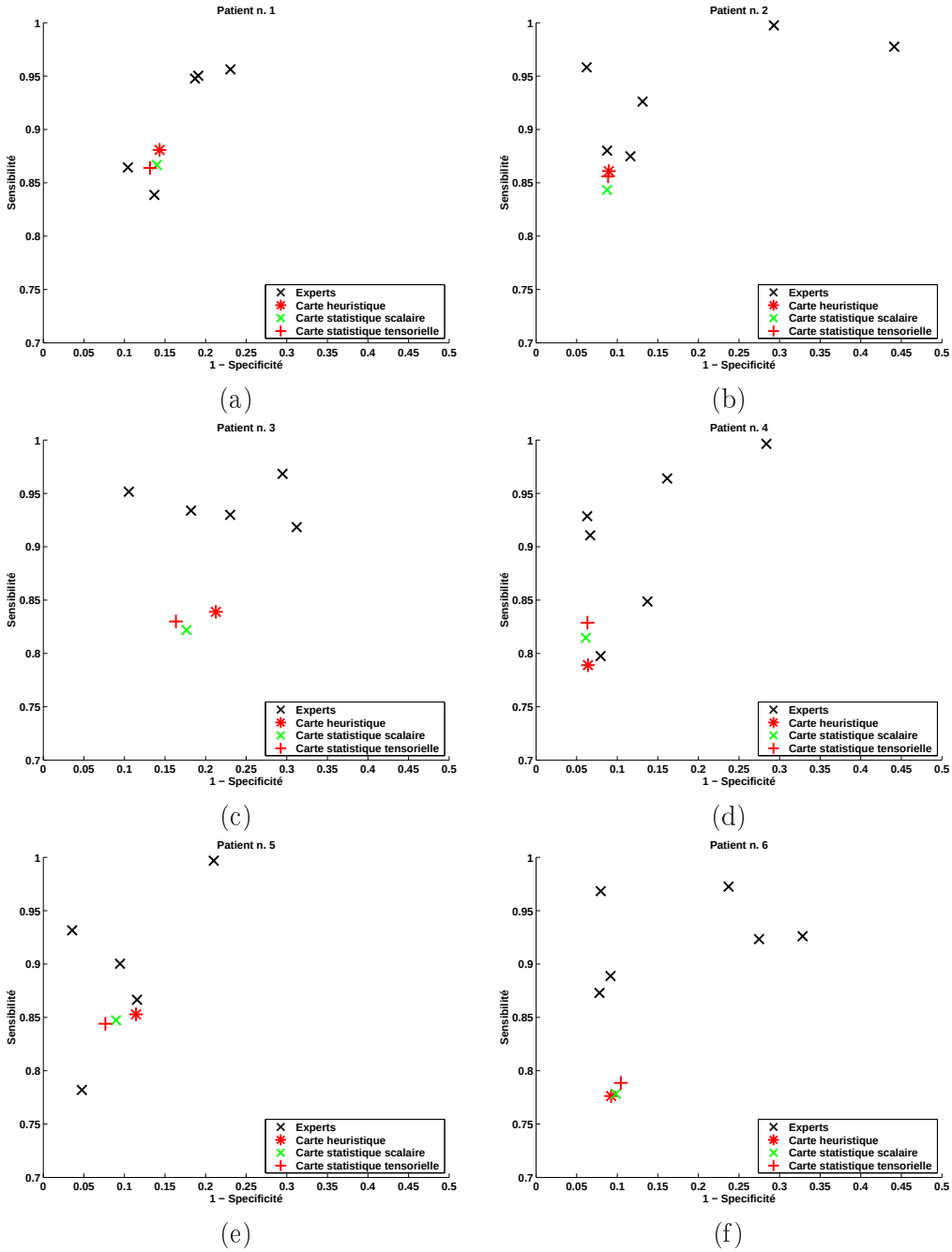


FIG. 4.6 – **Résultats quantitatifs de segmentation sur le tronc cérébral.** Graphiques de six patients où les paramètres de qualité (sensibilité et spécificité) des segmentations automatiques en utilisant les différents modèles de régularisation sont comparés avec les paramètres calculés pour les experts.

	Patient 1			Patient 2			Patient 3		
	Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.
Heur.	0.88	0.86	0.19	0.86	0.91	0.17	0.84	0.79	0.27
Scal.	0.86	0.87	0.19	0.84	0.91	0.18	0.82	0.83	0.25
Tens.	0.86	0.87	**0.19**	0.86	0.91	**0.17**	0.83	0.84	**0.23**

Patient 4			Patient 5			Patient 6		
Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.
0.79	0.94	0.22	0.85	0.89	0.19	0.78	0.91	0.24
0.81	0.94	0.20	0.85	0.91	0.18	0.78	0.90	0.24
0.83	0.94	**0.18**	0.84	0.93	**0.17**	0.79	0.90	**0.24**

TAB. 4.2 – **Résultats quantitatifs obtenus grâce à l'algorithme STAPLE [Warfield 2004].** Sensibilité (Sens.) et spécificité (Spec.) de chaque segmentation automatique (basée sur un modèle heuristique Heur., statistique scalaire Scal. ou tensoriel Tens.). Dist. est la distance au meilleur couple de mesures (Sens. = 1, Spec. = 1) (voir texte).

Cependant, comme nous le verrons également dans la section suivante, une méthode de recalage dense comme celle-ci reste difficile à paramétrer pour obtenir un bon résultat partout et sur différents patients provenant de différents centres. Ceci conduit dans certains cas à avoir des contours de structures bruités et n'étant plus anatomiquement conformes aux résultats attendus.

Nous présentons donc maintenant les résultats obtenus grâce aux deux autres méthodes que nous avons présentées afin de s'affranchir le plus possible de la paramétrisation de la régularisation et garantir une transformation lisse et robuste au bruit dans les images et aux différents protocoles d'acquisition.

4.3.3 Comparaison Runa, Baloo, multi-affine

Nous avons voulu dans cette troisième phase de comparaison des méthodes présentées dans les chapitres 2 et 3, évaluer l'apport des deux méthodes utilisant l'appariement de blocs (multi-affine et dense par appariement de blocs), présentées en section 3.3 (appelée Baloo dans le reste du manuscrit) et en section 3.4, par rapport à une méthode telle que Runa dont les résultats ont été présentés précédemment.

Nous avons donc appliqué ces différentes méthodes à la segmentation par atlas de sept structures à risque majeures du cerveau ainsi qu'à des structures secondaires :

- le cervelet,
- le tronc cérébral,
- les yeux,
- les nerfs optiques,
- le chiasma optique,
- les noyaux gris centraux, structures secondaires (au nombre de huit).

Dans tous ces tests, nous avons gardé les mêmes paramètres pour les différentes méthodes de recalage, ceci afin de nous rapprocher le plus possible de notre application clinique, où il serait souhaitable qu'aucun réglage de paramètre ne soit à effectuer. Nous avons donc gardé les mêmes paramètres que précédemment pour Runa. Les méthodes de recalage par blocs utilisent quant à elle des blocs de 7x7x7, la méthode multi-affine ayant un paramètre de coupure LTS gardant 70% des appariements. Enfin, Baloo utilise 3 niveaux de pyramide et 10 itérations par niveau, tandis que le multi-affine utilise 2 niveaux de pyramide et également 10 itérations par niveau.

Comme nous l'avons évoqué dans le chapitre 3, section 3.4, des régions doivent être définies afin d'utiliser le recalage multi-affine. Ceci peut se faire simplement grâce à notre atlas. En effet, l'atlas comporte toutes les segmentations des structures d'intérêt. Nous avons donc choisi de dilater simplement ces segmentations pour les petites structures telles que les yeux ou le chiasma optique et de définir chacune de ces dilatations comme une région R_i. Pour les plus grosses structures, telles que le tronc cérébral ou le cervelet, une transformation affine par structure peut être insuffisante : nous avons donc choisi de séparer arbitrairement chacune de ces structures en deux régions. Toutes ces régions subissent ensuite les prétraitements évoqués dans la section 3.4.2.

Ces régions étant définies une fois pour toutes dans notre méthode et sur l'atlas, elles ont l'avantage d'être utilisables pour tous les patients que nous souhaitons recaler, quel que soit le centre d'où elles proviennent. Les nerfs optiques n'ont pas été inclus dans ce recalage du fait des problèmes que nous avons rencontré et que nous évoquerons dans le chapitre 5. Nous avons donc recalé les images pour la dernière méthode en utilisant un total de 17 régions. Les régions associées aux principales structures à risque étaient montrées à titre d'exemple dans la section 3.4.2 sur la figure 3.4.

4.3.3.1 Comparaison qualitative

Nous avons tout d'abord voulu comme précédemment comparer qualitativement sur la base du CAL les résultats de recalage (images segmentées et grilles déformées par la transformation) en utilisant ces trois méthodes de recalage. Nous montrons dans la figure 4.7 les contours obtenus par ces différentes méthodes de segmentation sur un même patient. Tout d'abord, toutes ces méthodes se comportent bien sur le tronc cérébral et le cervelet. Nous pouvons cependant constater sur les grilles déformées (g), (h) et (i) que la prise en compte des appariements aberrants (h) permet d'éviter en grande partie les déformations locales fortes, celles-ci résultant souvent dans des contours très bruités, irréguliers et anatomiquement peu réalistes. L'utilisation d'une transformation plus contrainte prenant en compte un *a priori* sur les structures à recaler (i) permet de renforcer encore cet effet et d'obtenir une transformation très lisse.

Les transformations obtenues étant beaucoup plus lisses en utilisant Baloo et la méthode multi-affine, nous obtenons des contours beaucoup plus lisses pour les

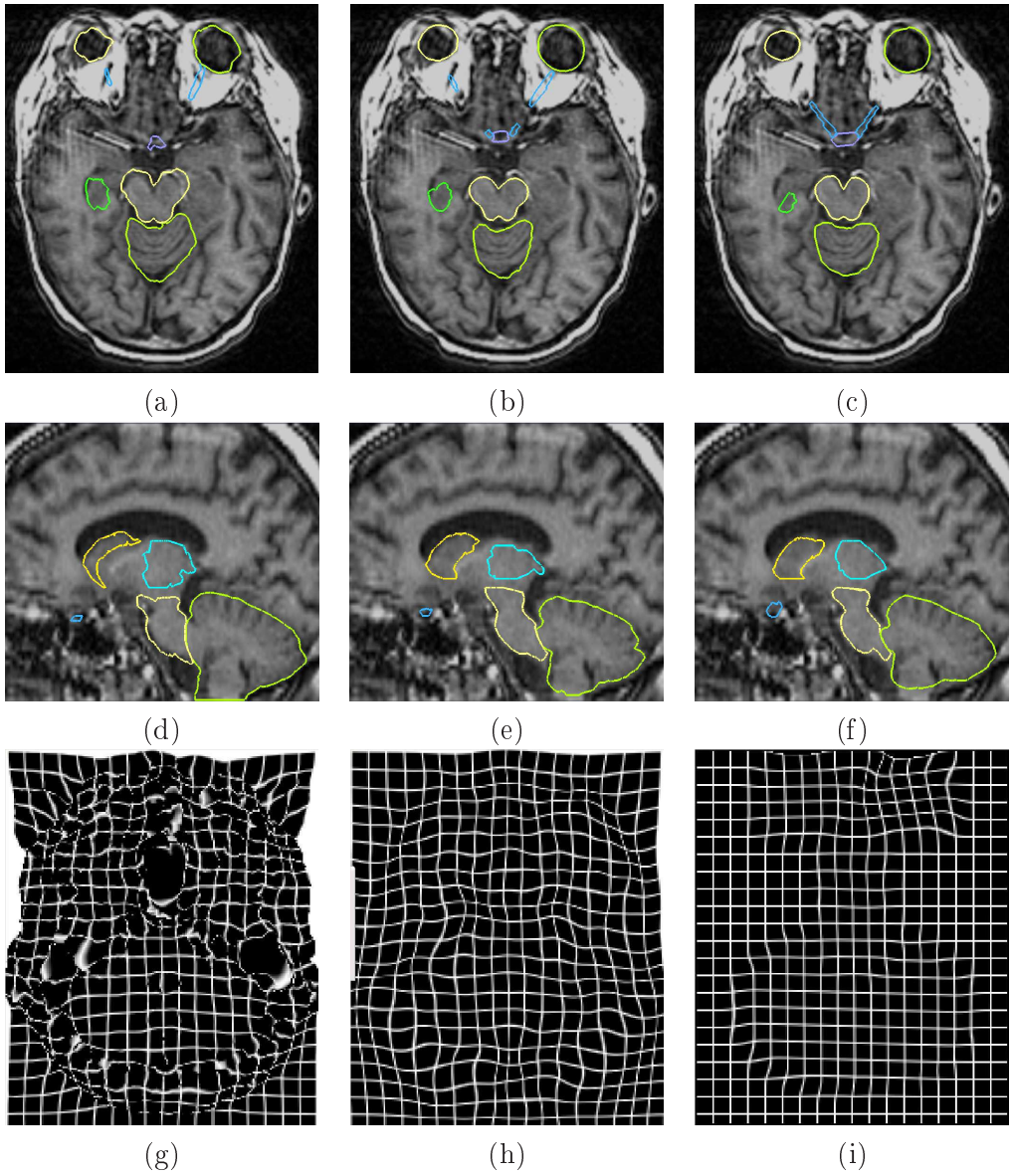


FIG. 4.7 – **Comparaison qualitative des résultats de segmentation des organes à risque**. Contours superposés aux images d'un patient pour trois méthodes de recalage différentes : Runa (a), (d) ; Baloo (b), (e) ; multi-affine (c), (f). Les grilles déformées par les déformations correspondantes sont présentées respectivement en (g), (h) et (i) (voir texte).

segmentations des structures à risque. Ceux-ci sont également plus précis sur certaines structures comme les yeux et le tronc cérébral. Les deux méthodes denses ne prennent en compte aucun *a priori* sur les structures. Seule la régularisation participe donc à la régularité de la transformation obtenue. Celle-ci n'est cependant pas toujours suffisante, notamment dans des régions très bruitées comme les yeux ou lorsque certaines structures ne sont pas représentées dans l'atlas (comme par exemple la région autour de l'artère basilaire devant le tronc cérébral). Ceci peut alors conduire à des contours irréguliers ou à des erreurs de recalage. La prise en compte des appariements aberrants par Baloo permet de prendre en compte en partie ces erreurs et d'obtenir une segmentation du tronc cérébral visuellement plus proche de la structure réelle. Cependant, il reste quelques problèmes sur les petites structures, notamment le chiasma optique. Enfin, les noyaux gris centraux obtenus par Runa ont également des contours assez bruités et peu proches de l'aspect réel que leur donnerait le médecin.

L'utilisation d'une transformation multi-affine semble bien adaptée à ce problème, permettant de prendre en compte des *a priori* sur les structures. Cette méthode permet en effet de contraindre la transformation sur chacune des structures et ainsi attribuer un nombre de degrés de liberté limité à la transformation dans ces régions. Dans ce cas, les noyaux gris ou le chiasma optique ont des formes certes légèrement moins précises à cause des contraintes sur la transformation mais bien plus lisses et conformes à l'aspect attendu par le médecin.

Les nerfs optiques dans les cas de Baloo et Runa sont mal placés comme c'était déjà le cas dans les expériences précédentes avec Runa (et les différentes cartes de rigidité statistiques) et l'algorithme RBF. Ils ne sont pas comparables avec ceux montrés sur les images multi-affine car, dans ce cas, ils ont été segmentés par la méthode présentée dans le chapitre 5. Enfin, le temps de calcul du multi-affine est plus rapide (environ 10 minutes sur un ordinateur à 3 GHz) que pour les méthodes utilisant une transformation dense (20 minutes pour Baloo et 40 minutes pour Runa).

4.3.3.2 Comparaison qualitative sur la base de l'IGR

A ce point de nos tests, nous avons pu déterminer l'intérêt d'utiliser une méthode telle que Baloo ou le multi-affine afin d'effectuer le recalage dans notre contexte. Nous avons également souhaité comparer les résultats sur une autre base de patients à notre disposition : la base d'images fournie par l'IGR. Nous présentons le résultat de la segmentation des mêmes structures en utilisant les différentes méthodes (Baloo, Runa, multi-affine) sur une de ces images dans la figure 4.8, une étude plus poussée effectuée par l'IGR étant présentée dans la section 4.3.4.

Nous pouvons constater là encore que le recalage est nettement amélioré par la méthode multi-affine par rapport à Runa, notamment sur les petites structures. Nous observons également dans ces cas plus difficiles que ceux de la base d'images du CAL, quelques problèmes dans les résultats obtenus par Baloo sur les petites structures. En effet, dans ce cas, le chiasma optique notamment est présent sur très peu de coupes, une ou deux au maximum, et la segmentation résultante obtenue par

Baloo est visiblement erronée.

Les résultats obtenus par le multi-affine sont plus précis grâce à la contrainte sur la transformation. De par sa vitesse et sa grande robustesse, la méthode multi-affine semble donc particulièrement appropriée à la segmentation de structures dans le cerveau, notamment dans des cas difficiles comme ceux de la base d'images de l'IGR.

4.3.3.3 Comparaison quantitative

Les tests précédents nous ont permis d'avoir une idée qualitative des résultats pouvant être obtenus par les méthodes présentées dans cette thèse. Nous avons également utilisé ici les segmentations d'expert mises à notre disposition sur le tronc cérébral afin d'évaluer quantitativement les résultats de segmentation sur cette structure. Nous utilisons là encore la méthode décrite dans la section 4.2.2 en début de ce chapitre. Nous montrons dans le tableau 4.3 les résultats de sensibilité et spécificité obtenus. De même que précédemment, nous avons là aussi calculé la distance au meilleur couple de mesure possible ($\textit{Sensibilité} = 1, \textit{Spécificité} = 1$) afin d'avoir une vue rapide de la qualité des résultats. Les résultats sont aussi présentés sous forme graphique afin là encore de les situer par rapport aux segmentations des experts.

	Patient 1			Patient 2			Patient 3		
	Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.
Runa	0.88	0.86	**0.19**	0.86	0.91	**0.17**	0.84	0.79	**0.27**
Baloo	0.86	0.90	**0.17**	0.84	0.92	**0.18**	0.82	0.88	**0.22**
MAF	0.86	0.89	**0.18**	0.85	0.91	**0.17**	0.82	0.82	**0.25**

Patient 4			Patient 5			Patient 6		
Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.
0.79	0.94	**0.22**	0.85	0.89	**0.19**	0.78	0.91	**0.24**
0.84	0.94	**0.17**	0.84	0.93	**0.18**	0.75	0.93	**0.26**
0.84	0.92	**0.18**	0.84	0.90	**0.19**	0.76	0.93	**0.25**

TAB. 4.3 – **Résultats quantitatifs obtenus pour les méthodes Runa, Baloo et multi-affine (MAF).** Sensibilité (Sens.) et spécificité (Spec.) de chaque segmentation automatique. Dist. est la distance au meilleur couple de mesures (Sens. = 1, Spec. = 1) (voir texte).

Ces résultats confirment ceux que nous avons obtenu qualitativement. En effet, ceux obtenus par les méthodes Baloo et multi-affine sont très souvent équivalents à ceux obtenus par Runa, voire meilleurs pour Baloo dans certains cas. Ceci confirme l'intérêt d'ajouter un meilleur contrôle à la transformation recherchée, permettant à la fois d'obtenir une transformation bien plus lisse mais également obtenant de bonnes segmentations.

Un résultat seulement (patient 3) place le multi-affine légèrement inférieur à

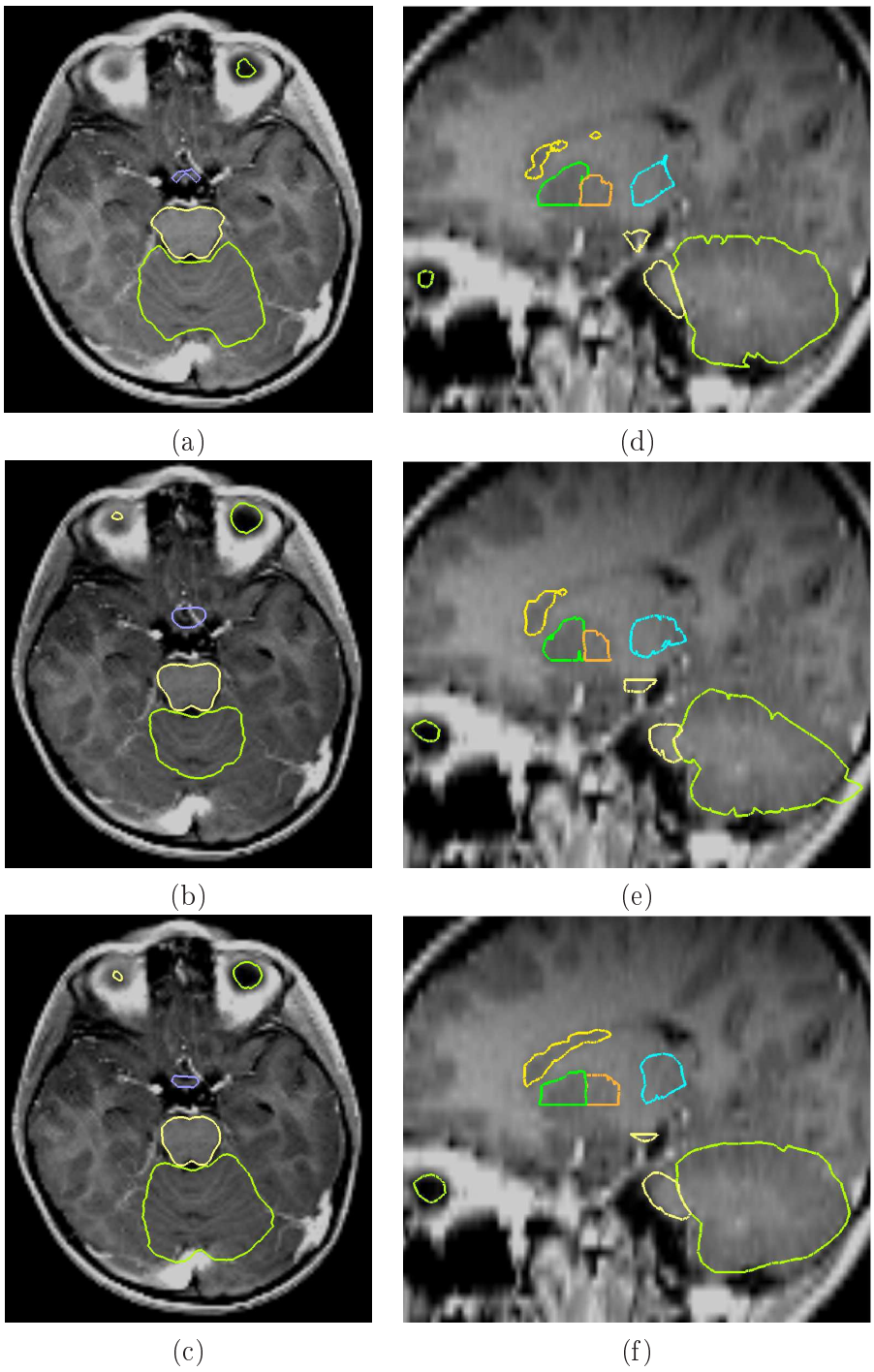


FIG. 4.8 – **Résultats qualitatifs de segmentation sur la base d'images de l'IGR**. Comparaison qualitative des segmentations obtenues par Runa ((a), (d)), Baloo ((b), (e)) et le multi-affine ((c), (f)) sur les images T1 injectées provenant d'une base d'images différentes. Colonne de gauche : coupes axiales ; colonne de droite : coupes sagittales.

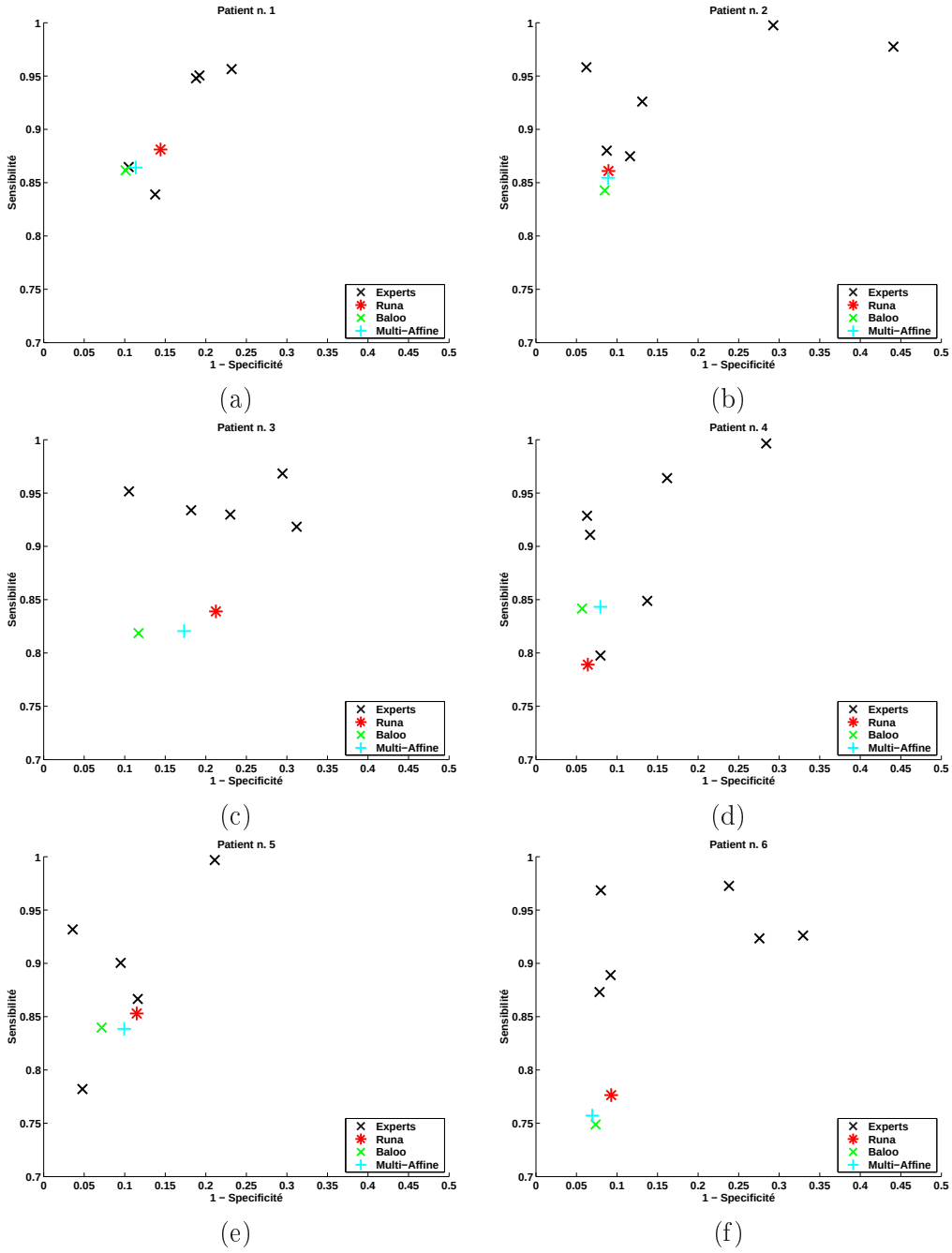


FIG. 4.9 – **Résultats quantitatifs de segmentation sur le tronc cérébral.** Comparaison des paramètres de qualité (sensibilité et spécificité) des segmentations obtenues par Runa, Baloo et multi-affine entre eux et par rapport aux paramètres calculés pour les experts.

Runa. Ce cas précis et les différences de résultats par rapport à Baloo peuvent s'expliquer par l'utilisation d'une transformation plus contrainte et ne capturant donc parfois pas toutes les déformations très locales des structures. Cependant, nous avons observé que cette méthode était très robuste, y compris sur les petites structures. De plus, son temps d'exécution est nettement plus court que pour les autres méthodes, montrant ainsi un intérêt supplémentaire pour notre application clinique.

4.3.4 Résultats obtenus en conditions cliniques

Pour conclure cette partie de comparaison des méthodes, nous montrons ici les résultats obtenus en collaboration avec le centre de l'IGR sur l'évaluation qualitative [Isambert 2005, Isambert 2006b, Isambert 2006a] des résultats donnés sur 22 patients par deux des méthodes présentées dans cette thèse : Runa appelée ici élastique et le multi-affine. Les nerfs optiques sont segmentés en utilisant notre méthode spécifique (chapitre 5) dans le mode multi-affine.

Nous présentons tout d'abord dans les figures 4.10 et 4.11 des exemples de segmentations obtenues dans ce contexte clinique précis par les médecins ayant utilisé notre logiciel. Ces résultats confirment les résultats obtenus dans l'étude précédente, montrant que notre méthode de multi-affine est plus robuste et donne des contours plus réguliers que la méthode Runa. Le tronc cérébral inclut en effet une partie de l'artère basilaire dans le cas de Runa (en rouge) et donne de bons résultats en multi-affine sur les deux patients montrés dans la figure 4.10 malgré la présence d'une résection dans sa proximité.

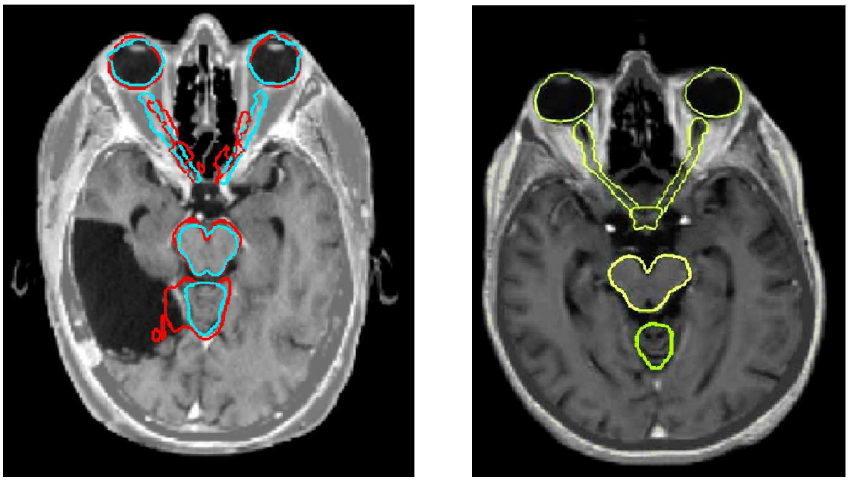


Fig. 4.10 – **Résultats qualitatifs de segmentation sur la base d'images de l'IGR**. Comparaison qualitative des segmentations obtenues par Runa (en rouge) et le multi-affine (en bleu et vert) sur les images T1 injectées dans le cadre de tests précliniques à l'IGR (voir texte).

La figure 4.11 montre plus en détail l'apport en termes de robustesse du multi-affine sur la position de l'hypophyse. De manière générale, les petites structures ont été mieux segmentées par le mode multi-affine. Le tronc cérébral est également mieux segmenté et n'inclut plus l'artère basilaire. De manière générale, là encore les contours sont plus lisses dans le mode multi-affine. Tous ces résultats confirment donc en conditions cliniques la plus grande robustesse du multi-affine dans ce cadre spécifique de segmentation des organes à risque du cerveau.

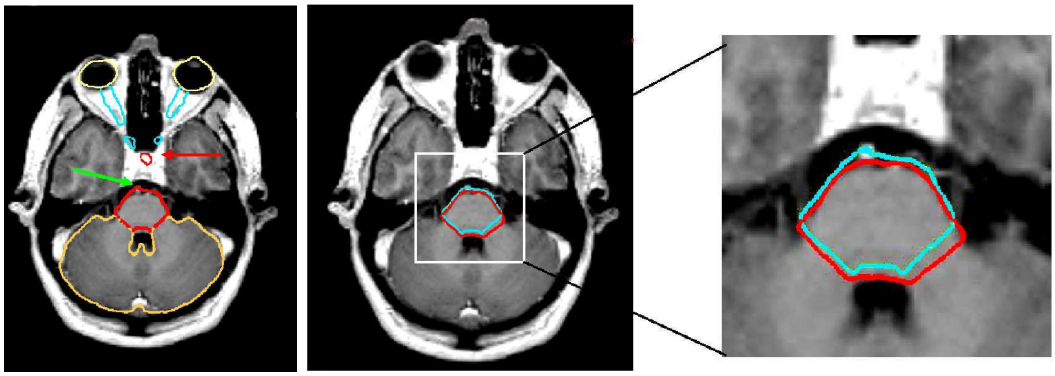


FIG. 4.11 – **Résultats qualitatifs de segmentation sur la base d'images de l'IGR**. Comparaison des segmentations obtenues par Runa et le multi-affine sur les images T1 injectées dans le cadre de tests précliniques à l'IGR (voir texte).

Enfin, nous présentons une étude qualitative des segmentations obtenues effectuée par deux médecins sur toutes les structures segmentées. Ces experts ont attribué une note pour chacune des segmentations de chacun des patients. Ces notes, appelées indice de conformation (IC), sont attribuées par les experts selon le volume, la forme et la position des segmentations comparées :

- IC = 0 si désaccord total
- IC = 1 or 2 si accord $<$ 50 % du volume
- IC = 3 si accord = 50 %
- IC = 4 ou 5 si accord $>$ 50 % volume

Ces notes ont donc été affectées sur les deux méthodes pour chacun des 22 patients évalués. La moyenne des résultats obtenus par structures est présentée dans la figure 4.12. Les résultats ne comprennent pas encore l'évaluation des noyaux gris centraux pour le mode multi-affine. Ceux-ci n'y étaient pas encore inclus au moment de l'étude. Ces résultats confirment cependant un gain important de robustesse sur les petites structures, notamment le chiasma et l'hypophyse, tout étant également un peu plus performant sur les autres structures comme le tronc cérébral. Enfin, ce graphique montre l'intérêt de la méthode de segmentation des nerfs optiques présentée dans le chapitre 5 (utilisée dans le mode multi-affine) permettant d'améliorer grandement les résultats obtenus sur cette structure.

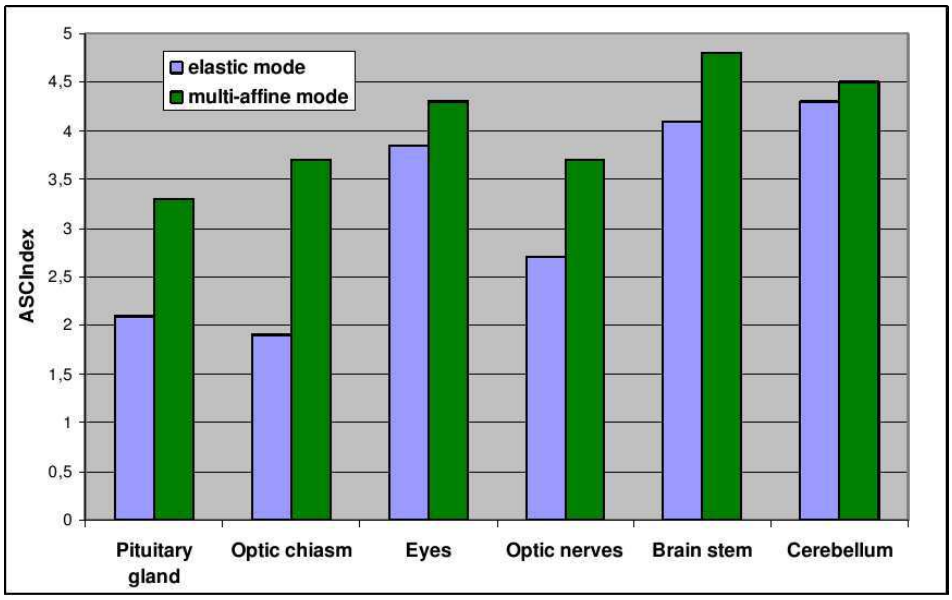


FIG. 4.12 – **Résultats qualitatifs de segmentation sur la base d'images de l'IGR**. Comparaison qualitative des segmentations obtenues par Runa (élastique) et le multi-affine notés selon l'indice de conformation (voir texte).

4.4 Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre les résultats obtenus pour le recalage d'atlas dans le but de segmenter automatiquement les organes à risque chez les patients pour la radiothérapie du cerveau. Ce chapitre a illustré les problèmes de régularité et la difficulté de réglage des paramètres de régularisation pour notre application des méthodes de recalage basées sur une transformation dense comme Runa.

Ainsi, nous avons pu constater une amélioration qualitative et quantitative en utilisant des informations statistiques afin d'apprendre la déformabilité des structures et en injectant cette information dans la régularisation. Cependant, ceci ne suffit pas complètement à s'affranchir du paramétrage du recalage pour chaque patient, surtout si les centres d'où proviennent les images sont différents.

L'utilisation de méthodes plus contraintes comme celle recherchant une transformation multi-affine s'est révélé être un bon compromis (comme le montrent les résultats qualitatifs et quantitatifs obtenus précédemment) entre la qualité de la segmentation obtenue et son indépendance vis-à-vis des paramètres de recalage. Baloo reste également une méthode intéressante, permettant de récupérer de grands déplacements tout en rejetant les appariements aberrants.

Ces résultats restent cependant à enrichir afin d'inclure plus de patients dans le processus de validation quantitative. De plus, utiliser plus de structures pour cette validation semble important. La validation effectuée en collaboration avec le groupe de l'IGR permet d'entrevoir les améliorations qu'ont pu apporter les méthodes dé-

veloppées ici mais restent à valider quantitativement.

Enfin, une amélioration pourrait être également apportée à l'algorithme de validation utilisé. En effet, celui-ci n'utilise que des informations voxelliques. Or un des apports majeurs des méthodes présentées ici est la régularité des contours et donc leur ressemblance à la structure attendue par le médecin. Cette information n'est malheureusement pas prise en compte dans les mesures utilisées ici. C'est pourquoi l'utilisation d'une mesure supplémentaire évaluant la régularité des structures obtenues pourrait être intéressante dans l'avenir.

Chapitre 5

Segmentation des nerfs optiques

Sommaire

5.1 Introduction **103**
5.2 Méthode implémentée **104**
5.2.1 Extraction de structures tubulaires 105
5.2.2 Application à la segmentation des nerfs optiques 106
5.3 Résultats **107**
5.4 Conclusion **107**

5.1 Introduction

Nous avons constaté tout au long de nos expérimentations dans le chapitre 4 que la segmentation des nerfs optiques n'est souvent pas correcte. Ceci est dû aux fortes différences de forme et de positions entre les patients au niveau de ces organes. En effet, le nerf optique est une structure partiellement incluse dans un canal formé par les muscles des yeux. Les yeux sont par ailleurs la seule partie de la tête réellement mobile. La forme de ce canal et donc globalement du nerf optique peut varier énormément.

Il arrive donc souvent pour les algorithmes de recalage dense tels que Runa que la paroi droite du tube sur une image soit recalée avec la paroi gauche du tube sur l'atlas (ou une variante de ce problème) provoquant ainsi une segmentation erronée du nerf optique (voir figure 5.1). Le recalage ne sera malheureusement pas meilleur en utilisant une transformation plus contrainte tel que le multi-affine du fait de la variété de formes du tube constituant le nerf optique. Il sera en effet très difficile d'approximer ces déformations par une ou plusieurs transformations affines locales. De plus, séparer le nerf optique en trop petites régions générerait des problèmes liés à la méthode d'appariements de blocs utilisée. Le nombre de blocs définis dans ce cas précis deviendrait en effet trop petit pour pouvoir estimer correctement chaque transformation locale.

Au vu de tous ces problèmes rencontrés, nous avons opté pour une méthode différente pour segmenter les nerfs optiques chez le patient. Nous présentons dans la suite de cette section les différentes méthodes utilisées afin de mieux segmenter ces structures à risque chez le patient. Puis nous présenterons des résultats obtenus sur les images de patient de la base d'images du CAL.

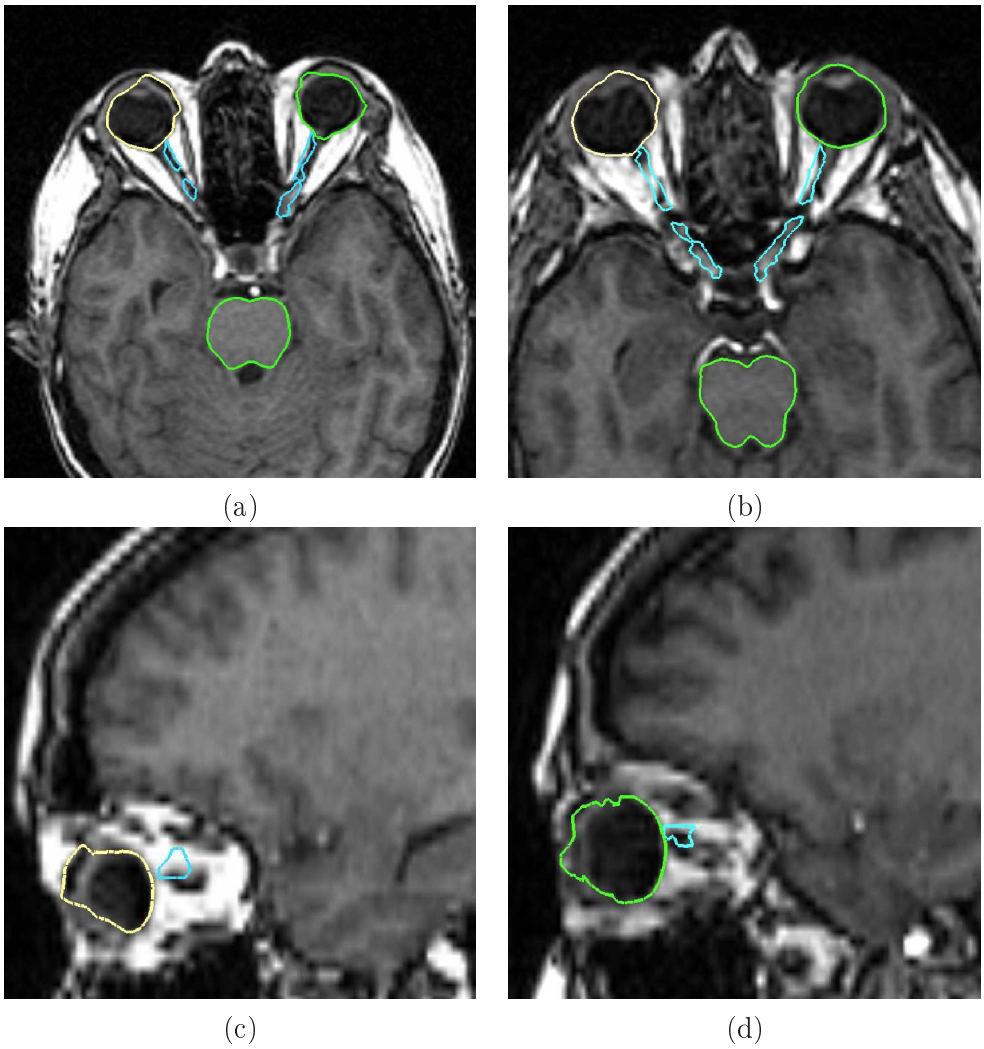


FIG. 5.1 – **Exemple de segmentations erronées des nerfs optiques obtenues par Runa**. Les nerfs optiques sont ici mal segmentés par le recalage de l'atlas (voir texte). (a), (b) : Vues axiales de deux patients segmentés en utilisant Runa ; (c), (d) : Vues sagittales correspondantes.

5.2 Méthode implémentée

Nous avons décidé d'exploiter dans cette méthode dédiée les caractéristiques principales des nerfs optiques dans les images, dont certaines ont déjà été évoquées précédemment :

- la première partie du nerf optique est constituée d'un canal tubulaire connecté à l'œil et progressant entre les muscles des yeux. Les différences d'intensité entre ces muscles et l'intérieur du canal sont par ailleurs très fortes.
- une seconde partie est constituée du nerf lui-même progressant au sein des tissus du cerveau partant de la sortie du canal musculaire et progressant vers

le chiasma optique. Cette partie est très difficilement visible dans la plupart des images. De ce fait, cette région est bien souvent segmentée par les médecins en interpolant entre la sortie du canal et la position du chiasma optique.
- deux points de repère sont néanmoins bien segmentés par les méthodes de recalage d'atlas, car bien repérables dans le cerveau : l'œil et le chiasma optique. Ces points peuvent servir à une estimation grossière de la position du nerf optique pour réduire l'espace de recherche.

En prenant en compte toutes ces observations, nous avons choisi d'opter pour une méthode décomposée en trois étapes. Tout d'abord, nous localiserons les yeux et le chiasma optique par recalage d'atlas afin d'initialiser l'espace de recherche. Par la suite, nous présentons une méthode d'extraction des structures tubulaires dans des images et la manière dont cette méthode peut être utilisée afin de segmenter le canal musculaire contenant le nerf optique. Enfin, nous expliquerons, comment nous choisissons de connecter la sortie de ce canal tubulaire avec le chiasma optique.

5.2.1 Extraction de structures tubulaires

De nombreuses méthodes ont été développées afin d'extraire des structures tubulaires à partir d'images IRM ou encore scanner injectées par produit de contraste ou enfin d'IRM angiographiques. Nous avons choisi ici une méthode se basant sur la matrice hessienne de l'image et permettant une détection multi-échelle des structures tubulaires [Krissian 2000]. Nous ne décrirons ici cette méthode que dans ses grandes lignes afin de ne pas nous détourner de l'objectif primaire de segmentation des nerfs optiques.

Cette méthode se base donc sur le calcul en tout point de l'image d'une matrice hessienne H. Cette matrice représente les dérivées partielles secondes de l'image I dans toutes les directions : $H = \nabla^2 I$. L'étude de cette matrice permet en chaque point de déterminer les caractéristiques des structures dans un proche voisinage, si elles existent. Ainsi, en décomposant la matrice H en ses valeurs propres ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$, avec $|\lambda_1| > |\lambda_2| > |\lambda_3|$) et vecteurs propres associés ($\vec{v}_1, \vec{v}_2, \vec{v}_3$) et en étudiant les valeurs propres, il est possible de déterminer les caractéristiques des structures environnantes. Notamment, lorsque $|\lambda_1| \approx |\lambda_2| >> |\lambda_3|$, alors la structure environnante si elle existe sera tubulaire. [Krissian 2000] associe ensuite à cette étude une modélisation gaussienne de la distribution des niveaux de gris dans le plan formé par les vecteurs $\vec{v}_1$ et $\vec{v}_2$.

Cette modélisation permet d'effectuer une détection multi-échelle des vaisseaux en calculant une fonction de réponse qui intègre sur un cercle la dérivée directionnelle radiale de l'image :

$$R_t(x) = \int_{\alpha=0}^{\alpha=2\pi} -\nabla_t I(x + \theta\sqrt{(t)}\vec{v}_\alpha).\vec{v}_\alpha d\alpha. \tag{5.1}$$

où $\vec{v}_\alpha = \cos(\alpha).\vec{v}_1 + \sin(\alpha).\vec{v}_2$ et t correspond à l'échelle de recherche. Par la suite, les points de la ligne centrale des vaisseaux sont sélectionnés en prenant les maxima locaux de R_t spatialement dans les directions $\vec{v}_1$ et $\vec{v}_2$ et aussi en échelle :

$$(x, t_i) \text{ est maximum local} \iff \begin{array}{l} R_{t_i}(x) \geq R_{t_i}(x \pm \vec{v}_1) \text{ et } R_{t_i}(x) \geq R_{t_i}(x \pm \vec{v}_2) \\ R_{t_i}(x) \geq R_{t_i \pm 1}(x) \end{array} \tag{5.2}$$

Nous avons donc à notre disposition une méthode efficace et peu coûteuse en temps de calcul afin de déterminer les lignes centrales potentielles de structures tubulaires dans l'image du patient. Nous allons désormais nous intéresser à la manière dont nous avons utilisé cette méthode conjointement avec le recalage d'atlas afin de segmenter les nerfs optiques du patient.

5.2.2 Application à la segmentation des nerfs optiques

Nous avons vu précédemment que le recalage d'atlas ne suffit généralement pas à obtenir de bons résultats, pour diverses raisons, pour la segmentation des nerfs optiques. Nous avons cependant constaté dans les résultats précédents que nous avions à notre disposition des méthodes permettant de bien recaler les yeux et le chiasma optique. De plus, les nerfs optiques sont généralement mal placés mais restent cependant proches de leur position réelle, permettant ainsi de restreindre la zone de recherche pour une méthode dédiée.

Etant donnés ces *a priori* sur les structures, nous avons choisi tout d'abord de segmenter grâce à la méthode proposée par [Krissian 2000] le canal tubulaire contenant le nerf optique. Puis, entre le chiasma optique et la sortie de ce canal, nous avons choisi d'extrapoler la position du nerf optique, celui-ci étant très peu visible dans cette zone, même pour un médecin. Nous avons donc suivi l'algorithme 6 afin d'effectuer cette segmentation :

Algorithme 6 Algorithme de segmentation d'un nerf optique

1: Recalage de l'atlas sur le patient.
2: Application de la transformation aux structures.
3: Sélection de l'imagette contenant le nerf optique.
4: Recherche de structures tubulaires dans cette imagette.
5: Application de la transformation au point de sortie du nerf optique du chiasma optique.
6: Tracé d'une ligne entre ce point et la fin du canal tubulaire.

Chaque nerf optique est traité séparément. Le recalage de l'atlas permet de localiser les structures environnantes. L'imagette est créée en rognant l'image à une boite englobante de la dilatation de la segmentation du nerf optique. Le seul canal tubulaire restant dans l'imagette est maintenant celui du nerf optique, qui est donc simplement sélectionnable en sachant qu'il doit être proche de la position trouvée par le recalage. Par la suite, nous sélectionnons dans l'atlas deux points précis, correspondants aux endroits où les nerfs optiques entrent dans le chiasma optique. En appliquant la transformation à ces points, nous connaissons donc les points de fin des nerfs optiques.

Nous relions enfin la fin du canal du nerf optique et ce point transformé par une ligne en utilisant un algorithme de type Bresenham [Bresenham 1965]. Une voie d'exploration sur ce dernier point pourrait être d'étudier la trajectoire du nerf optique dans cette zone et tracer une ligne similaire à cette trajectoire moyenne plutôt qu'une simple ligne droite. Nous avons donc en suivant cette méthode obtenu une segmentation de chacun des nerfs optiques. Nous allons maintenant nous concentrer sur les résultats obtenus par cette méthode.

5.3 Résultats

Afin d'illustrer les résultats obtenus par notre méthode, nous avons repris les deux patients utilisés pour illustrer le problème des nerfs optiques dans la figure 5.1. Nous avons dans ces résultats choisi d'utiliser la méthode multi-affine afin de recaler les patients sur l'atlas. Nous nous sommes concentrés dans ce cas sur le recalage uniquement des structures environnantes (yeux, chiasma optique et tronc cérébral), ceci permettant également d'être plus rapide que par une méthode de recalage dense si seuls les nerfs optiques sont à segmenter.

Nous avons par la suite utilisé notre méthode pour extraire les nerfs optiques. Les contours sont ensuite extraits des segmentations binaires par une extraction d'isosurface permettant d'obtenir les contours dans la figure 5.2. Nous pouvons constater que les contours obtenus ici sont nettement plus conformes à la segmentation attendue, notamment dans les coupes sagittales, où cette fois les nerfs optiques sont réellement segmentés, contrairement aux résultats obtenus dans la figure 5.1. Enfin, ces résultats qualitatifs ont été confirmés par une étude plus quantitative sur les images de l'IGR [Isambert 2005], présentée dans la section 4.3.4 du chapitre 4, où le mode multi-affine utilise cette méthode de segmentation des nerfs optiques.

5.4 Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre une méthode automatique, simple et efficace permettant de segmenter précisément le nerf optique. Cette méthode, qui se base sur une méthode d'extraction de structures tubulaires originellement utilisée pour la segmentation de vaisseaux, permet de prendre en compte la grande diversité de formes que peut prendre cet organe. Elle a également pour avantage de tirer parti du positionnement grossier donné par un recalage d'atlas afin de réduire l'espace de recherche du nerf optique. Cette méthode illustre donc parfaitement le type de post-traitement spécifique pouvant être apporté à notre méthode de segmentation par atlas sur les organes précis où celle-ci n'est pas optimale.

Comme nous l'avons mentionné dans la description de notre méthode, une piste d'amélioration pour cette méthode reste l'interpolation entre la sortie du canal tubulaire et le chiasma optique. Cela est fait pour le moment par une ligne droite qui n'est *a priori* pas la solution optimale. Une possibilité serait de déterminer une position moyenne des nerfs optiques dans le cerveau en utilisant des méthodes similaires

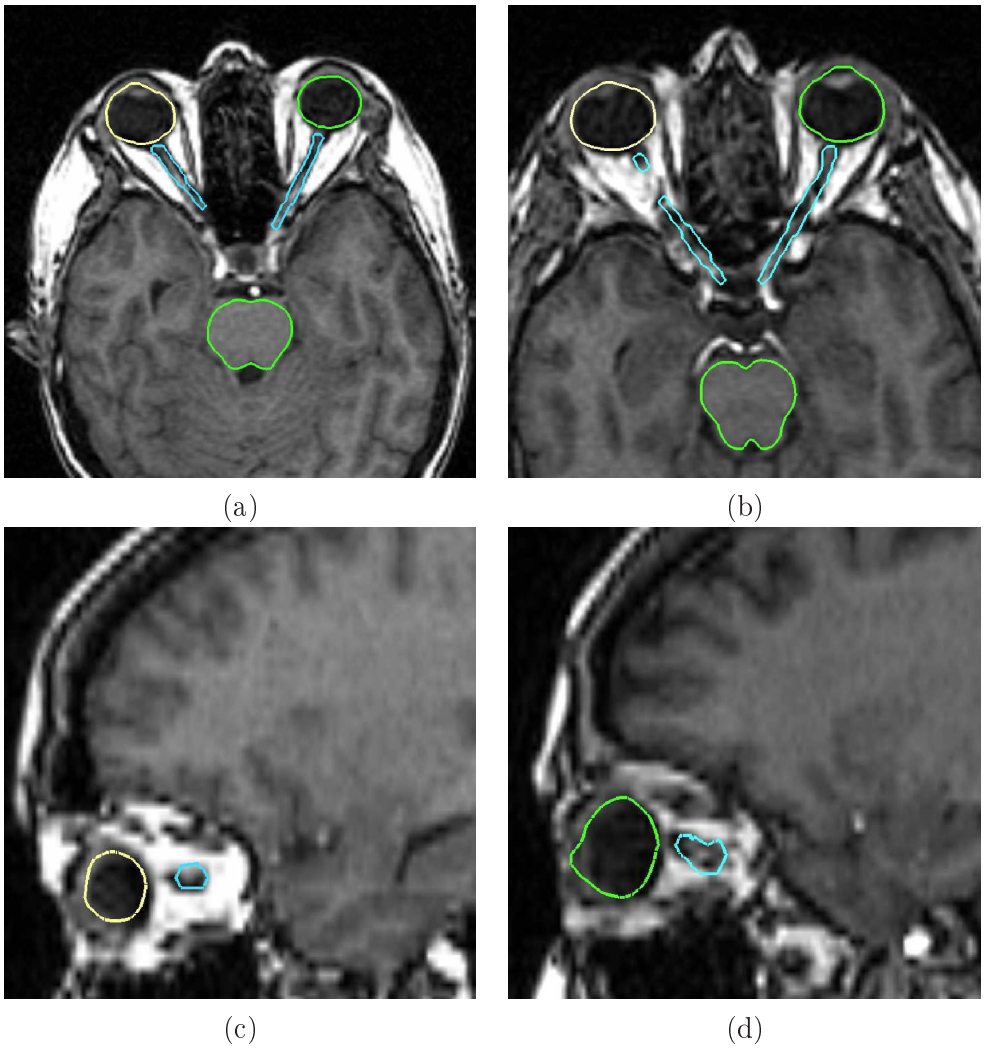


FIG. 5.2 – **Exemples de segmentations obtenues par notre méthode**. Les nerfs optiques sont ici bien mieux segmentés que par le recalage de l'atlas dans la figure 5.1 (voir texte). (a), (b) : Vues axiales de deux patients segmentés ; (c), (d) : Vues sagittales correspondantes.

à celles utilisées pour les statistiques sur des lignes sulcales tracées manuellement [Fillard 2006]. Utiliser cette information supplémentaire permettrait certainement d'améliorer encore la segmentation obtenue.

Chapitre 6

Prise en compte de régions pathologiques

Sommaire

6.1 Introduction **109**
6.2 Segmentation d'une résection chirurgicale **110**
6.2.1 Observations sur une résection chirurgicale 110
6.2.2 Méthode de segmentation 110
6.2.3 Résultats 113
6.3 Segmentation de tumeurs **114**
6.3.1 Etat de l'art 115
6.3.2 Observations sur la zone tumorale 115
6.3.3 Méthode 116
6.3.4 Résultats 118
6.4 Introduction des zones pathologiques dans l'atlas **119**
6.4.1 Introduction de la pathologie dans la méthode Pasha 120
6.4.2 Introduction de la pathologie dans la méthode Runa 123
6.5 Conclusion **126**

Publications reliées Les méthodes présentées dans ce chapitre ont donné lieu à deux publications. La segmentation de la pathologie et son introduction dans l'algorithme Pasha 6.4.1 a été présentée dans la conférence nationale SFPM'04 [Commowick 2004]. L'introduction de la pathologie dans l'algorithme Runa, section 6.4.2, a été présentée en co-auteur à la conférence MICCAI'04 [Stefanescu 2004a].

6.1 Introduction

Nous avons évoqué à plusieurs reprises dans les chapitres précédents la nécessité de prendre en compte la tumeur ou la présence d'une résection chirurgicale chez le patient. La tumeur déforme l'anatomie environnante (effets de masse) et n'est pas présente dans l'atlas. Une résection chirurgicale n'est pas présente non plus dans l'atlas. Elle entraîne cependant peu ou pas de déformations des tissus environnants. Du fait de l'absence de représentation de ces structures, le recalage entre les images dans ces régions peut être erroné. Ces erreurs seront ensuite propagées à une partie du voisinage des régions anormales par la régularisation effectuée dans l'algorithme

de recalage utilisé. Ainsi, des erreurs de segmentation pourront se produire dans ces régions avoisinantes.

Nous présentons dans ce chapitre une méthode permettant de prendre en compte ces segmentations dans le cadre de deux algorithmes de recalage non rigide : Pasha [Cachier 2003] et Runa (voir chapitre 2 section 2.3.2.2, et [Stefanescu 2004b]). Nous proposons tout d'abord une méthode permettant de segmenter les structures anormales chez le patient. Puis, nous présenterons l'introduction de ces structures dans le recalage. Les méthodes proposées ici ont l'avantage d'être relativement indépendantes de l'algorithme de recalage utilisé et peuvent être généralisées simplement à d'autres algorithmes.

6.2 Segmentation d'une résection chirurgicale

Nous allons tout d'abord étudier la segmentation de la zone correspondant à la résection chirurgicale (autrement appelée lit opératoire). Pour cela, il faut définir ce que nous considérons comme étant un lit opératoire. Par la suite, nous décrirons la méthode utilisée afin d'extraire cette région.

6.2.1 Observations sur une résection chirurgicale

Nous pouvons dégager un certain nombre de propriétés générales quant à la forme et à la taille d'une résection chirurgicale, ceci grâce à une connaissance *a priori* du déroulement d'une opération. Nous avons donc utilisé les observations suivantes afin de pouvoir segmenter efficacement cette région :

- elle est constituée de liquide céphalo-rachidien (LCR). A ce titre, elle aura donc le même comportement que celui-ci dans les IRM, c'est-à-dire un hyposignal en T1 et un hypersignal en T2.
- elle peut être connectée aux ventricules. En effet, l'opération peut être réalisée en passant par ceux-ci, ou le volume tumoral enlevé peut être suffisamment grand pour qu'une connexion soit créée en l'enlevant. Il nous faudra donc séparer de manière efficace ces deux structures.
- elle ne comporte qu'une seule composante connexe et celle-ci a une taille importante comparativement aux autres structures telles que les sillons corticaux.
- la forme du lit opératoire est régulière en ce sens qu'elle ne comporte pas ou peu de repliements par rapport à une sphère. En effet, lors de l'opération, le chirurgien essaie d'enlever le minimum de surface du cortex tout en enlevant la tumeur entièrement. De ce fait, la zone supprimée suit souvent les sillons et prend une forme simple.

6.2.2 Méthode de segmentation

La méthode implémentée ici prend en compte toutes ces observations. Le processus se résume en trois grandes étapes :

- extraction du LCR à partir des IRM T1 et T2,

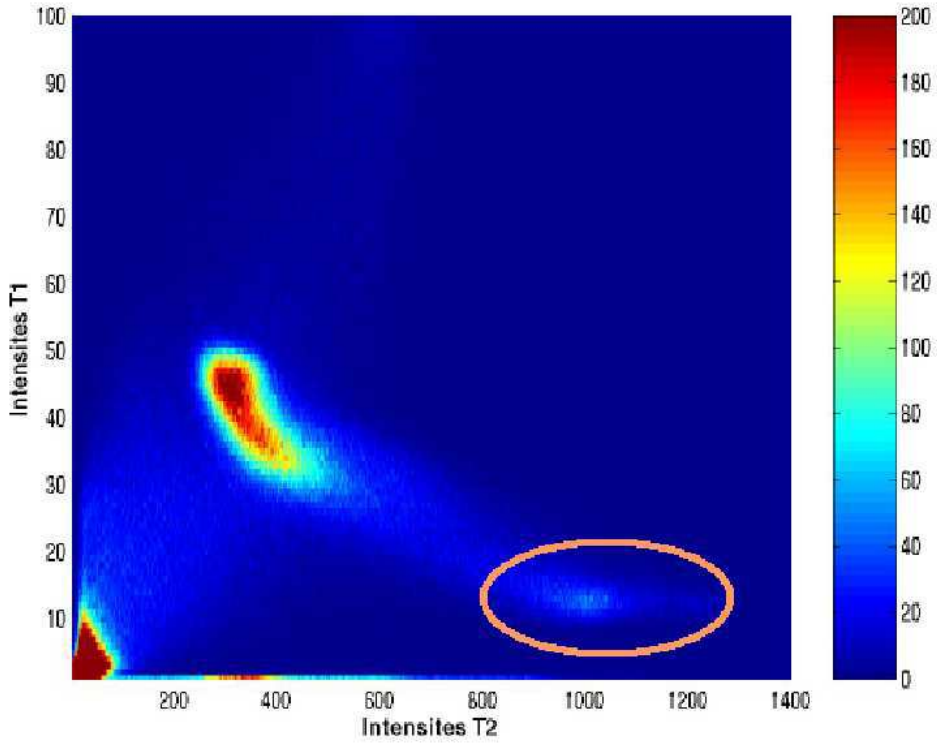


FIG. 6.1 – **Exemple d'histogramme conjoint T1/T2**. L'ellipse représente schématiquement la zone choisie comme étant du LCR.

- suppression des principales structures non désirées comme les ventricules et les yeux,
- conservation de la plus grande structure restante en utilisant une carte de distances dans chaque composante connexe.

L'extraction du LCR s'effectue en utilisant l'histogramme conjoint (cf figure 6.1) des images T1 et T2 recalées rigidement entre elles. Dans cet histogramme, représentant une densité de probabilité jointe empirique des intensités T1 et T2, la zone correspondant au LCR est toujours située dans la même partie (hyposignal T1 / hypersignal T2) et la forme de celle-ci s'apparente fortement à une gaussienne 2D. La méthode utilisée consiste donc à sélectionner une zone rectangulaire dans cet histogramme. Cette zone peut être sélectionnée de manière automatique lorsque les images sont acquises sur la même machine avec les mêmes paramètres. Par la suite, les moyennes et la matrice de covariances d'une gaussienne 2D sont calculées sur cette partie de l'histogramme. Enfin, cette gaussienne est utilisée pour définir un masque elliptique sur l'histogramme conjoint (cf figure 6.1). Cette méthode correspond à une classification tissulaire partielle de type Expectation Maximization [Dempster 1977, Leemput 1999].

Une fois cette segmentation primaire du LCR obtenue, deux structures principales sont indésirables et doivent de ce fait être supprimées efficacement de la segmentation : les ventricules d'une part, car ils sont constitués de LCR, et les yeux d'autre part car ceux-ci ont le même comportement que le LCR en T1 et T2. Un atlas recalé affinement sur ces IRM est donc utilisé afin de supprimer ces composantes. Les yeux sont alors considérés comme étant les composantes connexes ayant une intersection non nulle avec les yeux de l'atlas.

Lors de la suppression des ventricules, il est important de ne pas supprimer le lit opératoire si celui-ci est connecté avec un de ceux-ci. Un découpage en composantes connexes ne suffit pas à la séparation du ventricule et du lit opératoire (cf figure 6.2). C'est pourquoi un découpage plus fin est utilisé. Cette méthode est basée sur l'utilisation de la squelettisation par zones d'influence [Serra 1982]. Une carte de distances aux bords est donc calculée afin de trouver les maximums régionaux de distances au sein des structures du LCR détectées. Des zones sont ensuite recréées à partir de ces informations. Ainsi, on peut séparer les ventricules du lit opératoire (comme le montre l'exemple sur une coupe transverse figure 6.2).

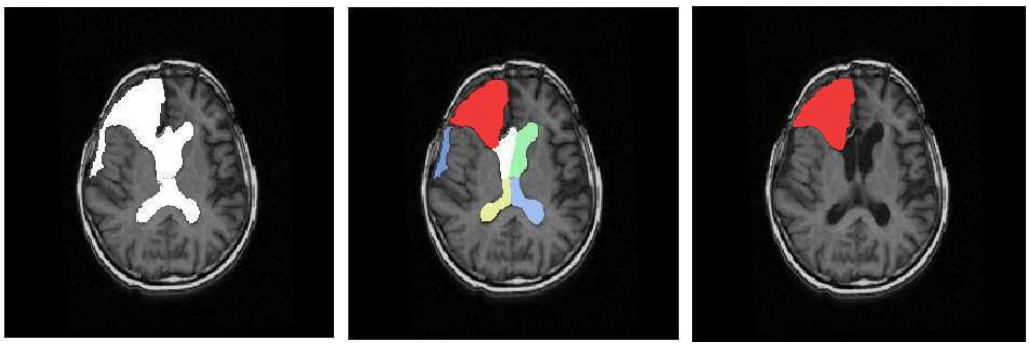


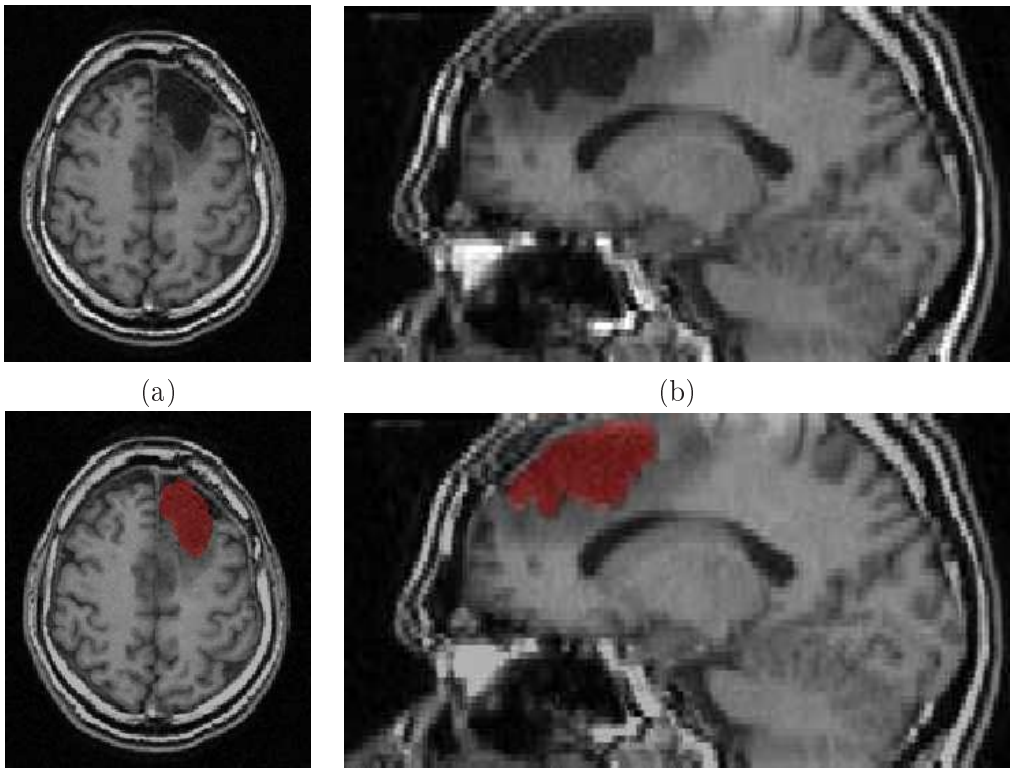
FIG. 6.2 – **Séparation en zones du LCR extrait**. De gauche à droite : composante connexe du LCR extrait ; zones obtenues par la méthode proposée ; zone retenue après segmentation.

Cette méthode a pour propriété directe de séparer une composante connexe en ses composantes reliées par un passage étroit. Pour accentuer cette étroitesse et donc la qualité de la séparation, une érosion est appliquée avant cette séparation.

De cette façon, les ventricules peuvent être enlevés sans supprimer le lit opératoire. Dans le but de reconnaître les structures étiquetées de l'atlas dans la segmentation du LCR, un test de recouvrement [Jaccard 1912, Zou 2004a, Zou 2004b] entre chaque zone A obtenue et les structures de l'atlas B (selon la formule $JSC = \frac{card(A \cap B)}{card(A)}$) est effectué. Un seuillage sur chaque valeur de recouvrement est ensuite effectué pour identifier les zones correspondant aux structures de l'atlas et les supprimer.

La dernière étape consiste à ne conserver qu'une seule composante connexe parmi celles restantes. Cette sélection peut être faite de deux manières :

– conserver la composante connexe ayant le volume le plus important, ou



(a) (b)

(c) (d)

FIG. 6.3 – **Exemple de lit opératoire extrait**. Ligne du haut : IRM T1, ligne du bas : superposition du lit segmenté sur l'IRM T1.

– calculer une carte de distances au sein de chaque composante connexe puis conserver celle dont la distance maximale au bord est la plus importante.

Cette dernière solution est la plus intéressante. En effet, elle permet de prendre en compte notre hypothèse sur la forme du lit opératoire. De plus, la première solution n'est que partiellement satisfaisante dans le cas d'affaissements du cerveau dus à l'opération. Ces affaissements génèrent en effet des composantes de LCR très volumineuses, qui pourraient être considérées comme le lit opératoire dans ce cas. Cependant la forme de ces structures étant très allongée, la deuxième solution permet de mieux éliminer ces régions.

6.2.3 Résultats

La méthode de segmentation du lit opératoire a été testée sur la base d'images du CAL (voir chapitre 4). Nous avons tout d'abord inspecté visuellement ces résultats sur 25 des patients de cette base comportant une résection chirurgicale. Cette étude montre que la méthode segmente bien la zone désirée dans environ 90 % des 25 patients ayant une résection chirurgicale, comme le montre un exemple de segmentation obtenue sur la figure 6.3.

De plus, le nombre de patients et d'IRM par patients traités est important (25

patients ayant un lit opératoire et entre un et six instants par patient). On peut également remarquer que cette méthode a pour avantage d'être automatique. En effet, sur nos images de test, nous avons toujours utilisé les paramètres par défaut. On peut par ailleurs constater que la séparation en zones plus fines que de simples composantes connexes permet de bien séparer le lit opératoire des ventricules.

En revanche, nous avons pu constater certaines erreurs dans le fonctionnement de cette segmentation. Nous avons pu identifier cinq causes principales aux problèmes rencontrés dont certaines peuvent se cumuler :

- le lit opératoire est très fortement connecté aux ventricules. Dans ce cas, soit le lit est supprimé avec les ventricules, soit la segmentation du lit comprendra également une partie du ventricule. Afin de pallier à ce problème, nous avons rajouté un critère de distance entre la zone à supprimer et l'atlas de référence. Ainsi, nous pouvons éviter de supprimer le lit opératoire tout en supprimant le mieux possible le ventricule.
- la distance aux bords d'un affaissement du cerveau est plus grande que la distance aux bords du lit opératoire. L'affaissement sera donc détecté à la place du lit opératoire. Ceci pourrait être évité en introduisant une nouvelle contrainte sur la dernière étape de sélection de la composante connexe. Cette contrainte pourrait comporter par exemple le rapport entre le plus petit rayon et le plus grand rayon d'un ellipsoïde englobant chaque composante connexe. De cette façon, les affaissements ayant en général une forme allongée pourraient être mieux supprimés.
- une tumeur nécrosée d'un volume important comparé au lit opératoire est présente. Dans ce cas, la nécrose sera sélectionnée comme lit opératoire.
- le lit opératoire est fortement connecté à une partie nécrotique de la tumeur. Dans ce cas, le lit opératoire segmenté contiendra également cette partie nécrotique.
- un affaissement du cerveau est connecté au lit opératoire. Dans ce cas, le lit segmenté contiendra également l'affaissement. Une solution simple à ce problème serait de prendre une érosion plus importante pour séparer ces deux régions. Nous avons appliqué ici une autre solution qui consiste à utiliser un rapport entre le plus grand rayon et le plus petit rayon d'une zone pour détecter un affaissement.

6.3 Segmentation de tumeurs

Le lit opératoire est un point important à prendre en compte pour obtenir une bonne mise en correspondance de l'atlas sur l'image d'un patient. Cependant, lorsqu'une tumeur suffisamment large est présente, le cerveau s'en trouve fortement déformé. La zone tumorale n'étant pas présente dans l'atlas, le recalage d'un atlas idéal sur l'IRM du patient devient difficile. De plus, comme souligné dans le chapitre 1, il est intéressant de connaître les contours de la tumeur pour une planification du traitement en radiothérapie. Pour toutes ces raisons, nous présentons ici une

méthode permettant d'obtenir une segmentation de la tumeur et de son œdème à partir des IRM T1 et T2.

6.3.1 Etat de l'art

Les algorithmes les plus courants de segmentation de tissus sains ont tout d'abord été appliqués pour segmenter la tumeur. Nous avons pour notre part testé un algorithme de classification multispectrale de type EM sur nos données. Cette classification s'est révélée incapable de segmenter une tumeur. En effet, en présence de ces tissus pathologiques, cet algorithme est biaisé fortement jusqu'à parfois inverser deux classes.

Souvent, les lésions ou les tumeurs sont considérées comme étant des outliers d'un modèle de mixture de gaussiennes. Les modèles d'outliers peuvent être très variés allant de la comparaison avec une classification attendue fournie par un atlas statistique à l'utilisation de champs de Markov [Kapur 1999].

Une méthode très employée consiste à ne pas utiliser uniquement une classification tissulaire mais à y rajouter l'utilisation d'un a priori géométrique. Warfield et al. [Warfield 2000] ont par exemple combiné le recalage élastique d'un atlas avec une classification statistique. Une autre méthode [Moon 2002] consiste à rajouter des classes spécifiques dans un algorithme de classification de type EM afin de prendre en compte l'œdème et la tumeur.

Il est également possible d'utiliser une croissance de régions à partir d'une zone d'intérêt déterminée en utilisant par exemple une des méthodes EM précédemment citées [Hojjatoleslami 2001, Ho 2002].

Enfin, d'autres approches ont été explorées comme la morphologie mathématique [Gibbs 1996] ou le calcul de différences de textures entre les tissus normaux et pathologiques [Kjaer 1995].

6.3.2 Observations sur la zone tumorale

Les tumeurs sont, de par leur variété de forme et de positions, des tissus très difficiles à segmenter. En effet, nous avons pu constater qu'aucune des observations utilisées lors de la segmentation du lit opératoire ne restait valable dans le cas d'une tumeur. Une tumeur se conforme cependant à certaines observations :

- la zone tumorale peut être constituée de trois types de tissus : la partie nécrotique, la tumeur en elle-même et son œdème. Ces trois parties réagissent de différentes manières dans les IRM. En effet, la partie nécrotique aura les mêmes intensités que le LCR tandis que les autres parties s'étaleront de manière plus continue en hyposignal T1 et en hypersignal T2.
- elle peut être située à n'importe quel endroit dans le cerveau.
- elle peut enfin être constituée de plusieurs composantes connexes.

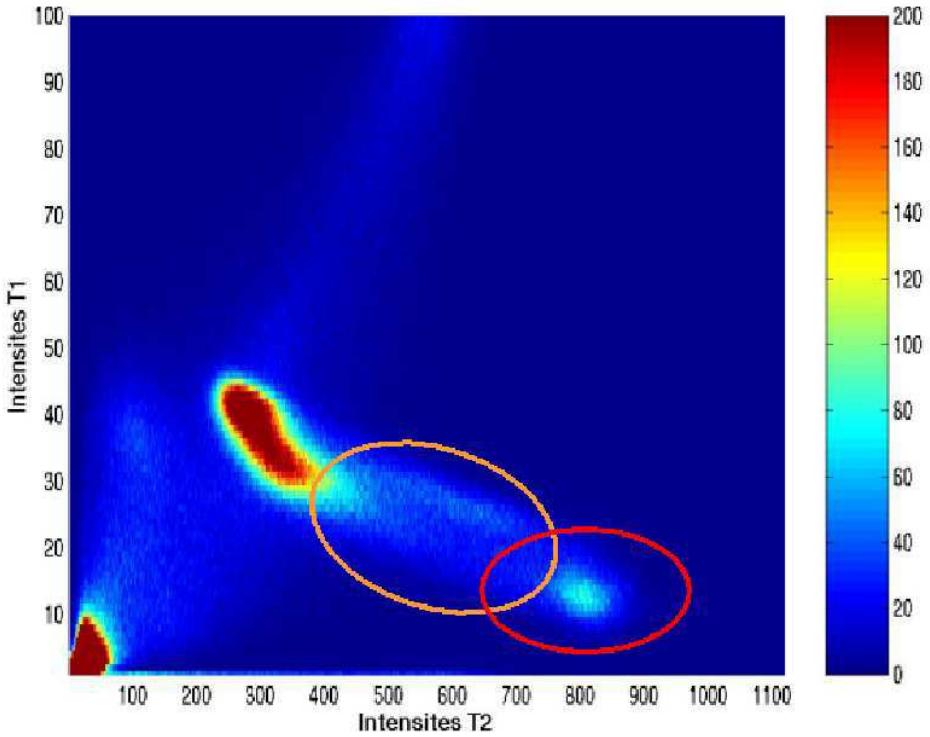


FIG. 6.4 – **Exemple d'histogramme conjoint servant à la segmentation tumorale**. Les deux ellipses représentent schématiquement la zone sélectionnée.

6.3.3 Méthode

Le principe de base utilisé ici est en fait une extension de la segmentation du lit opératoire. Nos utilisons dans cette méthode les mêmes données que pour la segmentation du lit opératoire, à savoir les IRM T1 et T2. Il s'agit ici de segmenter les zones correspondant aux deux ellipses dessinées figure 6.4 puis de supprimer les structures non désirées. Là encore, les deux ellipses sont créées en adaptant deux gaussiennes, de manière similaire au paragraphe 6.2.2, sur les zones indiquées sur le schéma.

Ce problème se révèle bien plus difficile que la segmentation du lit opératoire. En effet, nous avons dénombré un certain nombre de problèmes potentiels dont il faudra s'affranchir afin de pouvoir segmenter correctement la zone tumorale :

- les effets de volumes partiels : en sélectionnant une zone telle que celle de la figure 6.4, les volumes partiels entre le LCR et la matière grise seront également segmentés.
- le problème le plus difficile se trouve dans la différenciation entre les parties nécrosées de la tumeur et le LCR. En effet, ces deux entités peuvent être très proches et donc très difficiles à différencier.

Il est donc important de prendre en compte ces paramètres lorsque l'on souhaite

enlever les zones correspondant aux sillons et autres structures du LCR. L'algorithme utilisé se résume en quatre étapes :

- segmentation globale du LCR et de la tumeur,
- segmentation du LCR seul,
- suppression des principales structures du LCR,
- suppression des sillons et affaissements du cerveau.

Le LCR et la tumeur seront segmentés en utilisant la zone délimitée par le contour orange sur la figure 6.4, tandis que la segmentation du LCR est effectuée de la même manière que dans le paragraphe 6.2.2. Les yeux et les structures principales du LCR seront supprimés en se basant sur la même méthode que précédemment. Cependant dans ce cas, il est important d'être plus précis car des zones nécrotiques peuvent être à proximité des ventricules. Les structures principales du LCR à supprimer sont dilatées avant d'être soustraites afin de mieux supprimer les effets de volumes partiels. Par la suite, une grande partie des sillons isolés sont supprimés par une opération de morphologie mathématique.

Le problème principal subsistant consiste à supprimer les sillons proches de la tumeur et ce sans supprimer les zones nécrotiques de la tumeur. Pour cela, trois solutions ont été envisagées :

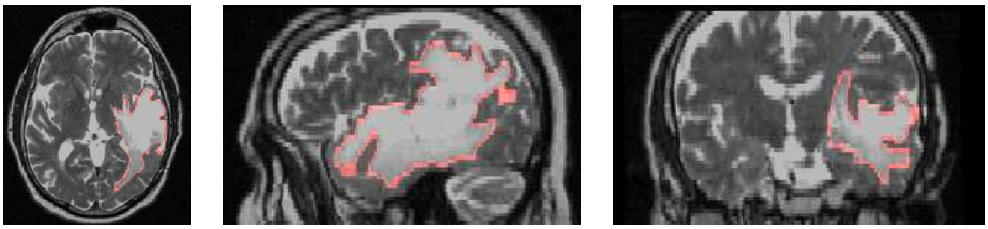
- calculer un masque binaire au travers duquel la segmentation du LCR sera soustraite. Ce masque peut être calculé de deux manières différentes :
  - méthode M_1 : à partir des informations de niveaux de gris de l'image T1, c'est-à-dire en effectuant un seuillage sur l'IRM du patient et par morphologie mathématique, ajouter les zones nécrotiques dans ce masque.
  - méthode M_2 : à partir du recalage non rigide de l'atlas précédemment effectué, en sélectionnant les zones que l'on souhaite conserver.
- méthode M_3 : utiliser une information a priori (atlas statistique du LCR) afin de discriminer les zones nécrotiques pour ne pas les supprimer.

Par la suite, en utilisant la première classe de méthodes (M_1 et M_2), on obtient donc un masque binaire et en soustrayant la segmentation du LCR au travers de ce masque, les zones de LCR peuvent être enlevées sans supprimer les parties nécrosées de la tumeur.

La dernière solution (M_3) utilise quant à elle l'information présente sous la forme d'un atlas statistique présentant pour chaque voxel sa probabilité d'appartenir au LCR. L'utilisation de cet atlas se fait par l'intermédiaire de son recalage sur l'IRM du patient. Par la suite, la segmentation du LCR est découpée en zones d'influence, puis pour chaque zone un seuillage sur la probabilité moyenne d'appartenir au LCR est effectué afin de décider si la zone est à enlever de la segmentation de la tumeur ou non. Cette méthode a également pour avantage de pouvoir simplement introduire une notion de distance au LCR de l'atlas statistique permettant d'éviter de supprimer les larges zones nécrotiques proches spatialement du LCR.

6.3.4 Résultats

Mes tests ont tout d'abord porté sur la comparaison des deux méthodes M_1 et M_2 de création du masque binaire évoquées précédemment. Les deux méthodes se sont révélées similaires au niveau des résultats, celles-ci permettant d'obtenir des segmentations intéressantes. Nous pouvons effectivement constater sur les figures 6.5 et 6.6 que la tumeur et son œdème ont été globalement bien segmentées grâce à ce procédé. Cependant, lorsque les zones nécrotiques sont trop proches du LCR du bord du cerveau, celles-ci peuvent être supprimées car étant en dehors du masque.



(a) (b) (c)

FIG. 6.5 – **Exemple de segmentation de tumeur**. Vues sur trois coupes orthogonales de la tumeur segmentée (en rouge).

Le problème principal des méthodes utilisant un masque de suppression du LCR reste la suppression des sillons lorsque la tumeur est proche du bord du cerveau. Nous pouvons en effet constater (flèches sur la figure 6.6) qu'une partie des sillons corticaux n'ont pu être supprimés. Ce problème est certainement dû, pour la première méthode, à l'imprécision du masque venant des opérations de dilatation/érosion nécessaires à sa construction. Dans le cas de la seconde méthode, cet effet peut être dû aux défauts du recalage non rigide. En effet, afin d'éviter les problèmes posés par la présence de la tumeur, la transformation non rigide utilisée dans ce cas est très contrainte et des structures telles que les sillons ne sont plus bien recalés. Cependant nous pouvons noter dans ce cas précis que la segmentation reste tout à fait correcte.

La seconde partie des tests a été consacrée à la méthode utilisant un atlas statistique (méthode M_3). Les résultats obtenus dans ce cas se révèlent meilleurs au niveau de la précision de la segmentation, notamment dans la suppression des sillons comme par exemple au niveau de la scissure de Sylvius (flèches sur la figure 6.6).

Cependant, des améliorations peuvent encore être apportées. En effet, des zones comme la faux du cerveau, sont des zones dans lesquelles les effets de volumes partiels sont très importants. De ce fait, ces zones peuvent être sélectionnées comme faisant partie de la tumeur. Il serait donc intéressant d'introduire ces structures dans l'algorithme de segmentation.

De plus, nous avons constaté que les zones d'influence, bien que plus précises que les simples composantes connexes, sont insuffisantes dans le cas de la segmentation de tumeur en utilisant un atlas statistique. En effet, lorsqu'une nécrose est proche du LCR, il est possible qu'une zone contienne une partie de LCR ainsi qu'une partie de la nécrose. Dans ce cas, quelle que soit l'action effectuée (supprimer la

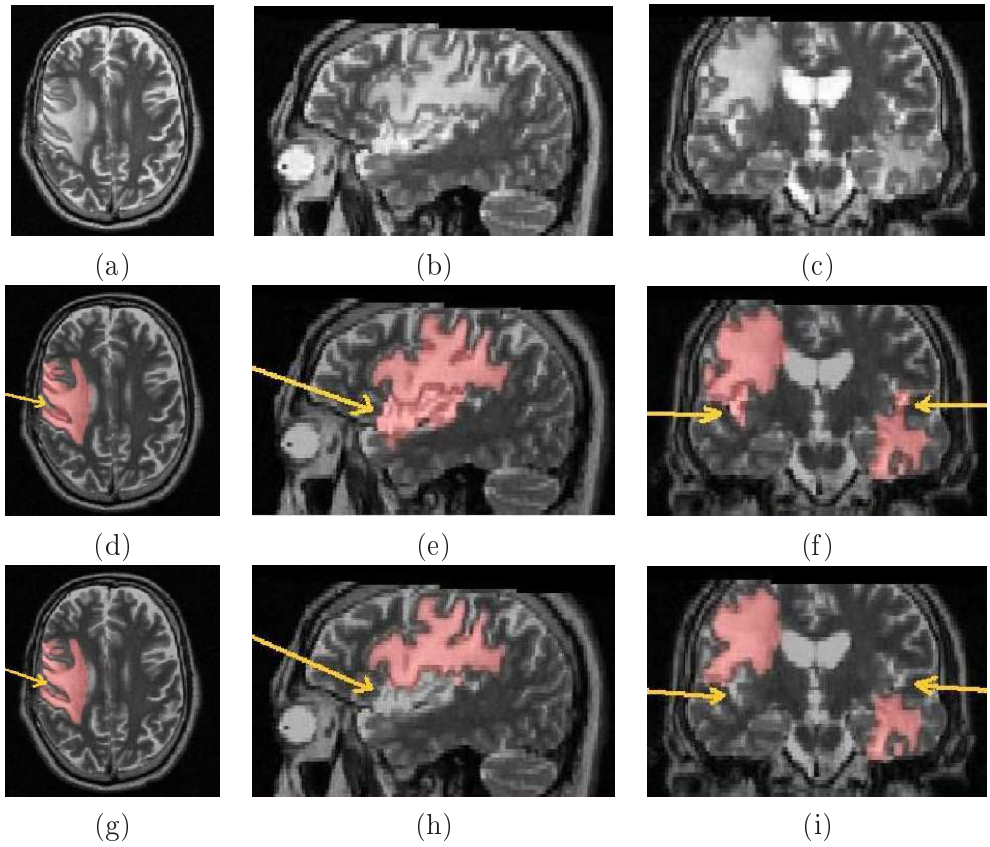


FIG. 6.6 – **Exemple de segmentation de tumeur.** IRM T2 (ligne du haut) ; la tumeur segmentée en utilisant un masque binaire (ligne du milieu) ; la tumeur segmentée avec atlas statistique (ligne du bas).

zone ou la conserver) le résultat sera erroné. Il serait donc intéressant de séparer le LCR segmenté non seulement en zones d'influences mais en utilisant une autre méthode prenant en compte des changements d'intensité au sein d'une zone. Enfin, l'utilisation de l'EM (Expectation Maximization) incluant une détection d'outliers [Warfield 2000, Kaus 2001] pourrait également être envisagée comme une autre méthode de segmentation.

6.4 Introduction des zones pathologiques dans l'atlas

Les algorithmes de recalage non rigide tels que ceux présentés dans cette thèse ne donnent pas de résultats satisfaisants lorsqu'une partie du cerveau a été enlevée par un acte chirurgical. Ceux-ci supposent en effet l'existence d'une bijection entre les deux images à recaler. Or l'existence de régions telles que le lit opératoire et la tumeur dans uniquement l'une des deux images invalide cette hypothèse. En effet, cette situation génère une différence notable par rapport aux niveaux de gris de référence donnés par l'atlas. De ce fait, la zone du lit opératoire et un voisinage

conséquent de cette zone du fait de la régularisation auront un recalage faux.

De la même manière, la présence d'une tumeur suffisamment développée dans le cerveau du patient peut également provoquer des erreurs de recalage, notamment lorsque la tumeur comporte une zone nécrotique proche du bord du cerveau ou bien lorsque la tumeur provoque des effets de masse importants. Nous présentons dans cette section des exemples d'introduction de la résection chirurgicale et de la tumeur dans le recalage dans deux méthodes différentes : Pasha [Cachier 2003] et Runa (présentés section 2.3.2.2). Ces méthodes d'introduction peuvent s'adapter simplement à d'autres algorithmes de recalage.

6.4.1 Introduction de la pathologie dans la méthode Pasha

La première méthode de recalage étudiée ici utilise une régularisation élastique uniforme. La présence d'une tumeur ou d'une résection chirurgicale perturbe donc fortement le recalage en propageant le résultat erroné des régions pathologiques sur les régions avoisinantes. Nous présentons ici des méthodes permettant d'introduire la connaissance *a priori* extraite des images du patient dans l'atlas.

6.4.1.1 Introduction du lit opératoire

La première tâche est d'introduire le lit opératoire dans l'atlas afin d'améliorer le recalage de celui-ci. Cette zone correspond à une disparition de matière laissant cependant le cerveau dans une forme normale. La première méthode utilisée est proche du recalage classique d'atlas présenté dans le chapitre 1 et se décompose en quatre étapes :

- recalage affine de l'image T1 de l'atlas sur l'IRM T1 du patient
- segmentation du lit opératoire à partir des images T1 et T2
- introduction du lit érodé dans l'atlas
- recalage non rigide du T1 de l'atlas sur le T1 du patient

Cette méthode prend bien en compte le fait que le cerveau n'est pas déformé par la présence d'un lit opératoire. La seconde méthode testée est similaire à celle de Dawant et al. [Dawant 2002] dans le cadre de l'introduction d'une tumeur. Dans ce cas, la zone pathologique est introduite après avoir effectué un premier recalage non rigide selon les étapes suivantes :

- recalage affine de l'image T1 de l'atlas sur l'IRM T1 du patient,
- segmentation du lit chirurgical,
- recalage non rigide de l'image T1 de l'atlas sur l'IRM T1,
- introduction du lit érodé dans l'atlas recalé,
- recalage non rigide de l'atlas modifié sur le T1 du patient.

Afin de prendre en compte le fait que le cerveau n'est pas déformé par la présence d'un lit opératoire, nous avons utilisé un premier recalage fortement régularisé.

Avant de procéder au recalage non rigide, il est important de se demander de quelle manière introduire le lit chirurgical dans l'atlas recalé, ce quelle que soit la méthode choisie. La zone obtenue est érodée afin d'être sûr de ne pas supprimer de

partie importante de l'atlas à cause d'une mauvaise détection du lit opératoire ou d'un placement légèrement faux de l'atlas après le recalage (affine ou non rigide). Par la suite, deux solutions ont été envisagées pour introduire le lit érodé dans l'atlas.

La première solution, proposée par Dawant et al. dans le cadre de la prise en compte d'une tumeur, est la plus simple. Elle consiste à remplacer la zone segmentée par une zone de niveau de gris arbitraire constant (par exemple 0) dans le T1 de l'atlas. Le problème posé concerne le niveau de gris à utiliser (0, une moyenne des niveaux de gris de la zone détectée dans l'image T1, ...) et l'influence du choix du niveau de gris sur le recalage final.

La seconde solution envisagée consiste à remplacer la zone segmentée par la zone correspondante de l'image T1 du patient. Cette solution permet d'avoir une idée *a priori* sur le comportement du recalage non rigide effectué ensuite. En effet, une telle zone imposera théoriquement un déplacement quasi nul à cet endroit du cerveau.

6.4.1.2 Introduction de la tumeur

La seconde structure à prendre en compte dans le recalage est la tumeur. Cette structure, contrairement au lit opératoire correspond à un ajout de matière (dû au développement anarchique de la tumeur) et donc induit une déformation parfois très forte du cerveau.

Nous avons utilisé plusieurs techniques afin de prendre en compte la tumeur dans le recalage. Nous avons tout d'abord utilisé la méthode décrite précédemment en remplaçant la tumeur segmentée dans l'atlas recalé affinement.

Nous avons par ailleurs utilisé de nouveau la méthode proposée par Dawant et al. Dans ce cas, le premier recalage non rigide est moins erroné que dans le cas de la présence d'un lit opératoire. Cette méthode prend a priori mieux en compte la présence de la tumeur et devrait permettre de prendre en compte les déformations induites par celle-ci.

6.4.1.3 Résultats

Introduction du lit opératoire Mes tests ont eu ici pour but l'étude de l'effet sur le recalage final de l'introduction du lit opératoire dans l'atlas. Le recalage se trouve considérablement amélioré lorsque l'information sur le lit opératoire est introduite dans le recalage (cf figure 6.7) et ce quelle que soit la méthode utilisée pour le remplacement dans l'atlas. La coupe transverse présentée sur la figure 6.7 (a) est une coupe inférieure à celle de la figure 6.3. Sur le résultat sans prise en compte du lit opératoire (d), on constate que le ventricule droit est écrasé par le cerveau qui se déforme pour s'adapter au lit opératoire (flèches). Au contraire, en intégrant le lit opératoire dans l'atlas, cet effet disparaît et le ventricule droit retrouve une forme normale et correspondant au patient.

Nous pouvons constater que les résultats obtenus avec la méthode de Dawant et al. sont légèrement moins bons : le lit opératoire est bien pris en compte et permet d'améliorer les résultats dans la zone proche du lit chirurgical ; cependant une

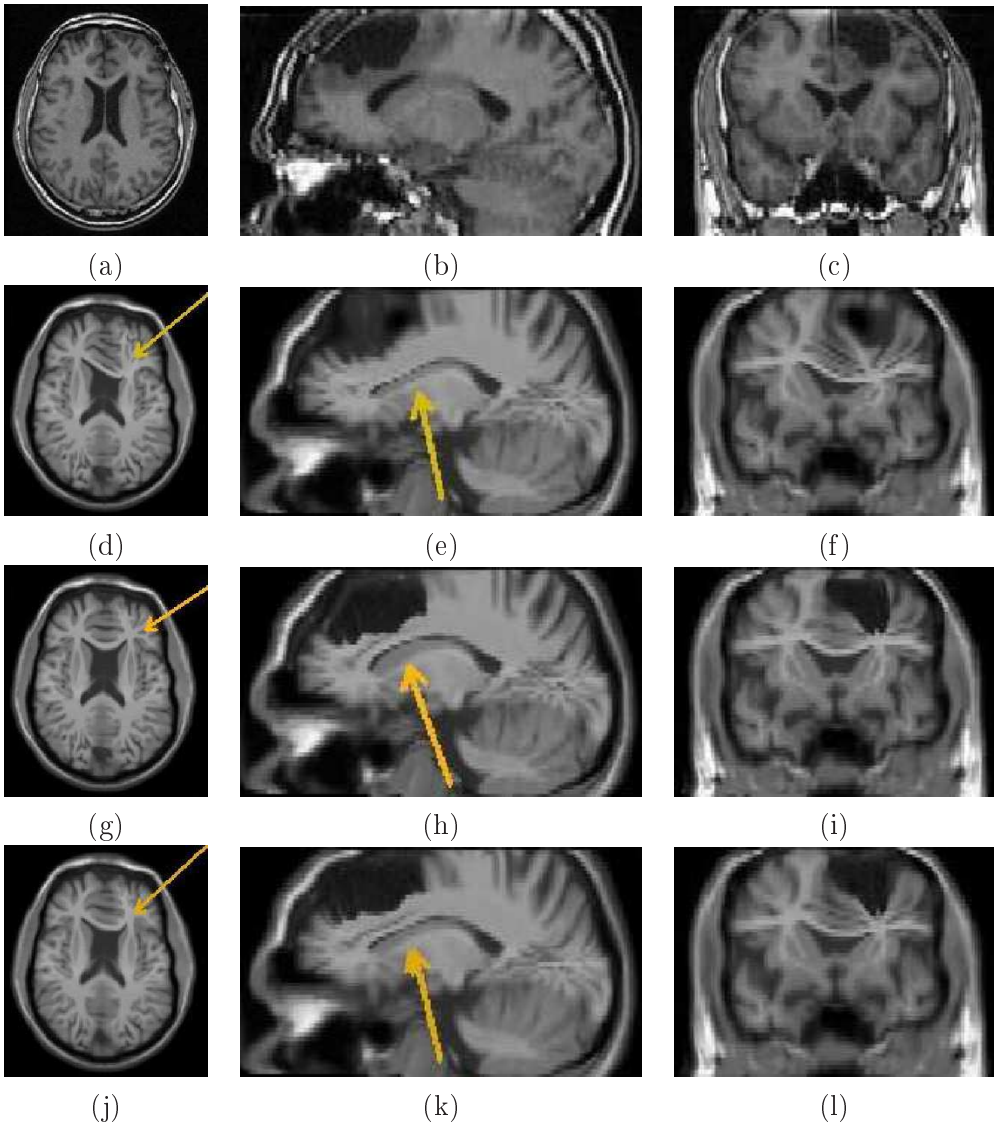


FIG. 6.7 – **Illustration de l'apport du lit opératoire**. Images de l'IRM T1 du patient (a, b, c) et de l'atlas recalé sur le patient sans (d, e, f), avec prise en compte du lit opératoire (g, h, i), et en utilisant la méthode de [Dawant 2002] (j, k, l).

déformation est tout de même présente. Notre méthode présente un autre avantage car il n'est pas nécessaire de régler les paramètres du premier recalage non rigide. De plus, sur notre base d'images, nous avons constaté que les résultats obtenus avec notre méthode sont plus proches de l'image T1 de référence.

Nous avons par ailleurs testé les différents algorithmes avec les deux méthodes d'introduction du lit opératoire dans l'atlas (niveau de gris arbitraire ou zone correspondante de l'image T1). Nous n'avons pas constaté de différence significative entre les deux méthodes proposées et ne pouvons donc dire si l'une est meilleure ou non, même si la solution imposant d'elle-même un déplacement réduit de la zone

segmentée semble la plus pertinente.

Introduction de la tumeur Dans cette seconde partie, mes tests ont porté sur les deux méthodes décrites précédemment pour introduire la tumeur dans l'atlas. Là encore, la méthode utilisée pour l'introduction du lit opératoire fonctionne et améliore grandement le résultat, notamment au niveau des ventricules, comme le montre la figure 6.8. En effet, dans le recalage sans prise en compte de la tumeur, la régularisation a pour effet de repousser les tissus environnants et notamment les ventricules pour adapter le bord du cerveau sur la zone nécrotique de l'image. Cet effet disparaît au moins partiellement dans le recalage incluant la tumeur.

La difficulté de la méthode de Dawant et al., comme évoqué précédemment, est de bien choisir les paramètres du premier recalage non rigide afin de ne pas obtenir un résultat erroné du fait de la présence de la tumeur. D'autre part, l'importance de l'érosion appliquée avant l'introduction de la tumeur dans l'atlas joue également dans le recalage final. Enfin, une autre raison est que nous utilisons un algorithme de recalage non rigide différent de celui utilisé dans [Dawant 2002], ceci pouvant expliquer également le fait que cette méthode ne fonctionne pas aussi bien que prévu.

Dans notre cas, nous n'avons constaté qu'une faible différence entre les deux méthodes d'introduction de la tumeur. Cependant, la méthode de Dawant et al. semble légèrement meilleure lorsque ses paramètres sont correctement ajustés.

Il est également important de noter que cette amélioration est la plus importante lorsque nous sommes en présence de tumeurs suffisamment larges. En effet, les problèmes de recalage les plus importants ont lieu lorsque la tumeur a eu des effets de masse importants sur le cerveau ou lorsqu'une partie nécrosée est suffisamment grande et proche du bord du cerveau. Ces cas ne se présentent en général que lorsque la taille de la tumeur est importante. De plus, une tumeur relativement petite aura, en général, des niveaux de gris suffisamment semblables à ceux des tissus environnants en T1 pour ne pas influer sur le recalage.

6.4.2 Introduction de la pathologie dans la méthode Runa

La seconde méthode de recalage étudiée ici est la méthode Runa présentée au début de cette thèse. Cette méthode est légèrement moins sensible que Pasha aux erreurs de recalage grâce à l'utilisation d'une régularisation visco-élastique inhomogène. Ainsi, les erreurs sont moins propagées au reste du cerveau qu'avec une régularisation élastique uniforme. Ces erreurs sont cependant présentes et risquent de rendre moins bon le résultat de segmentation des structures voisines. Nous présentons dans cette sous partie le travail effectué en collaboration avec R. Stefanescu sur une méthode permettant d'introduire les informations sur les régions pathologiques dans cette méthode. Nous présenterons ensuite les résultats obtenus par l'utilisation de cette méthode sur les images de la base du CAL.

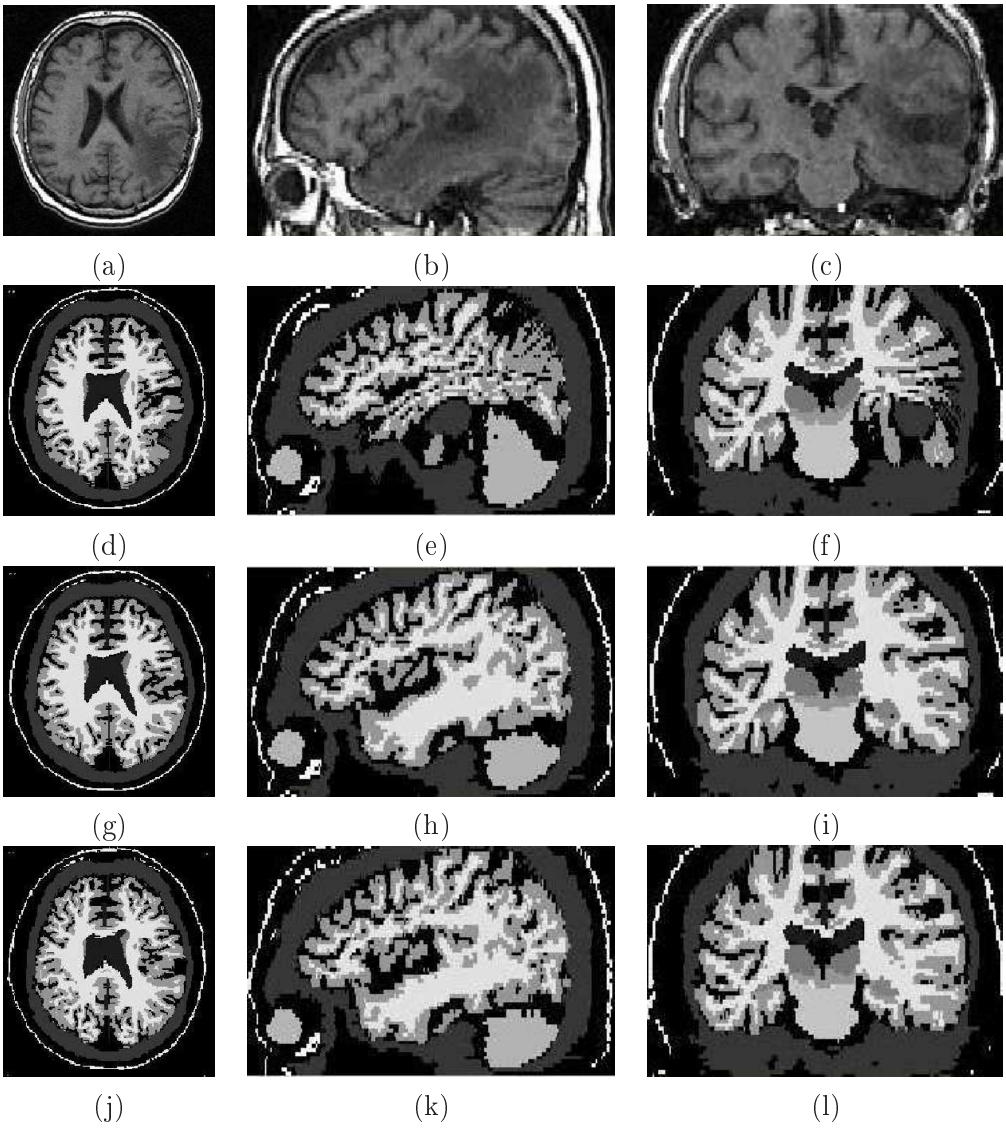


FIG. 6.8 – **Illustration de l'apport de la prise en compte de la tumeur**. Images de l'IRM T1 du patient (a, b, c) et de l'atlas recalé sur le patient sans prise en compte de la tumeur (d, e, f), avec prise en compte (g, h, i) et en utilisant la méthode de [Dawant 2002] (j, k, l).

6.4.2.1 Méthode

Nous choisissons ici une méthode permettant directement de modifier la régularisation inhomogène de Runa. Ceci est fait en deux endroits. Tout d'abord, nous enlevons l'influence des voxels présents dans la zone pathologique et dans sa bordure en leur assignant une confiance $k(x)$ nulle (voir section 2.3.2.2). Une dilatation est appliquée au masque de la région pathologique afin de supprimer également l'influence des points voisins. Les correspondances dans cette région seront donc uniquement déterminées en interpolant celles obtenus dans les voxels sains voisins,

pour lesquels les correspondances peuvent être estimées de façon fiable.

Dans un deuxième temps, nous appliquons dans les régions pathologiques une rigidité $D(x)$ (voir section 2.3.2.2) équivalente à celle des tissus environnants. Ainsi, cette méthode permet, en suivant exactement le même schéma de recalage que pour une segmentation par atlas sans prise en compte de pathologie, d'inclure les informations *a priori* extraites précédemment.

6.4.2.2 Résultats

Nous montrons tout d'abord les résultats obtenus sur une image (c) comportant une large tumeur. Les image (a) et (b) de la figure 6.9 montrent respectivement l'atlas utilisé pour le recalage et sa segmentation. La pathologie a été segmentée et introduite dans les champs de confiance (image (d)) et rigidité de Runa. Lorsque la tumeur n'est pas prise en compte dans le recalage, le champ de déplacement final est biaisé par celle-ci, ceci résultant en une mauvaise segmentation du noyau lenticulaire gauche et du ventricule gauche (images (e) et (g)). En prenant en compte la pathologie, le champ de déplacement dans cette région est interpolé et les correspondances dans cette région ne sont plus biaisées par la tumeur. Ainsi, la segmentation obtenue est meilleure (images (f) et (h)).

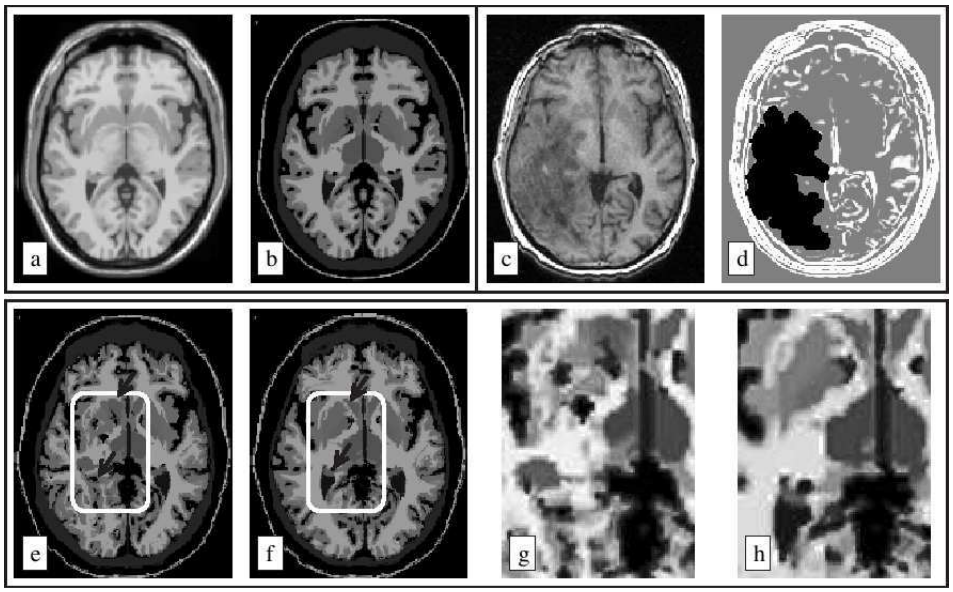


FIG. 6.9 – **Segmentation d'une image d'un patient contenant une large tumeur**. (a) : Coupe de l'atlas et (b) : de sa segmentation. (c) : Image du patient, (d) : champ de confiance utilisé pour le recalage (confiance nulle au sein de la tumeur). (e) : Atlas recalé sur le patient sans prise en compte de la tumeur, (f) : en prenant en compte cette dernière. Les images (g) et (h) présentent un zoom sur la même région d'intérêt des images (e) et (f).

Dans la figure 6.10, nous présentons un résultat de la prise en compte d'une résection chirurgicale pour la segmentation des organes à risque du patient. L'image (a) présente une coupe axiale montrant la résection (d'une taille conséquente) dans le cervelet. Là encore, nous avons segmenté cette région et assigné une confiance nulle dans une dilatation de cette zone (image (b)). Nous pouvons constater sur cette figure (flèches blanches sur les images (c) et (d)) que la prise en compte de cette région améliore nettement la segmentation obtenue, notamment pour le cervelet. Les contours sont en effet beaucoup moins perturbés par l'absence de matière dans ce cas.

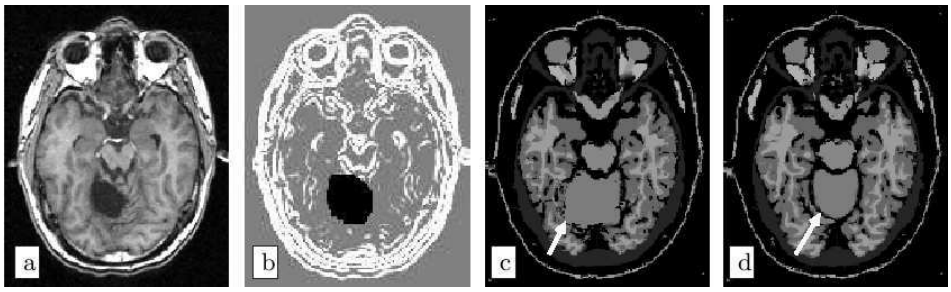


FIG. 6.10 – **Segmentation de l'image d'un patient comportant une résection chirurgicale**. (a) : Image du patient. (b) : Champ de confiance (la résection est en noir, c'est-à-dire affectée à 0). (c) : Résultat obtenu sans prise en compte de la tumeur et (d) : avec prise en compte de la tumeur. Les résultats montrent ici une meilleure segmentation du cervelet (voir flèches blanches).

6.5 Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre une méthode s'inscrivant en parallèle du travail présenté dans le chapitre 3. Cette méthode permet en effet d'introduire les structures pathologiques présentes chez le patient dans le recalage non rigide de l'atlas et permet ainsi de prendre en compte *a priori* les régions sur lesquelles des erreurs de recalage apparaîtront quel que soit l'algorithme utilisé.

La méthode introduite ici permet de ne pas prendre en compte les déformations dans les régions proches de la tumeur ou d'une résection chirurgicale et ainsi d'interpoler les déformations dans ces régions par les déformations des régions périphériques. Ceci est une solution au problème posé par la présence des tumeurs. Ce problème reste cependant ouvert. En effet, il est difficile dans notre application de faire la distinction entre les déformations causées par la tumeur et les déformations inhérentes aux différences d'anatomie dans un recalage inter-patient. Il serait donc intéressant d'utiliser des statistiques de déformation similaires par exemple à celles présentées dans le chapitre 3 afin de mieux quantifier les déformations générées par le recalage inter-patient.

Enfin, des méthodes présentes dans la littérature ont décrit des modèles de croissance de tumeurs comme par exemple [Clatz 2005]. Une autre méthode possible consiste donc à mêler le recalage non rigide avec un modèle de croissance de tumeurs [Bach Cuadra 2004]. Ces méthodes pourraient être très intéressantes car elles permettraient de réellement prendre en compte le processus de développement de la tumeur et donc de mieux recréer les déformations du cerveau.

Chapitre 7

Construction d'un atlas ORL

Sommaire

7.1 Introduction **129**
7.2 Méthode de construction **131**
7.2.1 Etat de l'art 131
7.2.2 Vue globale de la méthode 132
7.2.3 Construction d'une image moyenne 133
7.2.4 Calcul des segmentations moyennes 133
7.2.5 Symétrisation de l'atlas 137
7.3 Evaluation des méthodes de construction **138**
7.4 Résultats **139**
7.4.1 Description de la base d'images UCL 140
7.4.2 Exemples d'atlas obtenus 141
7.4.3 Evaluation des méthodes de construction d'atlas 143
7.4.4 Application à des patients hors de la base 147
7.5 Discussion **150**
7.5.1 Etude des caractéristiques de l'atlas construit 150
7.5.2 Evolutions possibles 155

Publications reliées Les méthodes de création d'atlas et de validation par une méthode de Leave-One-Out ont été présentées dans le cadre du Workshop SA2PM'06 (avec comité de revue) tenu en conjonction avec la conférence MICCAI'06 [Commowick 2006c].

7.1 Introduction

Nous avons présenté dans le chapitre 4 l'application des méthodes développées dans cette thèse à la segmentation de structures à risque dans le cerveau. Cependant, comme nous l'avons mentionné dans le chapitre 1, ces tumeurs représentent une portion assez faible de la totalité des cancers. Les tumeurs de la sphère ORL sont elles beaucoup plus importantes en nombre et représentent environ 7% de la totalité des cancers. Il serait donc d'un grand intérêt d'utiliser un atlas anatomique afin de rendre plus facile la planification de la radiothérapie de cette région.

Des méthodes [Levendag 2004, Grégoire 2001, Grégoire 2003, Grégoire 2006] ont été explorées récemment sur la manière dont les aires ganglionnaires doivent être segmentées pour la planification de la radiothérapie. Ces méthodes se basent sur l'utilisation de repères anatomiques précis, clairement identifiables dans les images, afin de séparer les aires ganglionnaires chez le patient. Utiliser un atlas dont l'anatomie est tracée selon ces points de repères anatomiques serait d'autant plus intéressant pour notre application.

[Bondiau 2004] a étudié dans le cadre du cerveau, la création d'un atlas selon différentes méthodes. Ainsi, au cours de ses travaux, [Bondiau 2004] a défini successivement trois atlas, permettant de s'affranchir de problèmes auxquels nous aurons également à faire face pour la région ORL :

- un premier atlas a tout d'abord été défini comme étant l'image d'un sujet sain dont les structures ont été segmentées manuellement. Ceci introduit malheureusement un biais lié à la sélection du sujet utilisé pour l'atlas. Les différences de corpulence et positions de colonne vertébrale renforcent encore ce problème dans notre cadre.
- par la suite, un second atlas avait été utilisé, créé à partir d'une IRM simulée d'une anatomie moyenne issue du BrainWEB[1]. Cette anatomie moyenne permet de minimiser la distance entre l'anatomie de l'atlas et celle du patient. Un problème reste cependant présent, lié à l'asymétrie de l'atlas.
- enfin, un atlas moyen symétrisé a été développé afin de résoudre tous ces problèmes. Cet atlas s'est révélé être le plus adapté aux différences entre les patients rencontrés.

Toutes ces observations s'appliquent également à notre cas et sont même parfois plus prononcées du fait de la plus grande liberté de forme du cou. Utiliser une image scanner segmentée manuellement ou une autre comme atlas peut donc introduire un biais dans notre approche. Nous souhaitons donc ici construire un atlas représentatif d'un groupe de patients pour lesquels les structures ont été segmentées manuellement en suivant les règles données dans [Levendag 2004, Grégoire 2003]. De plus, nous devrons également produire un atlas symétrisé afin d'introduire le moins d'erreurs possibles dans son recalage sur le patient.

Nous présentons dans ce chapitre une méthode afin de construire un atlas anatomique à partir d'un ensemble d'images segmentées. La construction de cet atlas dépend fortement de la méthode de recalage utilisée à la fois pour le recaler sur le patient mais également pour le construire. Par la suite, nous présentons donc une méthode permettant d'évaluer quantitativement quelle méthode est la plus appropriée à la fois pour construire l'atlas mais également pour le recaler sur les patients. Enfin, nous présenterons les résultats que nous avons obtenu en utilisant ces méthodes sur une base de 45 images scanner segmentées manuellement, ainsi que les résultats de segmentation par atlas obtenus sur des images provenant d'un autre centre.

[1] http://www.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/

7.2 Méthode de construction

Nous avons choisi dans cette thèse d'utiliser une représentation de l'atlas en deux parties : une segmentation des structures d'intérêt associée à une image de l'anatomie de modalité scanner utilisée communément en radiothérapie. La construction d'un atlas dans ce sens s'effectue donc généralement en deux étapes :

- construire une image de l'anatomie représentant soit un individu unique, soit un groupe de patients, comme nous le souhaitons ici,
- construire les segmentations des structures d'intérêt, soit manuellement, soit en moyennant les segmentations manuelles des patients représentés.

7.2.1 Etat de l'art

De nombreuses méthodes ont été explorées dans la littérature afin de créer ce type d'atlas anatomique. Très souvent, celles-ci se concentrent sur la création d'un atlas du cerveau. Certaines méthodes s'intéressent spécifiquement à la création d'une image moyenne à partir d'une base d'images segmentées. Toutes les approches dans la littérature se basent sur l'utilisation d'un algorithme de recalage non linéaire afin d'amener toutes les images dans un référentiel commun. Le principal problème est alors le choix de ce référentiel.

Choisir l'une des images de la base de patients comme référentiel introduit nécessairement un biais dans la construction de l'atlas. Certains articles [Guimond 2000, Joshi 2004, Lorenzen 2005] ont développé des méthodes permettant d'éviter cela. Ces méthodes alternent entre un recalage des images sur une référence et l'application de la moyenne des transformations à l'image moyenne. [Guimond 2000] a montré que cette méthode permet d'être indépendant du choix de la référence parmi la base d'images. [Joshi 2004, Lorenzen 2005] ont récemment étendu ces travaux à des transformations comportant de larges déformations locales, assurant dans tous les cas une transformation moyenne inversible.

Un atlas symétrique peut être généré directement à partir d'une base d'images [Grabner 2006]. Cette méthode est basée également sur [Guimond 2000] mais utilise à chaque itération des recalages effectués à partir des images et de leur symétrique.

[Studholme 2003] et [Bhatia 2004] utilisent une méthode afin de recaler simultanément un groupe d'images dans un espace commun en utilisant une méthode de recalage non linéaire de dimension supérieure, optimisant une fonction maximisant une mesure de similarité et minimisant les déplacements à l'image moyenne.

D'un autre point de vue, [Marsland 2003] sélectionne l'image de référence comme étant le sujet qui minimise la somme des distances entre elle-même et les autres images. [Park 2005] procède d'une manière similaire en effectuant tous les recalages deux à deux entre les images de la base. Cette méthode permet alors de calculer les distances entre les images (distance cohérente avec l'algorithme de recalage utilisé) et de choisir l'image de référence permettant d'avoir le moins de biais possible dans la construction de l'atlas.

Enfin, [De Craene 2004] a proposé récemment une méthode permettant d'estimer

conjointement les segmentations moyennes ainsi que l'image moyenne, en suivant un algorithme EM alternant entre l'estimation de l'image moyenne par le recalage des segmentations manuelles et l'estimation des segmentations moyennes selon une méthode similaire à STAPLE [Warfield 2004].

7.2.2 Vue globale de la méthode

Nous nous situons ici dans le cadre de la création d'un atlas à partir d'images de la sphère ORL segmentées manuellement par un expert. Nous avons choisi pour ce cas précis de ne pas utiliser la méthode proposée par [De Craene 2004]. En effet, bien que très intéressante, cette méthode est dépendante des segmentations manuelles. Or la variation intra-expert entre les différentes segmentations peut être forte, et les segmentations peuvent varier fortement en fonction de la morphologie du patient. Utiliser ces segmentations dans le processus de recalage peut donc introduire un biais dans l'atlas.

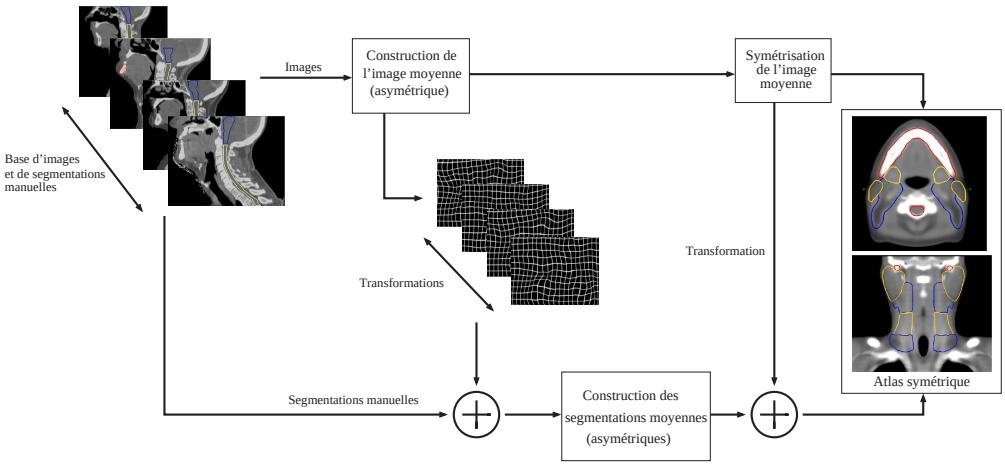


FIG. 7.1 – **Vue schématique de la méthode de construction d'un atlas symétrique**. Les principales étapes de notre méthode sont résumés ici. Plus de détails sur chaque étape sont donnés dans le reste de la section.

Nous avons donc choisi une approche découplée plus classique, illustrée dans la figure 7.1. Nous présenterons les étapes principales de construction dans l'ordre où elles sont effectuées dans le processus de construction :

- la construction d'une image moyenne à partir des images de la base (section 7.2.3),
- le calcul des segmentations moyennes à partir des segmentations manuelles individuelles ramenées dans le référentiel de l'image moyenne (section 7.2.4),
- la symétrisation de l'atlas obtenu (section 7.2.5). Dans un futur proche, cette symétrisation pourrait également être directement incluse dans la construction de l'image moyenne en utilisant la méthode de [Grabner 2006].

7.2.3 Construction d'une image moyenne

Nous avons choisi pour cette première étape de la construction d'atlas d'utiliser la méthode proposée par [Guimond 2000]. Cette méthode a l'avantage d'être plus rapide et plus simple que la méthode proposée par [Lorenzen 2005] et peut fonctionner correctement sur nos images. En effet, celles-ci sont toutes acquises en utilisant une position de patient similaire, évitant ainsi d'obtenir de très larges déformations entre les images. Nous ne rappellerons ici que les principaux points de la méthode proposée dans [Guimond 2000], les détails pouvant être trouvés dans cet article.

Algorithme 7 Algorithme de création d'une image moyenne

1: Sélection d'une image de référence R_0 parmi la base de N images.
2: Recalage affine des $N-1$ images sur R_0 : $R_0 \approx I_k \circ A_k$.
3: Recalage non linéaire de ces mêmes images sur R_0 : $R_0 \approx I_k \circ A_k \circ T_k$.
4: Création image moyenne $M_0 = \sum I_k \circ A_k \circ T_k$ à partir des images recalées.
5: Calcul de $\overline{T}^{-1} = \left(\frac{1}{N-1}\sum T_k\right)^{-1}$.
6: $R_1 \leftarrow M_0 \circ \overline{T}^{-1}$.
7: **répéter**
8: Recalage affine des N images sur R_i : $R_i \approx I_k \circ A_k$.
9: Recalage non linéaire des N images sur R_i : $R_i \approx I_k \circ A_k \circ T_k$.
10: Création image moyenne $M_i = \sum I_k \circ A_k \circ T_k$ à partir des images recalées.
11: Calcul de $\overline{T}^{-1} = \left(\frac{1}{N}\sum T_k\right)^{-1}$.
12: $R_{i+1} \leftarrow M_i \circ \overline{T}^{-1}$.
13: **jusqu'à** ce que la variation de l'image et de la transformation moyenne soient suffisamment faibles.

Cette méthode procède itérativement afin de créer une image moyenne non biaisée à partir des images de la base. Elle suit l'algorithme 7. Le processus effectué dans une itération est par ailleurs illustré sur le schéma 7.2. Une image de référence est donc sélectionnée et les autres images sont recalées sur cette référence R. A une itération i, les transformations obtenues $T_k, k \in \{0, ..., N-1\}$ sont ensuite moyennées dans $\overline{T}$. [Guimond 2000] montre qu'appliquer l'inverse de cette transformation à la moyenne des images recalées permet itérativement d'assurer une image moyenne non biaisée par le choix de l'image de référence. Par la suite, l'image moyenne M_i transformée par $\overline{T}^{-1}$ remplace l'image référence précédente pour l'itération suivante. Le processus itératif s'arrête lorsque les variations entre les images moyennes et les transformations moyennes sont suffisamment faibles. Cette méthode produit en fin de cycle une image moyenne $\tilde{M}$ ainsi que pour chaque image k de la base une transformation $\tilde{T}_k$ permettant d'amener cette image sur l'image $\tilde{M}$.

7.2.4 Calcul des segmentations moyennes

Nous avons à ce point, comme mentionné dans la section précédente, une segmentation manuelle de chaque structure pour chaque image ainsi qu'une image moyenne

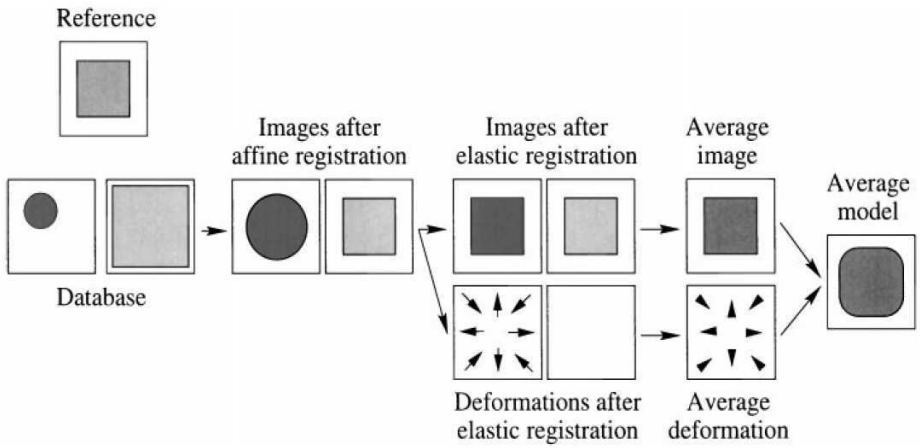


FIG. 7.2 – **Vue schématique du processus de calcul d'une image moyenne.** Ce schéma montre les principales étapes de recalage et d'application des transformations afin d'obtenir une image moyenne M_i à partir de M_{i-1} (image provenant de [Guimond 2000]).

$\tilde{M}$ et une transformation $\tilde{T}_k$ amenant l'image k de la base sur $\tilde{M}$. En appliquant ces $\tilde{T}_k$ aux segmentations manuelles, nous avons donc un moyen d'amener toutes les segmentations manuelles dans la géométrie de $\tilde{M}$.

Un moyen classique pour obtenir les segmentations moyennes est ensuite de prendre la moyenne des segmentations manuelles indépendamment. Cette méthode simple comporte néanmoins certains défauts pour notre application. Tout d'abord, les segmentations manuelles sont peu reproductibles. Ainsi, nous pouvons avoir des segmentations n'étant pas exactement les mêmes, indépendamment de la qualité du recalage. De plus, les recalages obtenus peuvent parfois comporter des erreurs. Utiliser une simple moyenne dans ces cas ne permet pas de gérer complètement ces problèmes.

Un autre problème majeur provient de la segmentation de plusieurs structures dans nos images. Nous utilisons donc des segmentations multi-labels. L'utilisation d'une simple moyenne pour chaque label dans le cas de labels proches les uns des autres peut donc créer des segmentations moyennes se superposant. Ceci n'est pas satisfaisant car nous souhaitons obtenir des segmentations séparées ou encore une probabilité pour chaque voxel d'appartenir à telle ou telle structure.

Afin de résoudre tous ces problèmes, nous avons choisi d'utiliser une extension à des segmentations multi-labels de l'algorithme STAPLE présenté en détail dans l'annexe B, méthode publiée simultanément dans [Warfield 2004] et [Rohlfing 2003]. Nous reprenons ici les notations utilisées dans l'annexe B :

- la segmentation cachée $\mathbf{T}$ est cette fois-ci une segmentation multi-labels comportant L labels. Elle peut donc prendre en chaque voxel i une valeur appartenant à l'ensemble $\{0, 1, ..., L-1\}$, où le label 0 correspond au fond de l'image.

- nos segmentations manuelles seront ici considérées comme étant les décisions des experts. Les d_{ij} pourront donc aussi prendre des valeurs dans $\{0, 1, ..., L-1\}$ (une valeur étant attribuée à chaque structure segmentée).
- les paramètres de qualité de l'expert j sont cette fois-ci représentés par une matrice $L \times L$ θ_j dont les valeurs $\theta_{js's}$ donnent la probabilité que l'expert j désigne un voxel comme appartenant à la structure s' alors que celui-ci appartient à la structure s. L'ensemble des $\theta_j, j \in \{0, ..., K-1\}$ est ici noté $\boldsymbol{\theta}$.

Un expert idéal aura des paramètres à 1 sur toute la diagonale de θ_j et 0 ailleurs. Les étapes d'estimation et de maximisation de l'algorithme EM sur une segmentation binaire peuvent se généraliser à ce cadre. Nous démontrons comment arriver aux résultats présentés ici dans l'annexe B. Nous ne présenterons donc ici que les résultats principaux. A l'itération $t+1$, l'étape d'estimation permet de calculer la probabilité W_{si}^{t+1} qu'un voxel i appartienne à la structure s dans la segmentation cachée par la formule suivante :

$$W_{si}^{t+1} = \frac{\pi_s \left(\prod_{j=0}^{K-1} \theta_{jd_{ij}s}^t \right)}{\sum_{l=0}^{L-1} \pi_l \left(\prod_{j=0}^{K-1} \theta_{jd_{ij}l}^t \right)}. \tag{7.1}$$

où π_s désigne la probabilité *a priori* d'avoir un voxel de la segmentation $\mathbf{T}$ étiqueté par s. L'étape de maximisation permet ensuite d'estimer $\boldsymbol{\theta}^{t+1}$. On obtient alors la formule suivante :

$$\theta_{js's}^{t+1} = \frac{\sum_{i:d_{ij}=s'} W_{si}^{t+1}}{\sum_i W_{si}^{t+1}} \tag{7.2}$$

Toutes ces expressions se simplifient dans le cadre d'une segmentation binaire aux formules exprimées dans la section 4.2.2. Cette méthode permet ainsi d'obtenir les paramètres des experts mais également une segmentation probabiliste donnant en chaque voxel sa probabilité d'appartenir à telle ou telle structure.

7.2.4.1 Application aux données d'UCL

Nous avons choisi de construire notre atlas à partir d'une base d'images de patients comportant des tumeurs de grade N0 (voir chapitre 1), ne déformant pas trop les tissus environnants. Pour cela, une base d'images segmentées manuellement nous a été fournie par le professeur Vincent Grégoire de l'Université Catholique de Louvain (UCL). Nous décrirons plus en détail ces données dans la section 7.4.1. Ces images ont été segmentées pour la radiothérapie. Certaines structures n'ont donc pas été segmentées (ou retenues pour la construction de l'atlas) sur certains patients pour deux raisons :

- leur segmentation n'était pas nécessaire dans ce cas précis,
- leur segmentation inclut une tumeur à proximité et n'a donc pas été retenue pour la construction de l'atlas.

Ceci pose des problèmes au niveau de l'algorithme STAPLE, où toutes les structures sont supposées être segmentées par tous les experts. Si l'on n'y prend pas

garde, ces structures manquantes entraîneront des problèmes de renormalisation dans le calcul des W_{si} et des paramètres $\boldsymbol{\theta}$.

Nous avons donc choisi de fixer les paramètres θ_j sur les structures que l'expert j n'a pas segmentées. Lorsqu'une structure s n'est pas segmentée, plusieurs cas se présentent :

- $\forall s', \theta_{jss'} \triangleq p(D_{ij} = s|T_i = s')$ est forcément égale à 0, aucun voxel n'étant marqué s par l'expert j.
- les valeurs de $\theta_{js's} \triangleq p(D_{ij} = s'|T_i = s)$ auront des valeurs *a priori* différentes selon que l'expert j ait segmenté s ou non. Nous considérons dans notre cas que la probabilité qu'un expert ait segmenté le fond au lieu de la structure s est très forte. Nous avons donc opté pour le choix suivant :

$$\begin{cases} \theta_{j0s} = 0.75 \\ \\ \theta_{js's} = \frac{0.25}{L_j - 1} \end{cases} \tag{7.3}$$

où L_j désigne le nombre de structures segmentées par l'expert j.

Nous avons choisi, étant donné le peu de sens de ces paramètres de les garder fixés tout au long de l'algorithme. De plus, les probabilités *a priori* π_l doivent être évaluées différemment afin d'éviter les problèmes de renormalisation. Nous avons donc opté pour la formulation suivante pour les classes 1 à $L-1$:

$$\pi_l = \frac{1}{K_l N} \sum_{i=1}^{N} \sum_{j:Seg(l)} \delta(d_{ij}, l) \tag{7.4}$$

où $j : Seg(l)$ désigne les experts ayant segmenté la structure l et K_l désigne le nombre d'experts ayant segmenté l. La structure de fond étant dans ce cas une structure à part, regroupant le fond réel mais aussi les structures non étiquetées, nous calculons π_0 comme :

$$\pi_0 = 1 - \sum_{l=1}^{L-1} \pi_l \tag{7.5}$$

7.2.4.2 Binarisation des segmentations

Nous utilisons ici les W_{si} afin d'obtenir les segmentations moyennes. La binarisation de chaque classe s est ici effectuée comme une classification simple, c'est-à-dire en ne gardant que les voxels dont la probabilité d'appartenir à une classe s est supérieure aux autres probabilités. Par construction, cette méthode a l'avantage de générer des segmentations parfaitement disjointes. De plus, l'algorithme EM utilisé permet d'être plus robuste aux variations de segmentations dues aux variations intra-expert ou aux problèmes pouvant venir des algorithmes de recalage.

D'autres méthodes peuvent être envisagées afin de fixer des seuils minimaux pour chaque structure, tout en garantissant des structures ne se recouvrant pas. Le seuil optimal pourrait par la suite être obtenu en prenant celui tel que la distance entre la

segmentation probabiliste et la segmentation binaire soit la plus petite possible. Une telle méthode pourrait permettre de ne pas classifier certains points pour lesquels plusieurs sont équiprobables et où la classe est indéfinie.

7.2.5 Symétrisation de l'atlas

L'ensemble des étapes précédentes nous permettent d'obtenir un atlas composé d'une image moyenne et des segmentations moyennes associées. Cet atlas est pour le moment asymétrique si les patients utilisés dans la base ont une asymétrie plus souvent d'un côté que de l'autre. Comme le mentionne [Bondiau 2004] dans le cadre de la création d'un atlas du cerveau, utiliser un atlas asymétrique peut biaiser les résultats et provoquer dans une certaine mesure des erreurs de recalage. Nous nous sommes donc intéressés à la symétrisation de l'atlas obtenu dans les étapes précédentes.

Nous avons choisi pour cela de procéder en utilisant une méthode permettant de trouver la transformation ramenant une image I sur son plan de symétrie. Cette méthode est illustrée dans la littérature par la recherche du plan médian sagittal dans le cerveau [Prima 2002]. Pour cela, l'algorithme 8 est utilisé. Cette méthode procède donc itérativement en utilisant un algorithme d'appariements de blocs afin de trouver à chaque itération la transformation entre l'image I transformée par R : $I \circ R$ et cette même image symétrisée selon le plan K : $I \circ R \circ S_K$. Une estimation robuste utilise ensuite ces appariements afin de calculer le nouveau plan médian Q. Une fois le plan médian trouvé, ces deux plans Q et K seront les mêmes. Nous obtenons donc en fin d'exécution de cette méthode une transformation permettant d'aligner l'image en entrée sur son plan médian sagittal.

Algorithme 8 Algorithme de recherche du plan médian.

1: Initialisation de la transformation $R = Id$.
2: Initialisation du plan K au plan du centre de l'image I.
3: **répéter**
4: Calcul d'un champ de déplacements entre $I \circ R$ et $I \circ R \circ S_K$.
5: Estimation robuste du nouveau plan médian Q.
6: Mise à jour de R : $R \leftarrow (S_K \circ S_Q)^{1/2} \circ R$.
7: **jusqu'à** ce que Q et K soient suffisamment proches.

Dans notre symétrisation, nous avons donc choisi d'utiliser cette transformation afin de symétriser l'image moyenne de l'atlas en utilisant la simple formule suivante : $\tilde{M}_S = \frac{\tilde{M} \circ R + \tilde{M} \circ R \circ S_K}{2}$. Une autre solution serait de symétriser chacune des images de la base et moyenner toutes ces images. Dans notre cas, nous avons choisi la première méthode, plus simple et rapide, donnant de bons résultats.

Les segmentations binaires symétrisées sont ensuite obtenues en deux étapes. Plutôt que d'appliquer la formule précédente aux segmentations binaires directement, nous avons préféré l'appliquer aux segmentations probabilistes puis binariser les segmentations obtenues afin de ne pas perdre en précision. Un autre choix plus

lourd à implémenter serait de donner en entrée de l'algorithme STAPLE les segmentations centrées sur le plan médian et leur symétrique. Ainsi, nous pourrions obtenir directement les segmentations moyennes en suivant le processus évoqué dans la sous-section 7.2.4.2.

7.3 Evaluation des méthodes de construction

Nous nous sommes intéressés jusqu'à présent aux différentes méthodes disponibles et à une chaîne de traitements permettant d'obtenir un atlas à partir d'une base d'images segmentées. L'élément constitutif et critique de ce processus mis en œuvre est la méthode de recalage non linéaire utilisée. En effet, son influence sera déterminante dans la qualité des segmentations moyennes et de l'image moyenne obtenue. Nous souhaitons donc avoir une méthode afin d'évaluer la qualité de l'atlas construit, notamment en fonction de la méthode de recalage utilisée. Les méthodes existantes de construction d'atlas s'intéressent, à notre connaissance, peu à ce point. Nous présentons dans cette section une méthode simple permettant d'évaluer à la fois la qualité de l'atlas par rapport à la méthode de recalage utilisée pour le construire ainsi que par rapport à celle utilisée pour recaler le patient sur l'atlas. Celle-ci est basée sur une méthode de Leave-One-Out, illustrée dans la figure 7.3.

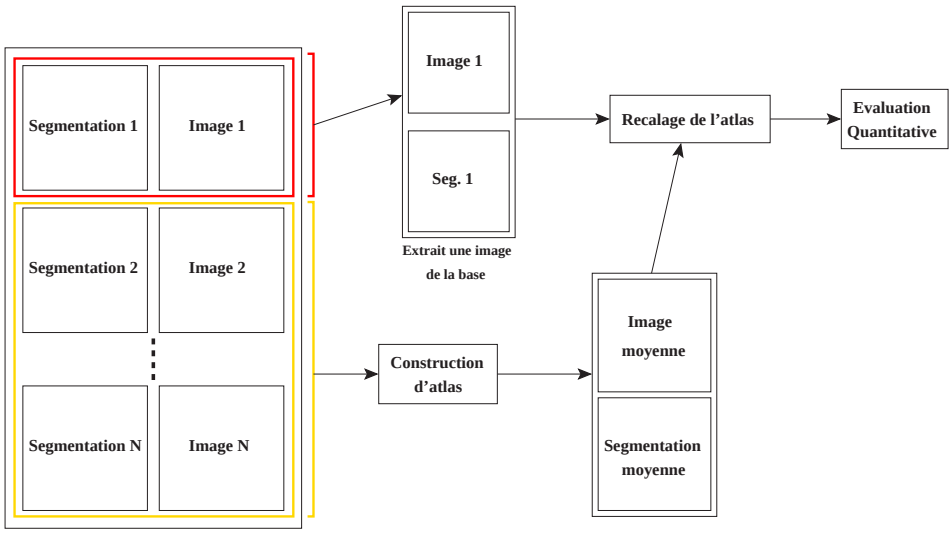


FIG. 7.3 – **Vue schématique de la méthode de validation par Leave-One-Out.** Ce schéma montre les étapes principales utilisées afin d'évaluer la qualité d'une méthode de recalage pour construire un atlas.

Dans cette méthode, nous sélectionnons une des images de la base et sa segmentation associée. Cette image sera mise de côté lors du processus de création d'atlas qui utilisera donc les $N-1$ images segmentées restantes. La création d'atlas produit une image moyenne et sa segmentation moyenne associée.

Le patient restant peut ensuite être utilisé et est recalé sur l'atlas ainsi construit. La méthode de recalage de l'atlas sur le patient est ici non définie. De la même manière que pour la méthode de construction, celle-ci est également importante pour obtenir de bons résultats de segmentation. Il sera donc intéressant de comparer aussi à ce niveau différentes méthodes de recalage non linéaire. La transformation obtenue est ensuite appliquée aux structures de l'atlas pour segmenter le patient. Nous avons donc les segmentations automatiques sur ce patient ainsi que les segmentations manuelles qui avaient été effectuées par l'expert. Il est donc possible de calculer n'importe quel critère quantitatif sur ces segmentations afin d'obtenir une mesure de la qualité de l'atlas sur ce patient.

Nous avons choisi d'utiliser ici le couple de mesures sensibilité/spécificité car il permet d'obtenir plus d'informations sur la qualité des segmentations qu'une simple mesure de recouvrement (voir chapitre 4, section 4.2.2.1). Nous calculons aussi comme dans le chapitre 4 la distance de ce couple de mesures au meilleur résultat pouvant être obtenu ($Sens. = 1, Spec. = 1$). Cette distance est définie comme la norme du vecteur $(1 - Sens., 1 - Spec.)$. Cette dernière mesure est calculée afin de donner une idée simplifiée de la qualité des résultats.

Ainsi, en utilisant ce cadre, nous avons à notre disposition un moyen d'évaluer des paramètres de performance sur différents patients en les enlevant alternativement de la base d'images. Ceci permet d'évaluer l'influence de la méthode de recalage utilisée afin de construire l'atlas. Il est aussi utile d'évaluer la méthode utilisée pour recaler l'atlas sur le patient, étant donné un atlas. Afin d'effectuer cela, nous pouvons recaler le patient sorti de la base d'images sur l'atlas en utilisant différentes méthodes et évaluer laquelle est la plus adaptée à notre problème.

7.4 Résultats

Un point important de la méthode de construction d'image moyenne présentée précédemment réside dans la méthode de recalage non linéaire utilisée. Le nombre de méthodes utilisables dans ce cadre est très important, toute méthode non linéaire pouvant s'appliquer ici. Nous avons choisi dans un premier temps de nous restreindre aux méthodes présentées dans cette thèse. Nous nous concentrerons donc dans ce chapitre sur trois méthodes utilisant les méthodes définies dans le chapitre 3 :

- nous utiliserons la méthode de recalage dense Baloo (méthode M_1) présentée en section 3.3.2 du chapitre 3. Cette méthode permet de récupérer de grands déplacements tout en rejetant les appariements aberrants pouvant être générés et semble donc bien adaptée à ce problème.
- la seconde méthode utilisée sera le multi-affine (méthode M_2) présenté en section 3.4. Cette méthode semble très prometteuse, car étant particulièrement adaptée au recalage affine par morceaux, comme cela peut être le cas sur la colonne vertébrale des patients. Les paramètres de régularisation de cette méthode sont ici les mêmes que ceux utilisés pour le cerveau, à savoir une taille de blocs de 7x7x7, un paramètre de coupure LTS conservant 70% des

appariements, $\lambda_{el} = 0.3$ et $\lambda_{fl} = 0.2$.

- enfin, nous avons voulu tester ici une méthode combinant les deux premières (méthode M_3), de manière à récupérer d'abord de grands déplacements avec une transformation très contrainte et augmenter les degrés de liberté de la transformation pour récupérer les petites déformations résiduelles. De manière simple, cette méthode peut se résumer sous la forme : $M_3 = M_2 \circ M_1$. Un premier recalage multi-affine est effectué afin de récupérer l'essentiel des déplacements entre les images. Par la suite, comme les deux images sont très proches, Baloo est utilisé avec une contrainte plus forte de rejet d'appariements aberrants et une interpolation plus lissée des appariements.

Cette dernière méthode devrait potentiellement permettre de récupérer à la fois les grands déplacements et être précise localement tout en assurant un recalage plus robuste qu'en utilisant Baloo directement. La méthode M_2 et donc M_3 également nécessitent la définition de régions. Nous avons choisi dans notre cas de définir ces régions sur la première image de référence choisie (image 1 de la base) pour la création de l'atlas. Les régions sont ensuite transformées par $A_1 \circ T_1 \circ \overline{T}^{-1}$ à chaque itération i de la création d'atlas, ceci afin de conserver des régions bien placées sur l'image de référence courante R_i. Nous avons défini ici 10 régions réparties de la manière suivante : deux régions sur chaque aire ganglionnaire complète (II, III et IV), trois régions sur la colonne vertébrale, une région sur la base du crâne, une région sur la partie gauche de la mandibule et une sur la partie droite.

7.4.1 Description de la base d'images UCL

Nous avons choisi de construire notre atlas à partir d'une base d'images de patients comportant des tumeurs de grade N0 (voir chapitre 1), ne déformant pas trop les tissus environnants. Pour cela, une base d'images segmentées manuellement nous a été fournie par le professeur Vincent Grégoire de l'Université Catholique de Louvain (UCL). Quelques exemples d'images sont présentés figure 7.4, montrant par ailleurs les différences de corpulence et de position de cou pouvant être rencontrées dans cette base d'images. Cette base comprend 45 images d'une précision fine (coupes de 2 mm d'épaisseur) pour lesquelles les structures d'intérêt pour la radiothérapie ont été segmentées. Il s'agit de la plupart des structures (notamment les aires ganglionnaires séparées) définies dans [Grégoire 2003] et les segmentations manuelles effectuées suivent les directives données dans cet article. Les principales structures segmentées sont donc : les glandes sous-mandibulaires et la mandibule sur certaines images, les parotides, les aires ganglionnaires II, III et IV, le tronc cérébral et la moelle épinière. La figure 7.4 montre les structures segmentées manuellement retenues sur les conseils du professeur Vincent Grégoire. Certaines structures ont en effet été retirées car, leur segmentation étant faite pour la clinique, leurs contours incluaient parfois plusieurs structures ou encore la tumeur.

Nous utiliserons également dans la seconde partie d'évaluation de l'atlas ORL obtenu une base d'images provenant du Centre Antoine Lacassagne (CAL) fournie par le docteur Pierre-Yves Bondiau. Ces images sont beaucoup moins fines que

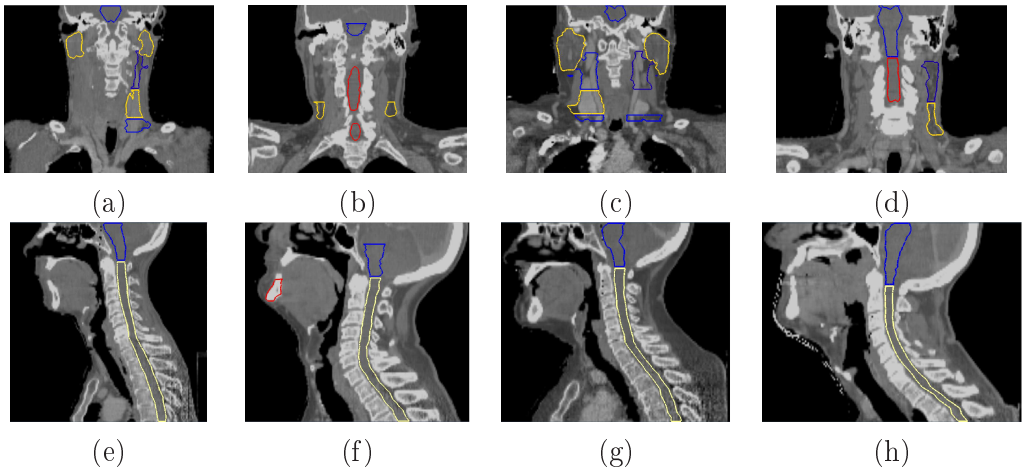


FIG. 7.4 – **Illustration de la base d'images de l'UCL**. Exemples de coupes sagittales et coronales et leurs segmentations manuelles de quatre patients différents comportant des variations fortes de corpulence et de position entre les patients.

celles acquises à UCL. Elles ont en effet des coupes de 5 mm. Parmi ces 20 images, trois d'entre elles comportent des segmentations manuelles complètes des aires ganglionnaires II, III et IV. Afin d'avoir une étude sur toutes les structures, nous nous sommes donc concentrés uniquement sur la validation de ces trois images dans la suite. Ces images comportent également de nombreuses différences de position et même de région imagée d'un patient à l'autre.

7.4.2 Exemples d'atlas obtenus

Nous souhaitons tout d'abord dans cette section illustrer qualitativement les résultats obtenus par notre méthode de création d'atlas. Nous avons dans cette première expérience créé trois atlas en utilisant les trois méthodes de recalage M_1, M_2 et M_3 présentées précédemment. Les résultats obtenus ainsi que les contours des structures superposés sur les images sont montrés dans la figure 7.5.

Nous pouvons constater dans ces exemples des différences notables entre les atlas obtenus par les trois méthodes. Tout d'abord, des différences notables sont présentes au niveau de la colonne vertébrale, notamment pour les vertèbres de la base du cou. Dans l'atlas obtenu par la méthode M_1, ces vertèbres sont en effet floues illustrant certaines erreurs de Baloo sur cette région. Dans les atlas M_2 et M_3, ces régions sont nettement moins floues et les vertèbres se distinguent parfaitement les unes des autres. D'un point de vue plus général, l'atlas obtenu par la méthode M_2, multi-affine, est par construction beaucoup plus flou que les autres atlas en dehors des zones d'intérêt utilisées pour le recalage. En effet, en dehors des régions où les transformations affines locales sont définies et de leur voisinage proche, la transformation est fixée par défaut à l'identité. Ainsi, dans ces régions, le résultat reste proche de la transformation affine globale et peut donc varier d'une

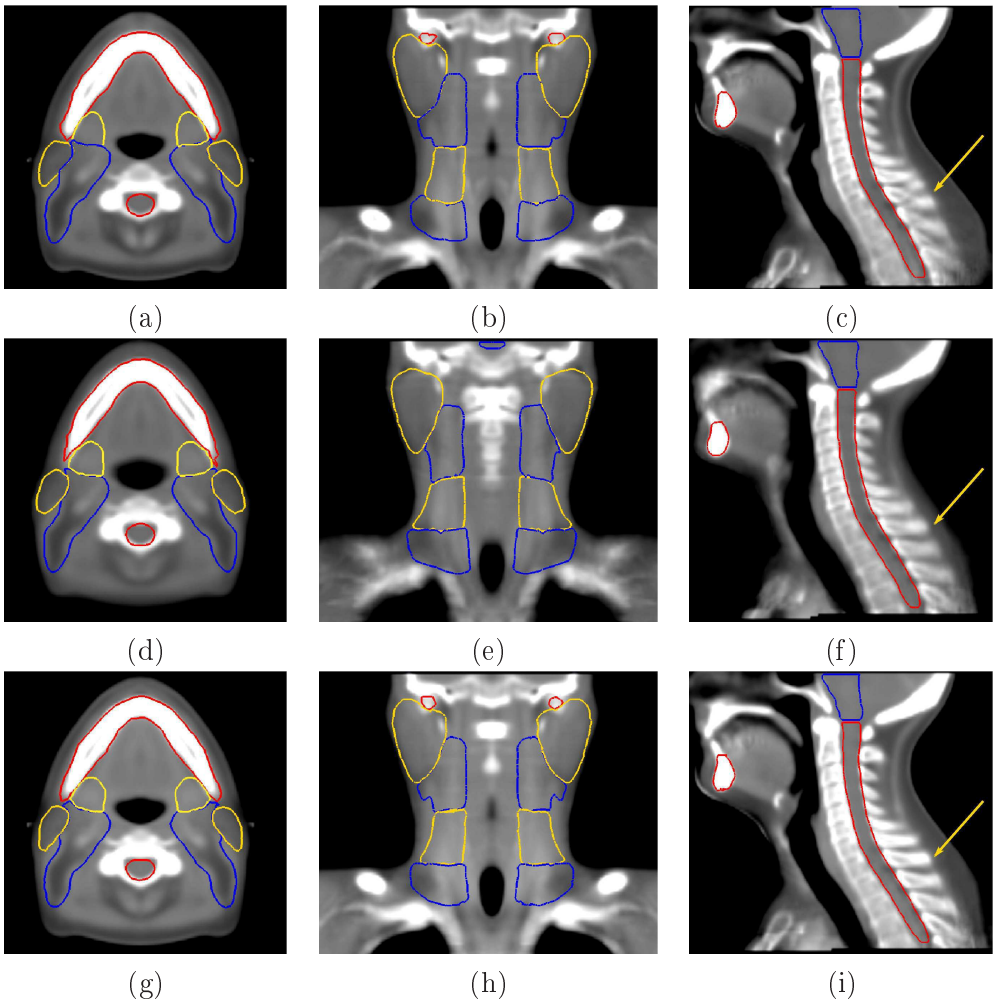


FIG. 7.5 – **Exemples d'atlas obtenus selon les trois méthodes de construction**. Contours des structures moyennes superposés aux images moyennes des atlas construits par la méthode Baloo M_1 (ligne du haut), la méthode multi-affine M_2 (ligne du milieu) et la méthode combinant les deux premières M_3 (ligne du bas).

image à l'autre provoquant un flou dans l'image moyenne. La méthode M_3 semble visuellement associer les bénéfices des méthodes M_2 et M_1 en produisant un atlas ayant des vertèbres distinctes tout en étant beaucoup moins flou que l'atlas obtenu par M_2.

Les segmentations moyennes comportent également des différences notables entre les différentes méthodes de construction. Il est cependant très difficile d'évaluer visuellement la qualité des résultats pouvant être obtenus avec tel ou tel atlas. Nous souhaitons donc dans le reste de ce chapitre évaluer d'une part la meilleure méthode de construction d'atlas pour notre problème en utilisant la méthode de Leave-One-Out présentée précédemment. Nous évaluerons d'autre part les méthodes de recalage pour recaler l'atlas sur des patients à la fois par cette méthode de Leave-One-Out

et en exploitant des résultats qualitatifs et quantitatifs sur des patients provenant d'un autre centre (CAL).

7.4.3 Evaluation des méthodes de construction d'atlas

L'évaluation de ces méthodes de construction d'atlas s'est faite en utilisant la méthode proposée dans la section 7.3. Nous avons utilisé cette méthode pour évaluer tour à tour la construction d'atlas sur un sous-échantillon de douze patients de la base d'UCL. Cet échantillon a été choisi de manière à ce que la grande majorité des structures soit segmentée manuellement. L'évaluation sur ces patients permettra une évaluation plus exhaustive des résultats pouvant être obtenus par chaque méthode de construction.

7.4.3.1 Evaluation quantitative moyenne

Nous présentons tout d'abord dans le tableau 7.1 les résultats obtenus sur la validation des douze patients considérés en utilisant la méthode de Leave-One-Out. Ce tableau présente pour chacune des méthodes de construction de l'atlas (lignes) les résultats de sensibilité et de spécificité moyennes sur les douze patients pour chacune des méthodes de recalage utilisées pour recaler le patient sur l'atlas (colonnes).

	M_1			M_2			M_3		
	Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.
M_1	0.814	0.857	0.262	0.785	0.862	0.281	0.804	0.863	0.266
M_2	0.818	0.841	0.271	0.794	0.852	0.282	0.817	0.845	0.267
M_3	0.819	0.855	**0.258**	0.789	0.861	**0.279**	0.820	0.860	**0.253**

TAB. 7.1 – **Résultats quantitatifs de segmentation sur la base d'UCL**. Sensibilité, spécificité et distances au point ($Sens. = 1, Spec. = 1$) moyennes sur douze patients comportant chacun entre 10 et 13 structures segmentées manuellement. Les lignes représentent la méthode utilisée pour construire l'atlas et les colonnes la méthode utilisée pour recaler l'atlas (voir texte).

Nous pouvons tout d'abord constater qu'aucune de ces méthodes n'a échoué totalement, permettant ainsi d'obtenir des distances moyennes au meilleur résultat ($Sens. = 1, Spec. = 1$) variant entre 0.253 au minimum et 0.282 au maximum.

Ces chiffres permettent de faire ressortir la méthode M_3 comme étant meilleure pour construire l'atlas. En effet, les distances moyennes obtenues pour cette méthode (chiffres en gras) sont toujours inférieures ou égales à celles des autres méthodes, ceci étant valable quelle que soit la méthode employée pour recaler le patient sur l'atlas.

D'autre part nous pouvons constater que la méthode M_2 est moins bonne que les autres méthodes pour la construction d'atlas. Ceci est probablement dû au fait que cette méthode génère un atlas trop flou en dehors des régions utilisées pour permettre un recalage précis du patient sur celui-ci.

Enfin, nous pouvons remarquer que la méthode M_3 donne des résultats similaires voire meilleurs que ceux obtenus par les autres méthodes pour recaler l'atlas construit et le patient.

7.4.3.2 Comparaison qualitative

Afin de donner un aperçu visuel et plus qualitatif des résultats obtenus par les différents atlas construits, nous présentons dans la figure 7.6 les résultats obtenus en recalant chacun des atlas créés dans la méthode de Leave-One-Out sur un des patients utilisés pour calculer les chiffres précédents. Dans cette figure, nous nous concentrons uniquement sur la comparaison des résultats des différentes méthodes de construction d'atlas. Nous avons donc utilisé la même méthode (méthode M_3) afin de recaler chaque atlas sur le patient.

Tout d'abord, sur de nombreuses structures comme la moelle épinière ou la mâchoire, nous pouvons remarquer que toutes les méthodes produisent des résultats similaires et segmentant bien les structures.

Nous pouvons également constater pour tous les atlas que les segmentations des aires ganglionnaires sont légèrement trop grandes. En effet, comme nous pouvons le voir sur les coupes coronales (flèches), une partie du muscle proche de l'aire II est incluse dans la segmentation. Ces légères sur-segmentations expliquent en partie les résultats quantitatifs moins bons que ceux obtenus sur le cerveau. Celles-ci provoquent en effet une diminution de la spécificité obtenue, agrandissant par conséquent la distance au meilleur résultat ($Sens. = 1, Spec. = 1$).

Deux causes sont probablement à l'origine de ce problème :

- la première est liée à des erreurs de recalage soit dans la construction de l'atlas, soit dans le recalage de l'atlas sur le patient.
- la seconde est liée à la classification des segmentations probabilistes, décrite dans la sous-section 7.2.4.2, afin d'obtenir les segmentations binaires moyennes. Celle-ci pourrait en effet générer des structures ne se conformant pas complètement aux structures d'origines, notamment dans les régions où plusieurs classes ont une probabilité équivalente. Une méthode pour éviter ce problème pourrait être de tester différentes valeurs de seuils pour chaque structure tout en assurant des structures ne se recouvrant pas.

Nous pouvons également constater sur la figure 7.6 les améliorations pouvant être apportées en utilisant la méthode M_3 de construction d'atlas, notamment sur la segmentation de la parotide droite (flèches sur les coupes axiales). En effet, lorsque la méthode M_1 est utilisée, cette segmentation est trop large et inclut une partie des tissus environnants. En utilisant la méthode M_2, cette segmentation est déjà plus précise et plus proche de celle effectuée manuellement par l'expert. Enfin, la méthode M_3 permet d'obtenir un résultat encore plus précis et proche de la structure manuelle.

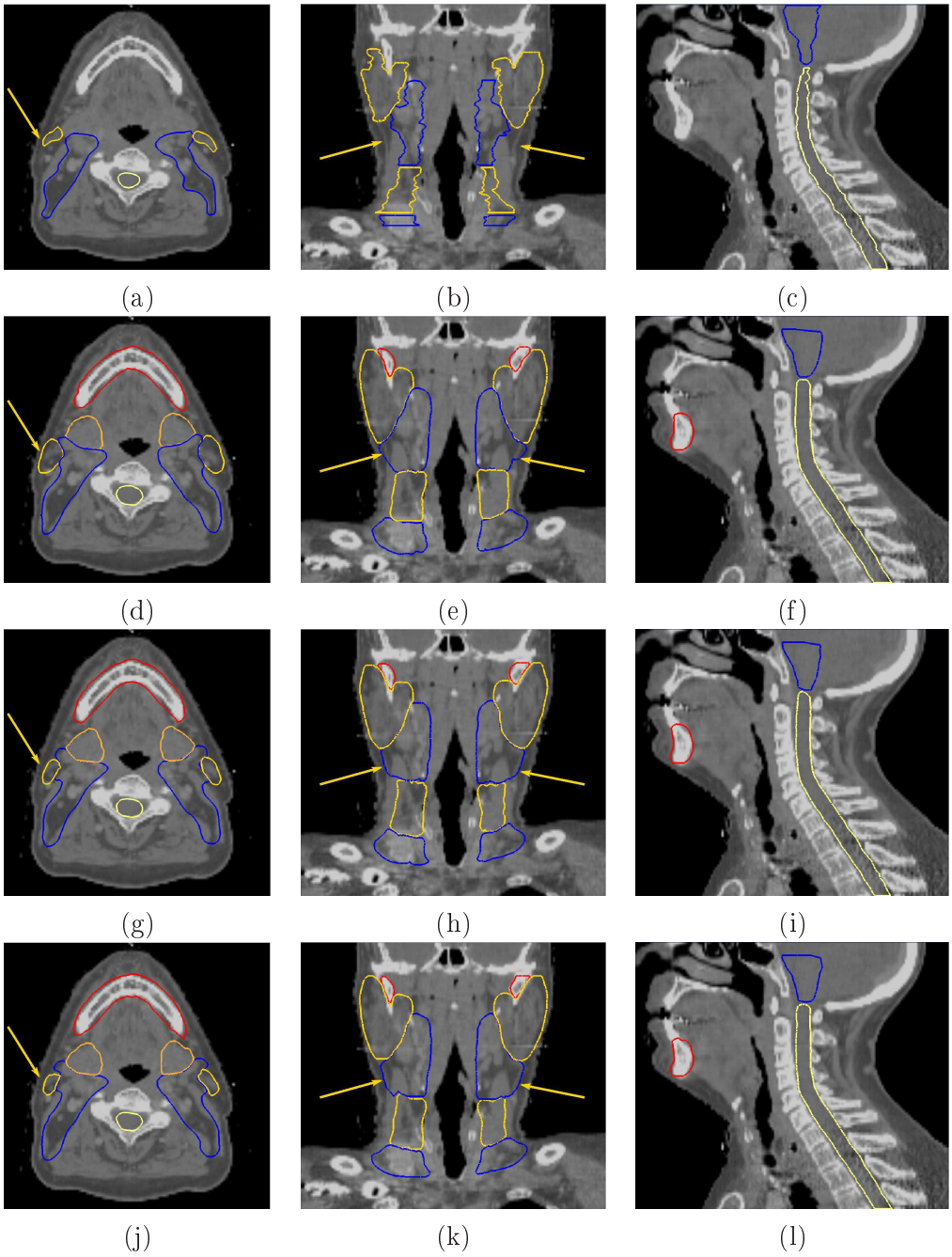


FIG. 7.6 – **Exemples de segmentations obtenues par les différents atlas**. Segmentations obtenues sur un patient d'UCL retiré de la construction des atlas par la méthode de Leave-One-Out en utilisant les trois atlas différents. (a), (b), (c) : segmentations manuelles ; (d), (e), (f) : segmentations obtenues en utilisant l'atlas M_1 ; (g), (h), (i) : segmentations obtenues en utilisant l'atlas M_2 ; (j), (k), (l) : segmentations obtenues en utilisant l'atlas M_3.

7.4.3.3 Evaluation quantitative sur un patient de forte corpulence

Nous avons pu également constater sur l'un des douze patients utilisés pour notre validation que les résultats étaient nettement inférieurs (voir tableau 7.2) à ceux obtenus sur les autres patients. Ceci est principalement dû à la corpulence du patient utilisé ici qui était nettement différente de celle de l'atlas moyen comme le montre la figure 7.7.

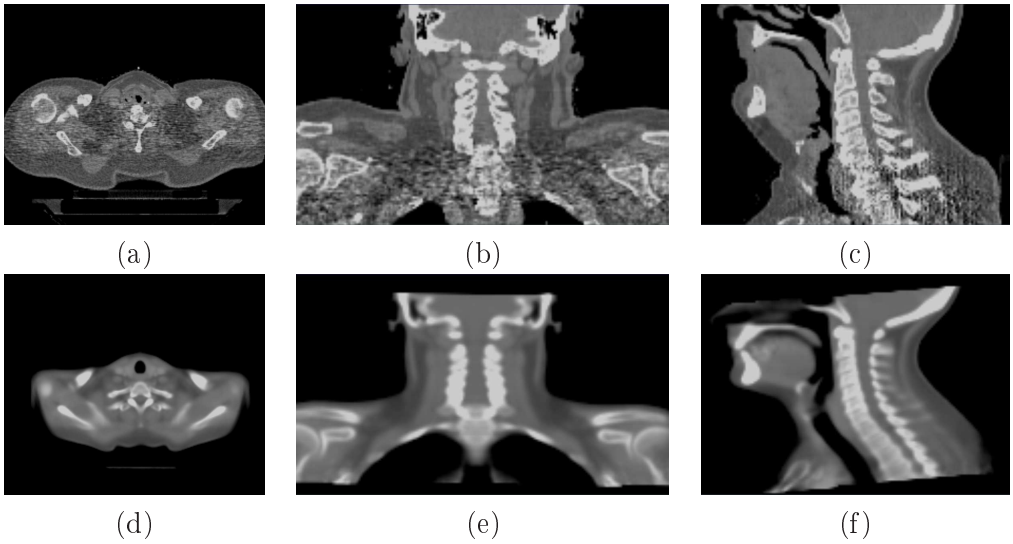


FIG. 7.7 – **Comparaison de l'atlas et d'un patient corpulent de la base d'UCL**. Illustration des différences de corpulence entre l'atlas (ligne du bas) et ce patient (ligne du haut) extrait de la base pour la validation (voir texte).

Cette forte différence entre les images recalées a donc généré des erreurs quelle que soit la méthode de recalage et de construction d'atlas utilisée. Ces erreurs sont à la fois présentes dans les résultats de recalage finaux mais probablement aussi dans les étapes de recalage nécessaires à la création de l'atlas, générant ainsi un atlas moins précis. Nous discuterons de pistes afin de résoudre ce problème dans la section 7.5.

	M_1			M_2			M_3		
	Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.
M_1	0.530	0.862	0.499	0.640	0.870	0.394	0.661	0.858	0.383
M_2	0.555	0.851	0.484	0.651	0.862	0.387	0.636	0.858	0.408
M_3	0.582	0.856	**0.453**	0.658	0.865	**0.383**	0.660	0.859	**0.382**

TAB. 7.2 – **Résultats quantitatifs sur un patient fortement différent de l'atlas**. Sensibilité, spécificité et distance au point ($Sens. = 1, Spec. = 1$) moyennes sur les structures de ce patient. Les lignes correspondent à la méthode de construction de l'atlas et les colonnes à la méthode de recalage.

Nous présentons par ailleurs dans le tableau 7.2 les résultats quantitatifs obtenus sur ce patient. Nous pouvons constater, même dans ce cas extrême, que la méthode M_3 de construction d'atlas donne de meilleurs résultats que les autres méthodes de construction d'atlas, confirmant une bonne adaptation de cette méthode à notre problème. Nous pouvons enfin constater que les méthodes M_2 et M_3 pour recaler l'atlas sur le patient donnent de biens meilleurs résultats dans ce cas extrême que la méthode M_1, montrant ainsi une meilleure robustesse.

7.4.4 Application à des patients hors de la base

Nous avons donc pu constater au travers de cette validation sur la base de l'UCL que l'utilisation de la méthode M_3 pour construire l'atlas semble être une solution intéressante afin de construire l'atlas combinant la robustesse du multi-affine et la précision obtenue en recherchant une transformation dense. Nous avons choisi d'utiliser l'atlas créé en utilisant cette méthode afin de valider qualitativement les résultats obtenus par notre atlas ORL sur les trois patients segmentés complètement issus de la base d'images du CAL. Nous présenterons par ailleurs les résultats quantitatifs obtenus par les trois atlas issus des trois méthodes sur les patients de cette base afin de vérifier la qualité de l'atlas obtenu par la méthode M_3.

7.4.4.1 Evaluation qualitative

Les résultats qualitatifs obtenus sur un des trois patients que nous avons considéré sont présentés dans la figure 7.8. Nous avons extrait les contours en recalant, par chacune des méthodes de recalage M_1, M_2 et M_3, l'atlas obtenu par la méthode M_3 sur le patient dont la segmentation manuelle est présentée. Nous pouvons là encore constater que les segmentations sont globalement bonnes, permettant de bien segmenter les aires recherchées, même dans ce cas difficile où les épaisseurs de coupe des images sont de 5 mm.

Cependant, les segmentations des aires ganglionnaires sont légèrement trop larges par rapport aux segmentations de l'expert. Ceci est en partie expliqué par la différence de niveaux de détails entre des images comportant des épaisseurs de coupes respectivement de 5 et 2 mm.

L'utilisation de plusieurs atlas représentant différentes catégories de population dans la base d'images, comme évoqué précédemment, pourrait là encore apporter une solution au moins partielle à ce problème en permettant d'avoir des atlas plus précis et permettant un meilleur recalage. Une autre possibilité intéressante dans ce cas pourrait être d'utiliser la segmentation par atlas comme une pré-segmentation bien localisée et utiliser ensuite des méthodes spécifiques comme des modèles déformables afin de segmenter parfaitement les aires ganglionnaires.

Ces images segmentées nous donnent cependant une bonne idée des différences visuelles entre les méthodes de recalage utilisées. Nous pouvons en effet voir, notamment au niveau des parotides (flèches dans la figure 7.8), que la segmentation obtenue par la méthode M_3 est meilleure que celles obtenues par les méthodes M_1

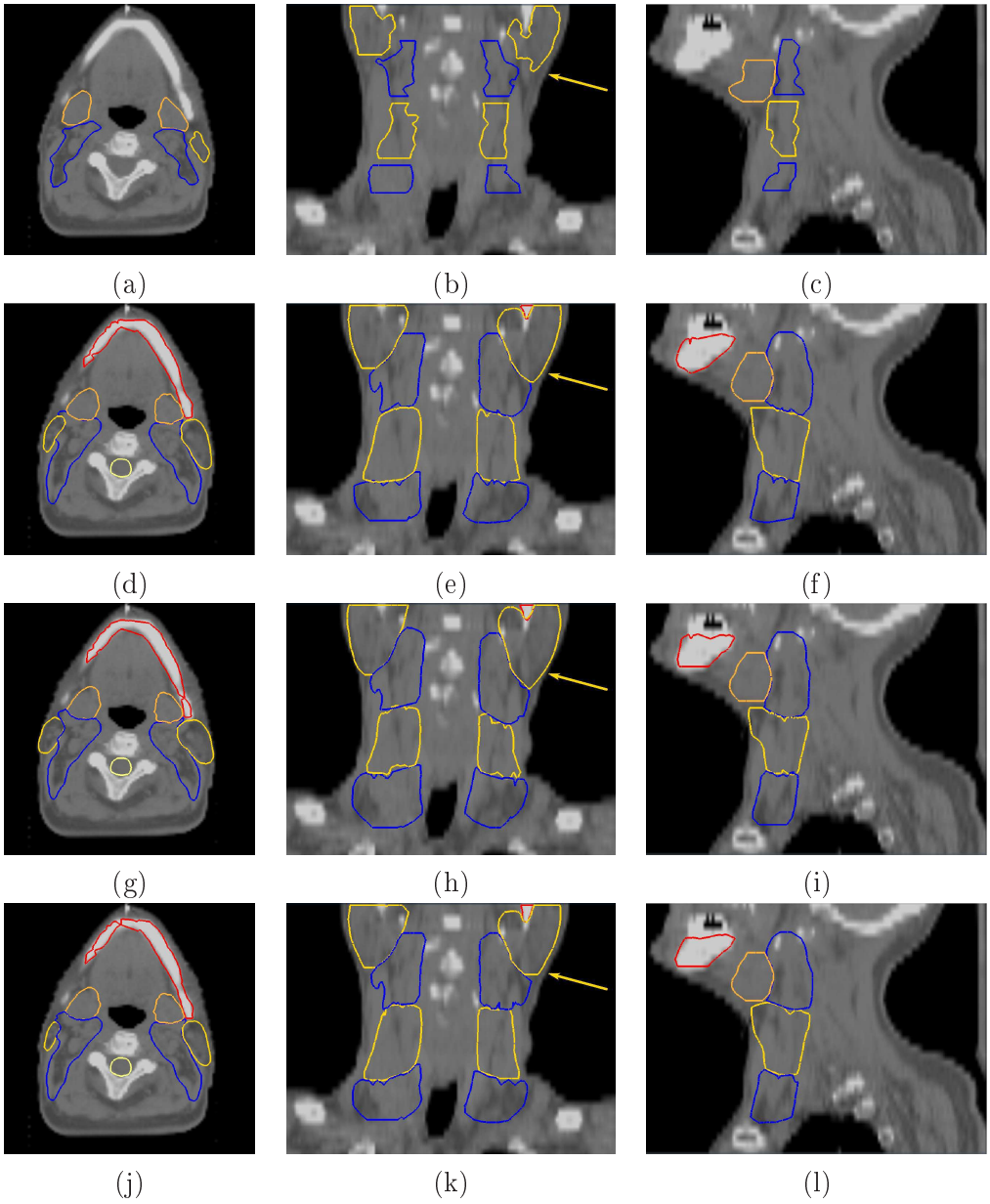


FIG. 7.8 – **Segmentations obtenues sur un patient de la base du CAL**. Exemples de segmentations obtenues en utilisant l'atlas M_3 et illustrant les différences entre les méthodes de recalage de l'atlas. (a), (b), (c) : segmentations manuelles ; (d), (e), (f) : segmentations obtenues en recalant par la méthode M_1 ; (g), (h), (i) : segmentations obtenues en recalant par la méthode M_2 ; (j), (k), (l) : segmentations obtenues en recalant par la méthode M_3.

ou M_2 à la base de ces organes. Les sur-segmentations des aires ganglionnaires sont également légèrement moins fortes en utilisant cette méthode.

7.4.4.2 Evaluation quantitative

Nous présentons également dans le tableau 7.3 les résultats quantitatifs de sensibilité et spécificité moyennés sur toutes les structures sur les trois patients de la base du CAL, pour lesquels toutes les segmentations manuelles étaient disponibles. Dans ces tableaux, nous montrons également les résultats obtenus par les atlas créés en utilisant les méthodes M_1 et M_2.

	M_1			M_2			M_3		
	Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.
M_1	0.802	0.882	0.241	0.822	0.889	0.217	0.802	0.886	0.236
M_2	0.819	0.851	0.248	0.809	0.865	0.246	0.792	0.864	0.261
M_3	0.813	0.879	**0.237**	0.847	0.886	**0.201**	0.817	0.887	**0.223**

(a) Patient 1

	M_1			M_2			M_3		
	Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.
M_1	0.674	0.869	0.371	0.712	0.884	0.326	0.700	0.880	0.337
M_2	0.676	0.843	0.382	0.678	0.874	0.365	0.707	0.881	0.333
M_3	0.693	0.860	**0.357**	0.736	0.886	**0.303**	0.741	0.890	**0.294**

(b) Patient 2

	M_1			M_2			M_3		
	Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.	Sens.	Spec.	Dist.
M_1	0.749	0.877	0.297	0.752	0.880	0.290	0.755	0.885	0.286
M_2	0.759	0.850	0.308	0.752	0.852	0.310	0.754	0.858	0.303
M_3	0.753	0.873	**0.299**	0.775	0.871	**0.280**	0.774	0.885	**0.267**

(c) Patient 3

TAB. 7.3 – **Résultats quantitatifs sur les patients de la base du CAL**. Chiffres de sensibilité, spécificité et distance au point ($Sens. = 1, Spec. = 1$) moyens sur les trois patients comportant les aires ganglionnaires complètement segmentées de la base du CAL (voir texte).

Le patient 1 donne pour toutes les méthodes des résultats satisfaisants, montrant une supériorité de la méthode M_3 de construction d'atlas. Un point intéressant chez ce patient concerne le résultat obtenu par la méthode M_2 de recalage du patient sur l'atlas pour l'atlas M_3. Ce résultat est en effet meilleur que celui obtenu pour la méthode M_3 de recalage et montre donc une bonne robustesse de la méthode M_2 de recalage de l'atlas sur le patient, confirmée par les résultats obtenus sur les patients 2 et 3.

Ces patients obtiennent des mesures légèrement moins bonnes, principalement pour le second patient. Pour celui-ci, une différence de corpulence est encore à l'origine de ce problème. Pour ces deux patients, les résultats de la méthode M_3 de construction d'atlas sont au moins équivalents à ceux des autres atlas. Les mesures obtenues pour la méthode M_2 de recalage du patient sur l'atlas, bien que légèrement moins bonnes que celles de la méthode M_3 à cause de l'utilisation d'une transformation plus contrainte, montrent la robustesse de cette méthode par rapport à la simple méthode M_1 recherchant une transformation dense directement.

Les méthodes M_2 et M_3 semblent donc être les plus appropriées pour recaler l'atlas sur le patient dans notre cadre de segmentation ORL. L'utilisation de l'une ou l'autre de ces méthodes pourra être guidée dans l'application clinique par les contraintes de temps, la méthode M_2 étant largement plus rapide que la méthode M_3.

7.5 Discussion

Nous avons présenté dans ce chapitre une méthode permettant à la fois de créer un atlas de la région ORL et, problème qui n'est pas à notre connaissance traité actuellement dans la littérature, d'évaluer les méthodes de recalage utilisées pour construire et recaler l'atlas sur le patient. Notre méthode de construction a pour avantage de produire une image moyenne non biaisée grâce à la méthode de [Guimond 2000]. Elle permet également d'obtenir des segmentations moyennes disjointes et plus robustes aux éventuelles erreurs de recalage dans la construction de l'atlas grâce à l'utilisation de STAPLE [Warfield 2004]. Cet atlas a été intégré et testé sous forme d'un module dans le logiciel Imago de DOSIsoft, permettant de produire les résultats visuels présentés dans ce chapitre.

Nous avons utilisé la méthode de Leave-One-Out présentée dans la section 7.3 afin d'évaluer les atlas obtenus en utilisant une base d'images de 45 patients fournies par l'UCL. Nous avons par la suite présenté des résultats sur une base d'images extérieure comportant des cas plus difficiles dus à l'acquisition des images avec des coupes de 5 mm. Les résultats obtenus sont très intéressants et permettent de segmenter de manière précise les structures osseuses ainsi que les glandes parotides. Les résultats obtenus pour la segmentation des aires ganglionnaires sont par ailleurs prometteurs malgré les difficultés dues aux variations entre les patients.

7.5.1 Etude des caractéristiques de l'atlas construit

7.5.1.1 Etude des résultats selon l'anatomie du patient

Nous avons constaté dans la section 7.4.3 que l'anatomie du patient à segmenter jouait un rôle important dans les résultats quantitatifs obtenus. Un patient avec une forte corpulence obtenait effectivement des résultats nettement inférieurs quantitativement. Nous souhaitons ici revenir sur ce problème. Pour cela, nous présentons dans la figure 7.9, deux résultats qualitatifs de segmentations en utilisant l'atlas M_3

et la méthode de recalage M_3 pour le recalage atlas patient. L'un de ces patients est d'une corpulence similaire à celle de l'atlas et le second correspond au patient corpulent, dont les résultats quantitatifs ont été présentés dans la section 7.4.3.

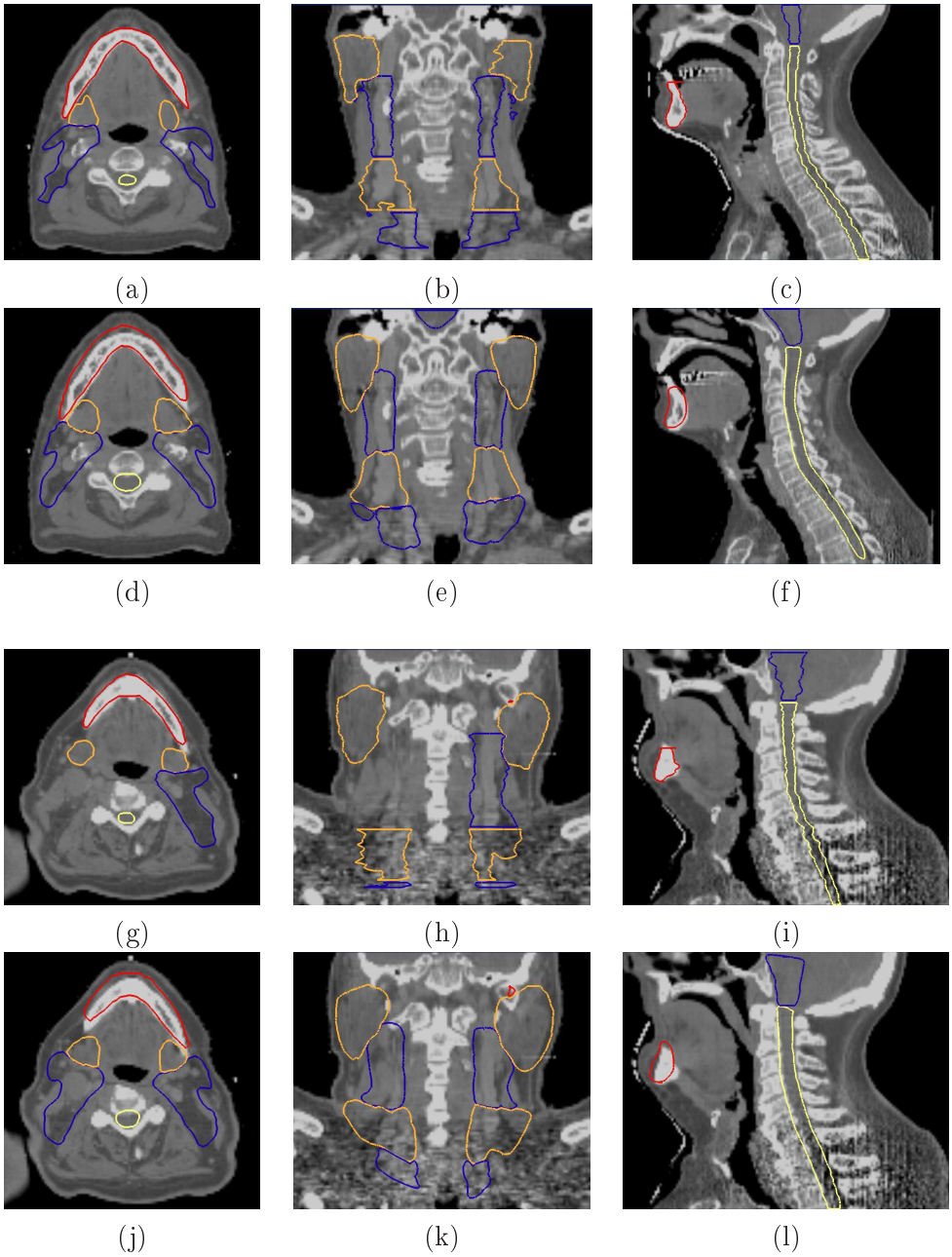


FIG. 7.9 – **Comparaison des résultats sur deux patients d'anatomie fortement différentes**. (a), (b), (c) : segmentations manuelles d'un patient d'une corpulence similaire à l'atlas. (d), (e), (f) : segmentations obtenues par l'atlas sur ce patient. (g), (h), (i) : segmentations manuelles d'un patient d'une corpulence très différente de l'atlas. (j), (k), (l) : segmentations obtenues par l'atlas sur ce patient.

Nous pouvons constater dans ces images que les segmentations obtenues sur le patient de corpulence similaire à l'atlas sont bons, notre atlas donnant des résultats très proches des contours donnés par l'expert. Une légère sur-segmentation, probablement due aux contours trop larges dans l'atlas, peut être constatée. Lorsque les anatomies de l'atlas et du patient sont relativement proches, les résultats semblent donc être bons et bien délimiter les structures d'intérêt.

Les résultats sur un patient de forte corpulence montrent cependant de forts problèmes de sur-segmentation, notamment sur les aires ganglionnaires. Il semble donc que l'utilisation d'un atlas unique ne suffise pas à expliquer toutes les anatomies de tous les patients. Utiliser plusieurs atlas correspondant à plusieurs classes d'anatomies différentes pourrait donc être intéressant.

7.5.1.2 Etude de la variabilité des segmentations manuelles

Nous avons constaté dans la majorité de nos tests et ce quelle que soit la méthode utilisée pour construire l'atlas, que celui-ci comportait des aires ganglionnaires sur-segmentées par rapport aux segmentations manuelles qui étaient disponibles. De fait, les segmentations obtenues par l'atlas sur les patients sont également légèrement trop larges.

Afin d'étudier plus avant ce problème, nous présentons ici une étude rapide sur l'aire ganglionnaire II gauche. Les images binaires des segmentations manuelles utilisées pour la construction de l'atlas ont été superposées dans le repère de l'atlas. Dans la figure 7.10, différentes coupes de cette superposition nous permettent d'avoir une première visualisation de la variabilité entre ces structures (les couleurs allant de rouge foncé pour une faible proportion à blanc pour une forte proportion).

Nous pouvons tout d'abord observer dans ces images une variation assez forte par endroits des structures. Nous pouvons également constater (notamment sur les images (e), (f), (m), (n), (o)) que, dans certaines régions, seul un faible nombre de patients comportent une segmentation. Afin d'avoir un autre aperçu de cette variabilité, nous avons seuillé cette image moyenne à différents niveaux (0.25, 0.5 et 0.75) afin de voir les accords locaux entre experts. Nous présentons ces résultats dans la figure 7.11.

Ces résultats semblent confirmer que, dans certaines zones, une partie des experts segmentent certaines régions en plus. Nous pouvons également constater un gonflement des segmentations obtenues au fur et à mesure que le seuil diminue. Tout ceci semble donc indiquer une variabilité sur les structures, celle-ci étant particulièrement forte dans certaines régions précises. Plusieurs causes peuvent être envisagées à ces différences :

- certaines erreurs de recalage ont pu se produire, dues probablement à de fortes différences entre les morphologies de certains patients. Nous pensons notamment dans ce cas à la corpulence de certains patients, comme évoqué dans le chapitre 7, tableau 7.2. Ceci peut également être dû à des erreurs en présence de tumeurs locales.
- les structures n'ont pas été segmentées toutes exactement de la même manière,

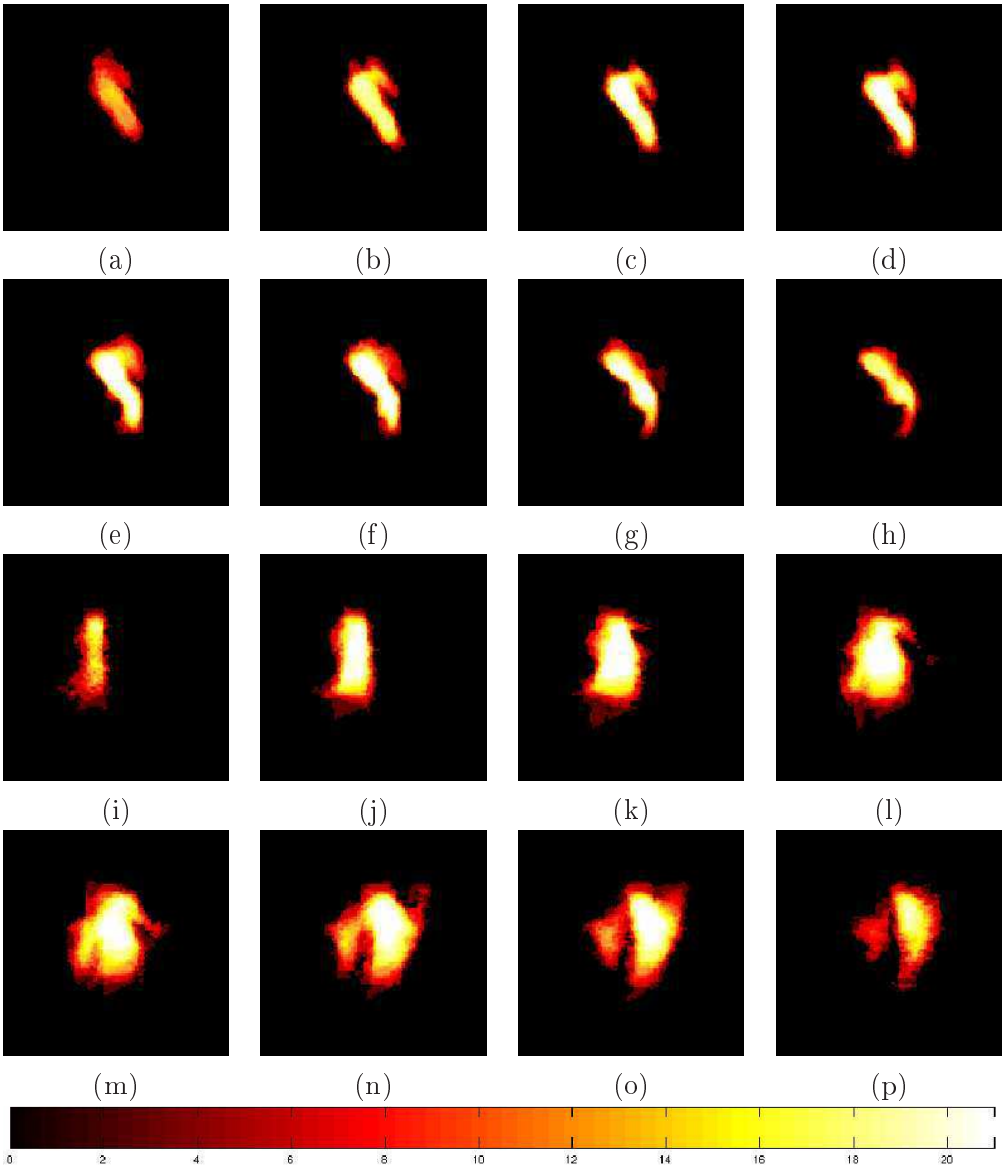


FIG. 7.10 – **Superposition des différentes segmentations manuelles de l'aire ganglionnaire II gauche dans le repère de l'atlas**. Observations de différentes coupes, axiales (a) à (h) et sagittales (i) à (p), montrant la variabilité des structures manuelles.

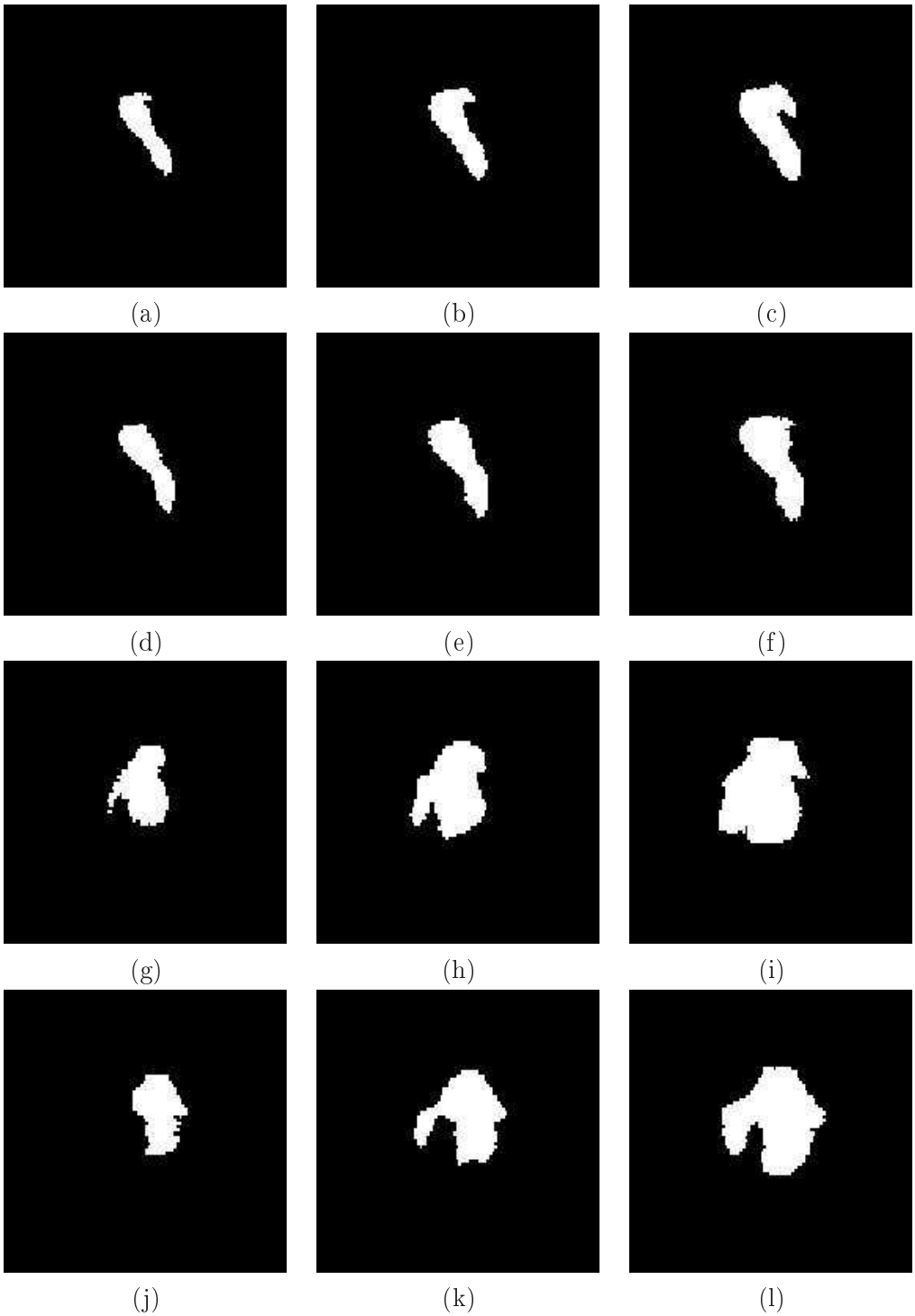


FIG. 7.11 – **Vue des segmentations obtenues en variant le seuil sur l'image moyenne**. Vues de différentes coupes, axiales (a) à (f) et sagittales (g) à (l), montrant la variabilité des segmentations en variant le seuil sur l'image moyenne entre 0.75 (colonne de gauche), 0.5 (colonne du milieu) et 0.25 (colonne de droite).

certaines incluant de petites régions supplémentaires. Ceci peut être dû au fait que ces segmentations ont été faites à l'origine pour le traitement des patients, nécessitant éventuellement parfois la segmentation de petites régions supplémentaires.

7.5.2 Evolutions possibles

7.5.2.1 Utilisation d'atlas multiples

Les fortes différences anatomiques entre l'atlas et les patients semblent donc être une cause majeure des sur-segmentations constatées notamment celles présentes dans l'atlas lui-même. Une possibilité afin de résoudre ces problèmes consisterait en la création de multiples atlas à partir de la base d'images utilisée. En effet, la séparation en plusieurs catégories de la base de patients permettrait de prendre en compte les caractéristiques (corpulence, position de colonne) des patients de celle-ci.

Cette catégorisation reviendrait par exemple à demander à un utilisateur de catégoriser les patients dans plusieurs groupes selon plusieurs critères comme la corpulence ou la position de la colonne vertébrale par exemple. Ensuite, il suffirait de créer un atlas pour chacune de ces catégories.

Par ailleurs, ceci pourrait probablement être fait automatiquement. Une méthode a été proposée récemment à cette fin [Blezek 2006], nécessitant cependant tous les recalages deux à deux des images de la base. Cela pourrait être fait également en s'appuyant sur les recalages multi-affine des patients sur l'image de référence lors de la construction de l'atlas. Tout algorithme de classification classique (comme par exemple un algorithme de type Fuzzy C-Means [Bezdek 1981]) pourrait être utilisé sur les paramètres de la transformation afin de déterminer N groupes de patients.

Dans ce cadre, il faudrait ensuite sélectionner pour un patient donné quel atlas lui est le plus adapté. L'utilisation de mesures de qualité de recalage ou de distances entre les images pourraient permettre de faire cette détermination.

7.5.2.2 Construction des segmentations moyennes

Un autre point afin de résoudre les problèmes de segmentations trop larges dans l'atlas est de remettre en cause partiellement l'algorithme utilisé afin de déterminer les segmentations moyennes. Tout d'abord, l'influence de la classe de fond dans l'algorithme STAPLE sera à étudier plus en profondeur, celle-ci prenant dans notre cas le rôle d'une classe regroupant les voxels non étiquetés et ceux faisant partie réellement du fond. L'influence de la taille du fond sera également à étudier, celle-ci influençant directement la spécificité (voir chapitre 4, section 4.2.2).

Au vu des variabilités entre segmentations constatées dans les figures 7.10 et 7.11, une classification n'est également peut être pas la meilleure solution pour binariser les segmentations probabilistes obtenues par STAPLE. En effet, plusieurs classes peuvent avoir des probabilités équivalentes en certains voxels (notamment au voisinage des frontières entre les structures), ceci posant un problème d'indétermination. L'usage d'un seuillage adaptatif pour chaque structure, tout en garantissant un non

recouvrement des structures, pourrait être intéressant afin de résoudre ce problème. De plus, les seuils optimaux pourraient être déterminés en calculant les sensibilités et spécificités de chaque structure par rapport aux segmentations probabilistes.

Enfin, utiliser d'autres méthodes que l'algorithme STAPLE peut être envisageable. Afin de prendre en compte la variabilité des structures à leur bordure, une méthode pour déduire des segmentations probabilistes des segmentations binaires [Pohl 2006] pourrait être utilisée. En utilisant cette méthode conjointement avec celle proposée par [Warfield 2006], qui permet de prendre en compte des décisions d'experts non plus binaires comme dans STAPLE mais probabilistes, il serait possible d'obtenir des segmentations moyennes prenant mieux en compte les variabilités inter-experts.

7.5.2.3 Prise en compte de régions pathologiques

Toutes les méthodes utilisées dans ce chapitre afin de construire l'atlas ORL et de le recaler sur un patient, ne prennent pas en compte la présence de la tumeur. Des méthodes similaires à celles développées dans le chapitre 6 pourraient être utilisées dans ce cadre afin d'éviter des erreurs locales de recalage, perturbant l'atlas obtenu (image plus floue et structures moins bien définies) ainsi que le recalage de celui-ci sur les patients à segmenter ensuite.

Des méthodes spécifiques devront cependant être étudiées afin de segmenter automatiquement la tumeur. Celle-ci est en effet nettement moins visible sur les images CT. Les méthodes développées dans le chapitre 6 ne peuvent donc pas être appliquées dans ce cas. Une étude plus poussée devrait cependant permettre de dégager des caractéristiques utilisables pour cette segmentation.

7.5.2.4 Post-traitements

Enfin, une autre voie serait l'utilisation de post-traitements spécifiques sur les aires ganglionnaires afin de raffiner les contours obtenus. En effet, de la même manière que pour les nerfs optiques (voir chapitre 5) où nous avons opté pour une localisation grossière par atlas suivie par un post-traitement spécifique, nous pourrions utiliser les contours obtenus précédemment pour initialiser des modèles déformables qui semblent bien adaptés à la segmentation de tissus mous dans des images scanner.

Certaines méthodes ont été développées récemment [Dornheim 2006] introduisant un modèle de masse-ressorts afin de segmenter les aires ganglionnaires chez un patient, nécessitant cependant une initialisation précise. Ces modèles pourraient par exemple être initialisés en utilisant les résultats produits par notre atlas.

Chapitre 8

Conclusion et perspectives

Sommaire

8.1 Synthèse des contributions 157
8.1.1 Contrôle des transformations 158
8.1.2 Validation clinique 159
8.1.3 Prise en compte de structures dues à la pathologie 160
8.1.4 Construction et évaluation d'un atlas ORL 160
8.2 Perspectives 161
8.2.1 Méthodes de recalage 161
8.2.2 Prise en compte de structures pathologiques 163
8.2.3 Validation 163
8.2.4 Construction d'atlas 164

8.1 Synthèse des contributions

Nous avons introduit dans ce manuscrit de nouvelles méthodes de recalage pour la segmentation automatique des organes à risque du cerveau et des structures d'intérêt de la tête et du cou. Ces méthodes prennent place dans un processus global de segmentation par recalage d'atlas, permettant d'obtenir en même temps la segmentation de plusieurs organes présents dans un atlas anatomique. Toutes les contributions présentées dans ce manuscrit ont été intégrées et testées dans le logiciel Imago de planification pour la radiothérapie, produit par l'entreprise DOSIsoft. Cette intégration s'est faite sous la forme d'un module de segmentation par atlas pour le cerveau et la région ORL. Cette intégration a permis de fournir les méthodes développées à des centres tels que l'Institut Gustave Roussy (IGR), au sein duquel une validation pré-clinique de la segmentation des organes à risque du cerveau a été effectuée. Enfin, cette validation continue dans un cadre clinique pour le cerveau et une validation pré-clinique est en cours de mise en place pour l'atlas ORL dans le cadre du projet européen MAESTRO (IP CE503564).

Les contributions présentées dans ce manuscrit se sont concentrées principalement sur trois axes se situant en différents points du processus de segmentation par atlas :

- dans le cadre d'une utilisation clinique telle que la radiothérapie, nous avons cherché à obtenir des algorithmes de recalage d'un atlas sur un patient les plus indépendants possibles vis-à-vis du réglage des paramètres. L'utilisateur

final devant en effet être un médecin, le réglage des paramètres se doit d'être simple et intuitif voire inexistant.
- le deuxième axe était consacré à la prise en compte de structures dues à la pathologie dans le recalage d'atlas. En effet, quels que soient la méthode employée et le nombre de degrés de liberté de la transformation utilisée, la présence de structures telles que la tumeur ou une résection chirurgicale peut perturber le recalage de l'atlas.
- enfin, le troisième axe était quant à lui dirigé vers la construction elle-même d'un atlas ORL symétrisé et son évaluation afin de segmenter les structures d'intérêt chez les patients.

Ces trois axes de recherche ont donné lieu à des contributions dans des conférences françaises, internationales et à une soumission en cours d'un article de journal, contributions que nous détaillons dans la suite de cette section.

8.1.1 Contrôle des transformations

Le chapitre 3 est consacré entièrement au premier axe évoqué précédemment. Dans ce chapitre, nous avons développé des méthodes de recalage avec pour but de tendre vers un meilleur contrôle des transformations. Ainsi, par les méthodes présentées dans ce chapitre, nous avons cherché à réduire la dépendance vis-à-vis des paramètres de recalage de trois manières différentes.

Tout d'abord, nous avons présenté en section 3.2 une méthode permettant de contraindre *a posteriori* la transformation par l'utilisation de cartes de rigidité statistiques dans un algorithme de recalage dense (voir section 3.2). Ces cartes de rigidité sont évaluées en calculant sur une base d'images des statistiques (scalaires ou tensorielles) de déformabilité des structures. Les résultats obtenus à partir d'un algorithme de recalage non rigide comportant une régularisation uniforme permettent ensuite de guider la régularisation non uniforme de l'algorithme de recalage Runa. Ces travaux ont donné lieu à une publication dans une conférence internationale sélective avec comité de revue :

- O. Commowick, R. Stefanescu, P. Fillard, V. Arsigny, N. Ayache, X. Pennec et G. Malandain. *Incorporating Statistical Measures of Anatomical Variability in Atlas-to-Subject Registration for Conformal Brain Radiotherapy.* In J. Duncan et G. Gerig, éditeurs, *Proceedings of MICCAI'05, Part II*, LNCS, pages 927-934. Springer, October 2005.

La seconde méthode, présentée dans la section 3.3, permet de s'affranchir, en amont du calcul de la transformation, des appariements aberrants pouvant provenir du bruit dans les images, des structures absentes ou trop différentes dans l'une des deux images. Cette méthode s'appuie sur l'utilisation d'un procédé d'appariement de blocs. Ces blocs donnent des appariements épars qui sont par la suite interpolés et utilisés afin de déterminer les déplacements aberrants. Cette méthode d'appariement de blocs se révèle rapide et permet aussi de prendre en compte les minima locaux de la mesure de similarité entre les images.

Enfin, la troisième méthode introduit un nouveau cadre pour le recalage en utilisant des transformations localement affines ou multi-affines (voir section 3.4). Cette méthode permet d'adapter la complexité de la transformation à la tâche de recalage à effectuer. De plus, la transformation obtenue est garantie inversible et lisse par l'utilisation du cadre polyaffine Log-Euclidien et d'une régularisation adaptée aux transformations affines. La transformation utilisée dans cette méthode est beaucoup plus contrainte et permet d'être nettement plus indépendant des paramètres de recalage, et ainsi de pouvoir recaler des images provenant de centres différents en obtenant de bons résultats, comme le montre le chapitre 4. Cette méthode a donné lieu à une publication dans une conférence internationale sélective avec comité de revue et à un article de journal soumis :

- O. Commowick, V. Arsigny, J. Costa, N. Ayache et G. Malandain. *An Efficient Locally Affine Framework for the Smooth Registration of Anatomical Structures.* Medical Image Analysis, 2006. Soumis.
- O. Commowick, V. Arsigny, J. Costa, N. Ayache et G. Malandain. *An Efficient Locally Affine Framework for the Registration of Anatomical Structures.* In *Proceedings of the Third IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2006)*, pages 478-481, Avril 2006.

8.1.2 Validation clinique

Cette thèse s'est effectuée en collaboration avec de nombreux instituts cliniques dont l'Institut Gustave Roussy, avec lequel un protocole de validation pré-clinique a été mis en place. Cette validation, pour le moment qualitative et uniquement sur le cerveau, a porté sur l'utilisation du module programmé au cours de cette thèse dans le logiciel Imago de l'entreprise DOSISoft. Ce module permet la segmentation automatique du cerveau et de la région ORL par recalage d'atlas en utilisant les méthodes développées dans cette thèse. Cette validation a donné lieu à plusieurs articles dans des conférences nationales et internationales :

- A. Isambert, F. Dhermain, F. Bidault, G. Bonniaud, R. Lery, G. Malandain, O. Commowick, J.C. Diaz, J. Bourhis, and D. Lefkopoulos. *Evaluation of Multimodality Image Registration Software and Atlas-based Automatic Segmentation for Delineation of Organs at Risk (OAR) in the Brain in Conformal Radiotherapy (CRT).* In *48th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)*, 2006.
- A. Isambert, F. Dhermain, G. Bonniaud, F. Bidault, A. Beaudre, G. Malandain, O. Commowick, J.C. Diaz, M. Ricard, J. Bourhis, and D. Lefkopoulos. *Evaluation d'un logiciel de recalage d'images multimodal et d'un outil de segmentation automatique des organes à risque (OAR) intra-crâniens en situation clinique d'une radiothérapie conformationnelle 3D (RTC3D).* In *Congrès annuel de la Société Française des Physiciens Médicaux (SFPM)*, Juin 2006.
- A. Isambert, F. Dhermain, A. Beaudre, G. Malandain, O. Commowick, J.C. Diaz, F. Bidault, P.Y. Bondiau, J. Bourhis, M. Ricard, and D. Lefkopoulos.

Requirements for the use of an atlas-based automatic segmentation for delineation of Organs at risk (OAR) in conformal radiotherapy (CRT) : quality assurance (QA) and preliminary results for 22 adult patients with primary brain tumors. In *Acts of the 24th European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO 2005)*, 2005.

8.1.3 Prise en compte de structures dues à la pathologie

En parallèle des problèmes de contrôle de la transformation, nous avons étudié dans le chapitre 6 des méthodes afin de prendre en compte les régions dues à la pathologie dans les algorithmes de recalage. En effet, quelle que soit la méthode utilisée, l'existence de larges structures uniquement dans l'une des deux images perturbe le recalage de manière importante. Nous avons donc développé dans ce chapitre des méthodes permettant d'une part d'extraire la tumeur et la résection chirurgicale chez un patient de manière simple. Ceci s'est fait grâce à un algorithme dédié apparenté à une classification tissulaire partielle de type Expectation Maximization. D'autre part, nous avons présenté une méthode permettant d'introduire simplement ces structures soit dans l'atlas soit dans les cartes de rigidité utilisées dans l'algorithme Runa. L'utilisation de ces méthodes a donné des résultats intéressants montrant une amélioration considérable des résultats. Ces méthodes ont fait l'objet d'une publication dans une conférence française de physique médicale et une publication en second auteur dans une conférence internationale sélective avec comité de revue :

- O. Commowick, P.-Y. Bondiau et G. Malandain. *Segmentation automatique des tissus cérébraux en présence de structures pathologiques.* In *Proceedings of the 43èmes Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale (SFPM)*, Juin 2004.
- R. Stefanescu, O. Commowick, G. Malandain, P.-Y. Bondiau, N. Ayache et X. Pennec. *Non-Rigid Atlas to Subject Registration with Pathologies for Conformal Brain Radiotherapy.* In C. Barillot, D.R. Haynor et P. Hellier, éditeurs, *Procceedings of MICCAI 2004*, LNCS, pages 704-711. Springer, Septembre 2004.

8.1.4 Construction et évaluation d'un atlas ORL

Enfin, le dernier chapitre de cette thèse (chapitre 7) s'est concentré sur les méthodes de construction et d'évaluation d'un atlas symétrisé, et plus spécifiquement d'un atlas ORL. La méthode de construction s'appuie sur une méthode existante de construction non biaisée d'image moyenne à partir d'une base d'images [Guimond 2000]. Par la suite, la méthode STAPLE [Warfield 2004] a été utilisée non plus pour valider les segmentations mais pour construire des segmentations moyennes disjointes et robustes aux erreurs éventuelles de recalage dans la construction de l'image moyenne. Enfin, dans un but d'évaluation des méthodes de recalage utilisées pour la création et le recalage de ce nouvel atlas, nous avons présenté une

méthode de Leave-One-Out sur la base d'images utilisée pour construire l'atlas. Ces méthodes ont fait l'objet d'une publication dans un Workshop international sélectif avec comité de revue :

- O. Commowick et G. Malandain. *Evaluation of Atlas Construction Strategies in the Context of Radiotherapy Planning.* In *Proceedings of the SA2PM Workshop (From Statistical Atlases to Personalized Models)*, Copenhagen, Octobre 2006. Note : Held in conjunction with MICCAI 2006.

8.2 Perspectives

De nombreuses perspectives sont ouvertes par le travail présenté dans cette thèse allant de développements complémentaires aux méthodes présentées à des sujets plus larges concernant le recalage, les statistiques et la création d'atlas. Nous décrirons dans cette section plusieurs points de perspective importants dont ceux reliés aux méthodes de recalage présentées dans ce manuscrit, ainsi que ceux concernant la validation et le travail à effectuer pour aller vers la validation clinique.

Les perspectives relatives à la construction d'un atlas ORL constituent également un point important de développement futur. Celles-ci ont été largement abordées dans la section 7.5 du chapitre 7. Nous les reprendrons rapidement à la fin de cette section afin de donner un point de vue sur toutes les perspectives possibles à ce travail.

8.2.1 Méthodes de recalage

8.2.1.1 Utilisation de statistiques de déformabilité

La méthode proposée pour le calcul et l'introduction de statistiques de déformabilité dans le recalage a montré lors de nos tests une amélioration importante des résultats de recalage, notamment lorsque la méthode tensorielle est utilisée. Un point améliorable de cette méthode est cependant le biais introduit par le choix de telle ou telle méthode de recalage pour calculer les statistiques. Il serait intéressant de poursuivre l'étude commencée ici et de développer des statistiques utilisant plusieurs algorithmes de recalage ensemble afin de calculer une carte de statistiques non biaisée.

8.2.1.2 Recalage localement affine

L'algorithme multi-affine a prouvé une robustesse forte aux différences présentes entre les images et une dépendance faible vis-à-vis des paramètres de recalage. Afin de parfaire l'étude de cette méthode, il serait néanmoins intéressant d'étudier l'influence des régions définies par l'utilisateur sur le recalage final. Tout d'abord, l'étude de légers changements pourrait donner une idée supplémentaire de la robustesse de la méthode. Par la suite, plusieurs perspectives particulièrement intéressantes sont possibles. Par exemple, il serait possible de laisser une certaine liberté aux régions

définies par l'utilisateur. Elle pourraient ainsi être modifiées automatiquement au fur et à mesure du recalage en fonction de leur adéquation locale (mesurée par exemple par un coefficient de corrélation local) avec la transformation affine qui leur est associée.

Un autre point intéressant concerne la séparation des régions prédéfinies en plusieurs régions au cours de l'algorithme. En effet, comme nous l'avons mentionné dans les chapitres 3 et 4, les régions définies sur le cervelet sont définies sous la forme de deux régions séparées de manière arbitraire. L'influence sur les résultats de cette séparation est non négligeable. Il serait donc important de remplacer cette séparation arbitraire par une étape de séparation par l'algorithme si une région n'est pas suffisamment bien recalée selon un critère de similarité. Ceci pourrait être fait en utilisant une méthode similaire à celle de [Pitiot 2006], permettant de choisir automatiquement les régions ayant un même comportement affine. Ainsi, il serait par exemple possible en combinant ces deux points de passer d'une seule région sur le cervelet entier, à plusieurs régions parfaitement définies automatiquement sur cet organe.

8.2.1.3 Mesures de similarité et de qualité du recalage

Nous nous sommes principalement intéressés au cours de cette thèse à l'étude et au contrôle des transformations. Un autre point majeur des méthodes de recalage iconiques est la mesure de similarité utilisée. Certaines pistes peuvent encore être explorées dans ce domaine.

Par exemple, la relation supposée entre les intensités des images varie en fonction de la taille du voisinage local considéré. Ainsi, dans le cadre d'un recalage inter-patient, une information mutuelle (supposant une distribution statistique) pourra être valide sur les images entières alors qu'elle sera trop peu restrictive sur un petit voisinage. Inversement, nous avons choisi un coefficient de corrélation pour l'algorithme multi-affine (celui-ci s'adaptant bien aux petits voisinages considérés). Cependant, si les blocs sont trop grands, cette relation supposée n'est plus valide. Ces problèmes de sélection de la mesure de similarité la plus adaptée sont une des raisons des moins bons résultats de la méthode par RBF où les voisinages varient en fonction des rayons utilisés. Il serait donc intéressant de pouvoir adapter continûment la mesure de similarité en fonction de la taille du voisinage et donc de la distribution attendue.

Enfin, pour reprendre le paragraphe précédent, il serait intéressant d'avoir une mesure de qualité permettant de définir si une région est bien recalée ou non. Il serait également intéressant d'intégrer une notion de distance entre images (certains articles [Gan 2005, Wang 2005] ont mené des recherches dans cette voie) afin de mieux choisir dans l'algorithme de RBF quels points de contrôle sont à optimiser, et, dans l'algorithme multi-affine de pouvoir séparer les régions dont la distance à un bon recalage est trop grande.

8.2.2 Prise en compte de structures pathologiques

Les méthodes présentées dans le chapitre 6 afin de prendre en compte les structures dues à la pathologie ont l'avantage d'être simples et efficaces. Elles constituent cependant une possibilité parmi de nombreuses existantes. Il serait intéressant pour améliorer cette méthode de connaître la différence entre les déformations dues au recalage d'une anatomie vers l'anatomie de l'atlas, et les déformations aberrantes dues à la présence de la tumeur par exemple. En connaissant ces déformations raisonnables, il serait ainsi possible de n'autoriser que les déplacements non aberrants plutôt que d'imposer une rigidité complète de la région pathologique. L'évaluation des déplacements moyens dans un recalage inter-patient pourrait être effectuée sur une base d'images de cerveaux sains grâce à l'utilisation de mesures similaires à celles utilisées pour les statistiques de déformabilité.

Une autre méthode dans ce domaine est l'utilisation d'un modèle de croissance tumorale couplé au recalage afin de bien simuler les déformations liées à l'effet de masse de la tumeur. Des modèles de croissance de tumeur ont été récemment développés modélisant bien ses effets sur l'anatomie [Clatz 2005]. Une méthode utilisant un tel modèle de croissance a déjà été abordé dans la littérature [Bach Cuadra 2004]. Des perspectives quant à la localisation originelle de la tumeur et aux paramètres du modèle restent cependant ouvertes. L'idéal consisterait à utiliser plusieurs images du patient séparées dans le temps afin de déterminer les paramètres de croissance les mieux adaptés au modèle de croissance de tumeur. L'utilisation de l'IRM de diffusion du patient pourrait également aider à cette estimation des paramètres. Enfin, une dernière méthode pourrait être de trouver le point d'origine de la tumeur et de faire croître un modèle de tumeur dans l'atlas en prenant ce point d'origine. Ainsi, il serait possible d'obtenir un atlas adapté au patient et à la tumeur qu'il contient.

8.2.3 Validation

Nous avons abordé au cours de ce manuscrit une méthode principale pour valider nos travaux : STAPLE. Nous avons cependant constaté, notamment sur les résultats de recalage d'atlas du cerveau, que les résultats quantitatifs ne prenaient pas en compte la régularité de la structure obtenue. Les mesures de sensibilité et spécificité sont en effet des mesures voxelliques et ne prennent donc en compte que le recouvrement de chaque voxel et aucune condition sur la régularité de la structure. Cette régularité des contours est pourtant un paramètre important pour le médecin, celui-ci souhaitant généralement obtenir une structure aux contours réguliers. Il serait donc intéressant de coupler à l'algorithme STAPLE une validation basée sur des critères de régularité du contour obtenu par rapport à celle du contour de l'atlas.

Les travaux présentés sur le cerveau ont été validés de différentes manières et dans différents centres. L'étape suivante en collaboration avec l'IGR et DOSIsoft sera une validation quantitative sur plus de structures que le simple tronc cérébral. En effet, celui-ci donne une bonne idée de la qualité du recalage, mais la validation quantitative sur d'autres structures est un point important afin de savoir si la

méthode choisie donne de bons résultats sur toute l'image du patient. Pour cela, il faudra mettre en place un cadre de validation constitué de mesures quantitatives simples à utiliser pour les médecins. Cette validation devra également se faire en conditions cliniques et dans plusieurs centres pour la segmentation par l'atlas ORL. Cette validation aura pour but de déterminer en conditions cliniques quelles structures sont parfaitement segmentées et quels points sont à améliorer en priorité.

8.2.4 Construction d'atlas

Nous avons évoqué dans le chapitre 7 de nombreuses voies afin d'améliorer à la fois la construction de l'atlas et la qualité des segmentations obtenues. Nous donnerons ici un point de vue global sur ces différentes pistes, plus de détails étant disponibles dans la section 7.5 :

- l'utilisation de plusieurs atlas semble être la perspective la plus importante. Ceci permettrait de prendre en compte les différences d'anatomie entre les patients rencontrés et l'atlas. Certaines méthodes ont commencé à aborder la catégorisation automatique des images [Blezek 2006] pour la construction de plusieurs atlas.
- une autre question associée à l'utilisation de multiples atlas est la sélection de l'atlas le plus adapté à un patient donné. Pour cela la définition de mesures de distance entre deux anatomies, basées par exemple sur la qualité d'un recalage, est un point crucial de développement futur.
- la méthode de construction des segmentations moyennes sur l'atlas (présentée en section 7.2) peut également être améliorée. L'utilisation d'algorithmes autres que STAPLE, tel que [Warfield 2006], pourrait être intéressante afin d'éviter les sur-segmentations constatées dans l'atlas. L'usage d'un seuillage adaptatif sur les segmentations probabilistes issues de STAPLE pourrait également être envisagé afin de prendre en compte la forte variabilité locale de certaines structures.
- une autre piste d'amélioration sera la prise en compte des tumeurs dans le recalage des images ORL. Les méthodes présentées dans le chapitre 6 ne seront pas utilisables directement. L'étude de méthodes de segmentation de la tumeur dans des images CT sera donc à réaliser afin de pouvoir prendre en compte ces régions à la fois dans la construction de l'atlas et dans son recalage.
- enfin, des post traitements, tels que des modèles déformables [Dornheim 2006], pourront être apportés aux segmentations obtenues afin de rendre les contours obtenus plus précis. Ces post-traitements pourraient être initialisés de manière précise en utilisant les résultats de l'atlas.

Annexe A

Logarithme et exponentielle de transformations affines

Nous utilisons intensément dans le chapitre 3, section 3.4, les notions de logarithme et d'exponentielles de matrices, notamment pour la régularisation de la transformation multi-affine. Nous souhaitons donc présenter dans cette annexe les notions et propriétés des logarithmes et exponentielles de matrice et plus particulièrement de ceux des transformations affines représentées en coordonnées homogènes. Nous présenterons donc tout d'abord les définitions générales de ces logarithmes et exponentielles, puis nous nous intéresserons à leur calcul en pratique.

A.1 Exponentielle et logarithme de matrices

Nous présentons tout d'abord ici les définitions et propriétés fondamentales du logarithme et de l'exponentielle de matrices, correspondant au groupe exponentielle et logarithme du groupe de Lie des matrices $n \times n$, $GL(n)$. Ceux-ci correspondent à la généralisation aux matrices de l'exponentielle et du logarithme scalaires classiques.

Définition 1 *L'exponentielle* $\exp(M)$ *d'une matrice* M *est donnée par* $\exp(M) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{M^k}{k!}$. *Soit une matrice* $G \in GL(n)$. *Si il existe une matrice* $M \in GL(n)$ *telle que* $G = \exp(M)$, *alors* M *est appelée le logarithme de* G.

En général, le logarithme d'une matrice réelle inversible peut ne pas exister, et si il existe il peut ne pas être unique. Le manque d'existence est un phénomène général dans les groupes de Lie connectés. Il est généralement nécessaire d'avoir deux exponentielles afin d'en atteindre tous les éléments [Wüstner 2003]. Le manque d'unicité est principalement dû à l'influence des rotations. En effet, une rotation d'un angle α est identique à une rotation d'un angle $\alpha + 2k\pi$, où k est un entier. Comme le logarithme d'une matrice de rotation dépend directement de ses angles de rotation, il n'est pas unique.

A.1.1 Logarithme principal d'une matrice

Lorsqu'une matrice réelle inversible n'a pas de valeur propre complexe sur la demi-ligne des nombres réels négatifs, alors elle a un unique logarithme réel, dont les valeurs propres complexes ont une partie imaginaire comprise dans $]-\pi, \pi[$ [Curtis 1979]. Dans ce cas, ce logarithme particulier est bien défini et appelé principal. Nous prenons dans le reste de cette annexe et dans ce manuscrit $\log(M)$ comme étant le logarithme principal de la matrice M, lorsque celui-ci est défini.

A.2 Application à des transformations affines

Le logarithme et l'exponentielle de matrices peuvent s'appliquer aux transformations rigides et affines de manière simple et être calculés efficacement grâce à leur représentation en coordonnées homogènes. Nous présenterons par la suite dans les sections A.3.1 et A.3.2 des détails à propos du calcul numérique du logarithme et de l'exponentielle.

A.2.1 Coordonnées homogènes

Nous détaillons ici plus avant une notion évoquée dans le chapitre 2 de cette thèse : la représentation en coordonnées homogènes des transformations rigides, similitudes et affines. Cette représentation est très souvent utilisée en vision par ordinateur. Une transformation affine T dans un espace à n dimensions est représentée sous la forme d'une matrice $(n+1)\times(n+1)$, que nous appellerons $\tilde{T}$ dans cette section. Cette représentation a pour intérêt de ne pas comporter de perte d'information. $\tilde{T}$ prend la forme suivante :

$$T \sim \tilde{T} \stackrel{def}{=} \begin{pmatrix} M & t \\ 0 & 1 \end{pmatrix}, \tag{A.1}$$

où M est la partie linéaire de T (matrice $n \times n$) et t sa translation. La matrice M est une matrice de rotation R dans le cas d'une transformation rigide, une matrice de rotation R multipliée par un scalaire s pour une transformation similitude et enfin une matrice A complètement libre pour une transformation affine. Dans cette représentation, les points x de l'espace prennent également la forme d'un vecteur de $n+1$ dimensions $\tilde{x}$, en ajoutant un 1 supplémentaire après leurs coordonnées :

$$x \sim \tilde{x} \stackrel{def}{=} \begin{pmatrix} x \\ 1 \end{pmatrix}. \tag{A.2}$$

De cette manière, l'application de la transformation affine à un point x peut être obtenue simplement sous la forme d'une multiplication matricielle et est donnée par $\tilde{T}.\tilde{x}$.

A.2.2 Logarithme principal d'une transformation affine

En utilisant les coordonnées homogènes, le logarithme principal des transformations affines peut être calculé de manière simple. Le point intéressant ici est que le logarithme principal d'une transformation affine T est représenté en coordonnées homogènes par le logarithme matriciel de sa représentation $\tilde{T}$. Le logarithme matriciel prend alors la forme suivante :

$$\log\left(\tilde{T}\right) = \begin{pmatrix} L & v \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \tag{A.3}$$

où log représente le logarithme matriciel principal. L est une matrice $n \times n$ et v un vecteur à n dimensions. L est en fait le logarithme principal de M. Cependant, v n'est pas égal en général à la translation t.

Le logarithme principal de la transformation affine T est bien défini si et seulement si le logarithme principal de sa partie linéaire M est bien défini. La raison de ceci est que le logarithme principal d'une matrice inversible est bien défini si et seulement si les parties imaginaires des valeurs propres de M ne sont pas sur la demi-ligne des nombres réels négatifs [Cheng 2001], comme mentionné précédemment. Grâce à la forme de $\tilde{T}$ (voir équation (A.1)), le spectre de $\tilde{T}$ est exactement celui de sa partie linéaire M plus une valeur propre supplémentaire valant 1, montrant donc l'équivalence d'existence des logarithmes principaux.

A.3 Calcul numérique de l'exponentielle et du logarithme

Grâce à leurs propriétés algébriques, l'exponentielle et le logarithme de matrices peuvent être calculés efficacement en pratique. Nous avons utilisé dans cette thèse la méthode populaire de 'Scaling and Squaring' [Higham 2005] afin de calculer les exponentielles de matrices, ainsi que la méthode d''Inverse Scaling and Squaring' [Cheng 2001] pour calculer le logarithme matriciel. Nous détaillons dans la suite ces deux méthodes de calcul.

A.3.1 Calcul de l'exponentielle matricielle

L'exponentielle matricielle d'une matrice carrée peut être calculée de nombreuses façons différentes avec plus ou moins d'efficacité [Moler 1978]. Une méthode très utilisée, notamment dans Matlab^{TM}, est appelée méthode de 'Scaling and Squaring' [Higham 2005]. Cette méthode est très efficace dans la mesure où elle prend en compte les propriétés algébriques spécifiques de l'exponentielle de matrices. Parmi elles, une propriété importante est donnée par la relation suivante, pour une matrice carrée M :

$$\exp(M) = \exp\left(\frac{M}{2}\right).\exp\left(\frac{M}{2}\right) = \exp\left(\frac{M}{2}\right)^2. \tag{A.4}$$

Cette relation vient du fait que M commute avec elle-même au sens de la multiplication de matrice. En itérant sur cette égalité, on obtient, pour tout entier N :

$$\exp(M) = \exp\left(\frac{M}{2^N}\right)^{2^N}, \tag{A.5}$$

Ensuite, l'idée principale est que l'exponentielle de matrice est beaucoup plus simple à calculer pour les matrices proches de 0. Dans ce cas, il est par exemple possible d'utiliser uniquement une petite partie des termes de la série infinie de l'exponentielle car les termes d'ordre supérieur sont négligeables. Une méthode encore

meilleure est d'utiliser les approximants de Padé qui produisent une excellente approximation de l'exponentielle autour de 0 par des fractions rationnelles comportant très peu de termes. Plus de détails sur ce sujet sont disponibles dans [Higham 2005].

Pour résumer la méthode de 'Scaling and Squaring' que nous utilisons en pratique pour calculer l'exponentielle de matrice d'une matrice M, nous suivons le schéma suivant :

- Etape de Scaling : division de M par un facteur 2^N, tel que $\frac{M}{2^N}$ soit suffisamment proche de 0 (selon un critère basé sur le niveau de précision désiré, voir [Higham 2005] pour plus de détails).
- Etape d'exponentiation : $\exp\left(\frac{M}{2^N}\right)$ est calculé à une grande précision par une approximation de Padé.
- Etape de Squaring : en utilisant l'équation (A.5), $\exp\left(\frac{M}{2^N}\right)$ est élevé à la puissance 2 N fois récursivement (seules N multiplications de matrices sont nécessaires) afin d'obtenir une estimation précise de $\exp(M)$.

A.3.2 Calcul du logarithme matriciel

Afin de calculer le logarithme de matrice, nous avons utilisé une méthode appelée 'Inverse Scaling and Squaring' [Cheng 2001]. Cette méthode, de manière similaire à la méthode de 'Scaling and Squaring' dans le cas de l'exponentielle, est basée sur l'idée que le calcul du logarithme est plus simple pour une matrice proche de l'identité. De la même manière que pour l'exponentielle, ce calcul peut être effectué très précisément et efficacement en utilisant les approximants de Padé.

Afin de transformer une matrice en une autre matrice plus proche de l'identité, la méthode d''Inverse Scaling and Squaring' utilise le calcul successif de racines carrées. Une fois que la $2^{N^{\text{ème}}}$ racine de la matrice M est calculée, il est possible d'utiliser l'équation suivante afin de calculer le logarithme de M :

$$\log(M) = 2^N . \log\left(M^{2^{-N}}\right). \tag{A.6}$$

L'équation (A.6) n'est rien de plus que l'équation (A.5) dans le domaine des logarithmes. Plus de détails sur le calcul itératif des racines carrées et sur le choix du nombre N de racines à choisir peuvent être trouvés dans [Cheng 2001]. De la même manière que pour l'exponentielle, cette méthode se résume en trois étapes :

- évaluation de $M^{2^{-N}}$ en prenant N fois récursivement la racine carrée de M.
- évaluation de $\log(M^{2^{-N}})$ efficacement par une approximation de Padé.
- calcul d'une approximation précise de $\log(M)$ en utilisant la formule (A.6).

Annexe B

Validation de segmentation : l'algorithme Staple

L'algorithme Staple, présenté initialement dans [Warfield 2004], est utilisé largement dans ce manuscrit afin d'une part de valider, dans le chapitre 4, les segmentations automatiques des OAR du cerveau, et d'autre part pour générer les segmentations moyennes de l'atlas ORL. Cette méthode est donc d'une grande importance dans ce manuscrit.

Nous décrirons ici cette méthode en détail, tout d'abord en reprenant le principe de l'algorithme EM. Par la suite, nous présenterons la façon dont le cadre de l'EM peut être appliqué pour estimer la segmentation la plus probable, ainsi que les paramètres d'experts, à partir des segmentations disponibles. [Warfield 2004] présente d'abord une méthode permettant de faire cela sur la segmentation d'une seule structure, puis une généralisation sur des segmentations multi-labels. Nous procéderons ici en sens inverse, allant du cas général au cas particulier qu'est la segmentation d'une seule structure.

B.1 Algorithme EM

L'algorithme EM (Expectation Maximization) est souvent utilisé dans la littérature afin de segmenter les tissus du cerveau. Il a tout d'abord été introduit dans [Dempster 1977] puis repris par [Leemput 1999]. Nous reprenons ici une démonstration présentée dans [Flandin 2004], présentant l'EM comme une minimisation alternée de la vraisemblance, à l'aide de l'introduction d'une variable cachée $\mathbf{T}$.

Nous appelons ici d_i les données observables d'un problème, réalisations d'une variable aléatoire vectorielle $\mathbf{D}$. Nous considérons également un ensemble de variables cachées $\mathbf{T}$ associées à $\mathbf{D}$. Enfin, $\boldsymbol{\theta}$ désigne l'ensemble des paramètres du modèle utilisé pour l'estimation de la distribution de probabilité de $\mathbf{D}$. Nous décrirons ces paramètres pour notre application spécifique dans la prochaine section.

Classiquement, les paramètres peuvent être estimés par la maximisation de leur vraisemblance pour un jeu de données. La log-vraisemblance est alors écrite comme suit :

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \log p(\mathbf{D}|\boldsymbol{\theta}). \tag{B.1}$$

L'estimation de $\boldsymbol{\theta}$ suit donc l'équation suivante :

$$\hat{\boldsymbol{\theta}} = \arg\max_{\boldsymbol{\theta}} L(\boldsymbol{\theta}). \tag{B.2}$$

Cette formulation est cependant difficile à maximiser en général. L'EM permet élégamment de résoudre ce problème en introduisant dans la vraisemblance la variable cachée $\mathbf{T}$ puis en maximisant cette formulation de manière alternée. Nous introduisons donc $\mathbf{T}$ dans la formule (B.1), en utilisant la loi de calcul des probabilités conditionnelles :

$$p(\mathbf{D}|\boldsymbol{\theta}) = \frac{p(\mathbf{D},\mathbf{T}|\boldsymbol{\theta})}{p(\mathbf{T}|\mathbf{D},\boldsymbol{\theta})}. \tag{B.3}$$

De plus, en introduisant la distribution de probabilité $\tilde{p}(\mathbf{T})$, on obtient la formulation suivante pour la log-vraisemblance :

$$\begin{aligned} L(\boldsymbol{\theta}) &= \log\left(\frac{p(\mathbf{D},\mathbf{T}|\boldsymbol{\theta})}{p(\mathbf{T}|\mathbf{D},\boldsymbol{\theta})}\frac{\tilde{p}(\mathbf{T})}{\tilde{p}(\mathbf{T})}\right) \\ &= \log\left(\frac{p(\mathbf{D},\mathbf{T}|\boldsymbol{\theta})}{\tilde{p}(\mathbf{T})}\right) + \log\left(\frac{\tilde{p}(\mathbf{T})}{p(\mathbf{T}|\mathbf{D},\boldsymbol{\theta})}\right). \end{aligned} \tag{B.4}$$

Cette équation étant valable quel que soit $\mathbf{T}$, nous prenons alors l'espérance de celle-ci sur la variable $\mathbf{T}$:

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \underbrace{\sum_{\mathbf{T}} \tilde{p}(\mathbf{T}) \log\left(\frac{p(\mathbf{D},\mathbf{T}|\boldsymbol{\theta})}{\tilde{p}(\mathbf{T})}\right)}_{\mathcal{L}(\tilde{p},\boldsymbol{\theta})} + \underbrace{\sum_{\mathbf{T}} \tilde{p}(\mathbf{T}) \log\left(\frac{\tilde{p}(\mathbf{T})}{p(\mathbf{T}|\mathbf{D},\boldsymbol{\theta})}\right)}_{KLD(\tilde{p}(\mathbf{T})\|p(\mathbf{T}|\mathbf{D},\boldsymbol{\theta}))}. \tag{B.5}$$

Le second terme de l'équation précédente est la divergence de Kullback-Leibler entre $\tilde{p}(\mathbf{T})$ et $p(\mathbf{T}|\mathbf{D},\boldsymbol{\theta})$. Celle-ci a pour propriété d'être toujours positive et de s'annuler lorsque les deux distributions sont égales. $\mathcal{L}(\tilde{p},\boldsymbol{\theta})$ est donc une borne inférieure de la log-vraisemblance quelle que soit la distribution $\mathbf{T}$. Ainsi, maximiser $L(\boldsymbol{\theta})$ est équivalent à maximiser $\mathcal{L}(\tilde{p},\boldsymbol{\theta})$ lorsque $\tilde{p}(\mathbf{T}) = p(\mathbf{T}|\mathbf{D},\boldsymbol{\theta})$. L'EM est basé sur ce principe et suit donc une maximisation alternée comme montré dans l'algorithme 9.

Algorithme 9 Algorithme EM général

1: Initialisation des paramètres $\boldsymbol{\theta}^0$ à l'itération 0
2: **répéter**
3: Etape d'espérance : calcul de $\tilde{p}^{t+1}(\mathbf{T}) = p(\mathbf{T}|\mathbf{D},\boldsymbol{\theta}^t)$
4: Etape de Maximisation : calcul de $\boldsymbol{\theta}^{t+1} = \arg\max_{\boldsymbol{\theta}} \mathcal{L}(\tilde{p}^{t+1},\boldsymbol{\theta})$.
5: **jusqu'à** la log-vraisemblance n'évolue plus.

La fonction $\mathcal{L}(\tilde{p}^{t+1},\boldsymbol{\theta})$ dépend du problème considéré. Enfin, on peut montrer,

voir [Flandin 2004] pour plus de détails, que maximiser $\mathcal{L}(\tilde{p}^{t+1}, \boldsymbol{\theta})$ selon $\boldsymbol{\theta}$ est équivalent à maximiser la fonction $Q(\boldsymbol{\theta})$ suivante :

$$Q(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{\mathbf{T}} \tilde{p}^{t+1}(\mathbf{T}) \log p(\mathbf{D}, \mathbf{T}|\boldsymbol{\theta}). \tag{B.6}$$

B.2 Application à des segmentations multi-labels

B.2.1 Formalisation du problème

Dans le modèle multi-label, $L-1$ structures sont segmentées manuellement par K experts. De plus, le fond de l'image est également considéré comme une structure à part entière (ayant le label 0). Ainsi, les données observables $\mathbf{D}$ sont ces segmentations manuelles, d_{ij} correspondant au label attribué au voxel i par l'expert j. Pour des raisons d'écriture, nous appellerons d_i, le vecteur de données observées, tel que $d_i = d_{i0}, ..., d_{iK-1}$. $\mathbf{T}$ correspond alors à la segmentation vraie, prenant ses valeurs dans l'ensemble $\{0, ..., L-1\}$, où le label 0 correspond à la classe du fond.

Les paramètres $\theta_{js's}$ correspondent pour chaque expert j à la probabilité $p(D_{ij} = s'|T_i = s)$ qu'il marque le voxel i comme appartenant à la classe s' alors qu'il appartient à la classe s. Enfin, une probabilité $\pi_l \triangleq g(T_i = l)$ est nécessaire dans les calculs. Cette probabilité *a priori* de trouver un voxel étiqueté à la valeur l indépendamment de sa position spatiale est estimée ici comme une moyenne sur toutes les images du nombre de voxels étiquetés par le voxel l par rapport au nombre total de voxels :

$$\pi_l = \frac{1}{KN} \sum_{i=1}^{N} \sum_{j=0}^{K-1} \delta(d_{ij}, l) \tag{B.7}$$

où $\delta(d_{ij}, l)$ correspond au delta de Kronecker, prenant la valeur 1 lorsque d_{ij} vaut l et 0 autrement. Les paramètres $\boldsymbol{\theta}$ du modèle seront donc :

$$\boldsymbol{\theta} = \{\theta_0, ..., \theta_{K-1}\} \tag{B.8}$$

B.2.2 Etape d'espérance

Dans cette étape, nous calculons donc la probabilité *a posteriori* $p(\mathbf{T}|\mathbf{D}, \boldsymbol{\theta}^t)$. En supposant une indépendance spatiale, il suffit pour cela de calculer la probabilité W_{si}^{t+1} en chaque voxel i, avec :

$$W_{si}^{t+1} \triangleq \tilde{p}^{t+1}(T_i = s) = p(T_i = s|\mathbf{D} = d_i, \boldsymbol{\theta}^t). \tag{B.9}$$

Cette formule correspond donc à la probabilité d'obtenir une labélisation $T_i = s$, connaissant les données observées d_i et les paramètres des experts $\boldsymbol{\theta}^t$ calculés à

l'itération précédente. En utilisant une loi de Bayes, on obtient tout d'abord :

$$W_{si}^{t+1} = \frac{\pi_s p(\mathbf{D} = d_i | T_i = s, \boldsymbol{\theta}^t)}{p(\mathbf{D} = d_i | \boldsymbol{\theta}^t)}. \tag{B.10}$$

où l'on rappelle que π_s est la probabilité *a priori* d'obtenir le label s dans la segmentation $\mathbf{T}$. En remarquant, toujours selon la loi de Bayes, que $p(\mathbf{D} = d_i | \boldsymbol{\theta}^t) = \sum_l \pi_l p(\mathbf{D} = d_i | T_i = l, \boldsymbol{\theta}^t)$, on obtient alors l'expression suivante pour W_{si}^{t+1} :

$$W_{si}^{t+1} = \frac{\pi_s p(\mathbf{D} = d_i | T_i = s, \boldsymbol{\theta}^t)}{\sum_{l=0}^{L-1} \pi_l p(\mathbf{D} = d_i | T_i = l, \boldsymbol{\theta}^t)}. \tag{B.11}$$

On suppose également que les experts sont indépendants et on a donc en plus la relation suivante :

$$p(\mathbf{D} = d_i | T_i = s, \boldsymbol{\theta}^t) = \prod_{j=1}^{K} p(D_j = d_{ij} | T_i = s, \theta_j^t). \tag{B.12}$$

On peut enfin remarquer que $p(D_j = d_{ij} | T_i = s, \theta_j^t) = \theta_{jd_{ij}s}^t$. Ainsi, on obtient simplement la formule suivante pour W_{si}^{t+1} :

$$W_{si}^{t+1} = \frac{\pi_s \left(\prod_{j=0}^{K-1} \theta_{jd_{ij}s}^t \right)}{\sum_{l=0}^{L-1} \pi_l \left(\prod_{j=0}^{K-1} \theta_{jd_{ij}l}^t \right)}. \tag{B.13}$$

B.2.3 Etape de maximisation

A partir de cette nouvelle évaluation de $\tilde{p}^{t+1}(\mathbf{T})$, nous souhaitons désormais exprimer et trouver le maximum de $Q(\boldsymbol{\theta})$, défini dans l'équation (B.6). Pour cela, exprimons cette fonction en utilisant les données de notre problème :

$$Q(\boldsymbol{\theta}) = \sum_i \sum_{l=0}^{L-1} W_{li}^{t+1} \log p(\mathbf{D} = d_i, T_i = l | \boldsymbol{\theta}). \tag{B.14}$$

Encore une fois, nous utilisons la loi de Bayes sur cette équation :

$$p(\mathbf{D} = d_i, T_i = l | \boldsymbol{\theta}) = p(\mathbf{D} = d_i | T_i = l, \boldsymbol{\theta}) p(T_i = l | \boldsymbol{\theta}). \tag{B.15}$$

Nous pouvons donc réécrire $Q(\boldsymbol{\theta})$ de la manière suivante en développant les expressions précédentes :

$$\begin{aligned} Q(\boldsymbol{\theta}) &= \sum_i \sum_{l=0}^{L-1} W_{li}^{t+1} \log \left(p(\mathbf{D} = d_i | T_i = l, \boldsymbol{\theta}) p(T_i = l | \boldsymbol{\theta}) \right) \qquad \text{(B.16)} \\ &= \sum_i \sum_{l=0}^{L-1} \left(W_{li}^{t+1} \log \pi_l \right) + \sum_i \sum_{l=0}^{L-1} \sum_{j=0}^{K-1} \left(W_{li}^{t+1} \log p(D_j = d_{ij} | T_i = l, \theta_j) \right). \end{aligned}$$

On rajoute à cette équation la contrainte suivante sur les θ_j : $\sum_{s'} \theta_{js's} = 1$. En remarquant que le premier terme de l'équation précédente ne dépend pas de θ_j, on obtient alors le système suivant pour chaque θ_j :

$$\begin{cases} \frac{\partial\left(Q(\boldsymbol{\theta})+\lambda_1 \sum_{s'} \theta_{js's}\right)}{\partial \theta_{js's}} = \lambda_1 + \frac{\sum_{i:d_{ij}=s'} W_{si}^{t+1}}{\theta_{js's}} = 0, \\ \sum_{s'} \theta_{js's} = 1 \end{cases} \tag{B.17}$$

Ce système est linéaire et on obtient très simplement une solution s'écrivant sous la forme :

$$\theta_{js's}^{t+1} = \frac{\sum_{i:d_{ij}=s'} W_{si}^{t+1}}{\sum_i W_{si}^{t+1}} \tag{B.18}$$

B.3 Cas particulier : application à des segmentations mono-label

B.3.1 Formalisation du problème

Ce cas particulier s'intéresse à la segmentation d'une unique structure par chaque expert. Ainsi, les décisions des experts d_{ij} ne prennent plus leurs valeurs que dans l'ensemble $\{0, 1\}$, 1 indiquant que le voxel appartient à la structure recherchée. Là encore, le fond est considéré comme une structure à part entière.

Les paramètres des experts peuvent ici être résumés en deux paramètres $p_j \triangleq \theta_{j11} = p(D_{ij} = 1|T_i = 1)$ et $q_j \triangleq \theta_{j00} = p(D_{ij} = 0|T_i = 0)$ par expert, les autres paramètres pouvant être déduits par une simple soustraction : $\theta_{j01} = 1 - p_j$ et $\theta_{j10} = 1 - q_j$. De la même manière, dans ce cas, un seul π suffit. Nous prendrons donc $\pi \triangleq \pi_1 = g(T_i = 1)$, π_0 s'obtenant par simple soustraction : $\pi_0 = 1 - \pi$. Enfin, dans ce cas spécifique, seul W_{1i}^{t+1}, appelé ici W_i^{t+1}, est calculé, W_{0i}^{t+1} étant égal à $1 - W_i^{t+1}$.

B.3.2 Etape d'espérance

Les W_i^{t+1} sont ici obtenus en utilisant l'équation (B.13). Celle-ci peut être largement simplifiée en utilisant les propriétés des θ_j. Warfield et al. définissent α_i et β_i de la manière suivante, afin de simplifier l'écriture des W_i^{t+1} :

$$\alpha_i = \prod_{j:d_{ij}=1} \theta_{j11}^t \prod_{j:d_{ij}=0} \theta_{j01}^t = \prod_{j:d_{ij}=1} p_j^t \prod_{j:d_{ij}=0} (1 - p_j^t) \tag{B.19}$$

$$\beta_i = \prod_{j:d_{ij}=0} \theta_{j00}^t \prod_{j:d_{ij}=1} \theta_{j10}^t = \prod_{j:d_{ij}=0} q_j^t \prod_{j:d_{ij}=1} (1 - q_j^t) \tag{B.20}$$

De cette manière, le calcul des W_i^{t+1} se fait selon la formule suivante :

$$W_i^{t+1} = \frac{\pi\alpha_i}{\pi\alpha_i + (1-\pi)\beta_i} \tag{B.21}$$

B.3.3 Etape de maximisation

L'étape de maximisation reprend les mêmes formules que pour le cas des segmentations multi-labels. Là encore, ces formules ne sont utilisées que pour calculer les paramètres p_j^{t+1} et q_j^{t+1}, et leur expression se simplifie considérablement :

$$\begin{cases} p_j^{t+1} = \frac{\sum_{i:d_{ij}=1} W_i^{t+1}}{\sum_i W_i^{t+1}} \\ \\ q_j^{t+1} = \frac{\sum_{i:d_{ij}=0} (1-W_i^{t+1})}{\sum_i (1-W_i^{t+1})} \end{cases} \tag{B.22}$$

Ces formules, comme remarqué également dans le chapitre 4, correspondent par ailleurs à une expression généralisée aux segmentations probabilistes des formules de la sensibilité (4.3) et de la spécificité (4.4).

Bibliographie

[Arsigny 2005] Vincent Arsigny, Xavier Pennec et Nicholas Ayache. *Polyrigid and Polyaffine Transformations : a Novel Geometrical Tool to Deal with Non-Rigid Deformations - Application to the registration of histological slices.* Medical Image Analysis, vol. 9, no. 6, pages 507–523, Décembre 2005. 36, 46, 68

[Arsigny 2006a] V. Arsigny, O. Commowick, X. Pennec et N. Ayache. *A Fast and Log-Euclidean Polyaffine Framework for Locally Affine Registration.* Research Report RR-5865, INRIA, Mars 2006. 58, 64, 68, 69

[Arsigny 2006b] Vincent Arsigny, Olivier Commowick, Xavier Pennec et Nicholas Ayache. *A Log-Euclidean Framework for Statistics on Diffeomorphisms.* In Proc. of the 9th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI'06), Part I, numéro 4190 de LNCS, pages 924–931, Octobre 2006. 47

[Arsigny 2006c] Vincent Arsigny, Olivier Commowick, Xavier Pennec et Nicholas Ayache. *A Log-Euclidean Polyaffine Framework for Locally Rigid or Affine Registration.* In J.P.W. Pluim, B. Likar et F.A. Gerritsen, editeurs, Proceedings of the Third International Workshop on Biomedical Image Registration (WBIR'06), volume 4057 of *LNCS*, pages 120–127, Utrecht, The Netherlands, 9 - 11 July 2006. Springer Verlag. 45

[Bach Cuadra 2004] M Bach Cuadra, C Pollo, A Bardera, O Cuisenaire, J Villemure et J Thiran. *Atlas-based Segmentation of Pathological MR Brain Images using a Model of Lesion Growth.* IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 23, no. 10, pages 1301–1314, Octobre 2004. 127, 163

[Bajcsy 1982] R. Bajcsy et C. Broit. *Matching of deformed images.* In Proc. of the 6th International Conference on Pattern Recognition, 1982. 39

[Bankman 2000] I. N. Bankman, editeur. Handbook of medical imaging. Academic Press, Inc., Orlando, FL, USA, 2000. 14

[Besl 1992] P.J. Besl et N.D. McKay. *A Method for Registration of 3D Shapes.* IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, vol. 14, no. 2, pages 239–256, 1992. 27, 28, 59

[Beucher 1979] S. Beucher et C. Lantuéjoul. *Use of watersheds in contour detection.* In Int. Workshop Image Processing, Real-Time Edge and Motion Detection/Estimation, pages 17–21, Rennes, France, Septembre 1979. 14

[Bezdek 1981] James C. Bezdek. Pattern recognition with fuzzy objectives function algorithms. Plenum Press Ed., New York, 1981. 14, 42, 53, 155

[Bhatia 2004] Kanwal K. Bhatia, Joseph V. Hajnal, Basant K. Puri, A. D. Edwards et Daniel Rueckert. *Consistent Groupwise Non-Rigid Registration for Atlas Construction.* In IEEE Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), pages 908–911, 2004. 131

[Blezek 2006] Daniel J. Blezek et James V. Miller. *Atlas Stratification.* In Proc. of the 9th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI'06), Part I, numéro 4190 de LNCS, pages 712–719, Octobre 2006. 155, 164

[Bondiau 2004] Pierre-Yves Bondiau. *Mise en œuvre et évaluation d'outils de fusion d'image en radiothérapie.* Thèse de sciences, Université de Nice-Sophia Antipolis, Novembre 2004. 4, 5, 8, 10, 17, 130, 137

[Bondiau 2005] Pierre-Yves Bondiau, Grégoire Malandain, Stéphane Chanalet, Pierre-Yves Marcy, Jean-Louis Habrand, Francois Fauchon, Philippe Paquis, Adel Courdi, Olivier Commowick, Isabelle Rutten et Nicholas Ayache. *Atlas-based automatic segmentation of MR images : validation study on the brainstem in radiotherapy context.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 61, no. 1, pages 289–98, Janvier 2005. 16, 17, 25

[Borgefors 1988] G. Borgefors. *Hierarchical Chamfer Matching : A Parametric Edge Matching Algorithm.* IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, vol. 10, no. 6, pages 849–865, Novembre 1988. 27

[Bresenham 1965] J.E. Bresenham. *Algorithm for computer control of a digital plotter.* IBM System Journal, vol. 4, no. 1, 1965. 107

[Broit 1981] C. Broit. *Optimal Registration of Deformed Images.* PhD thesis, University of Pennsylvania, 1981. 39

[Brown 1992] L.G. Brown. *A Survey of Image Registration Techniques.* ACM Computing Surveys, vol. 24, no. 4, pages 325–376, Décembre 1992. 23, 24, 26, 30, 33, 39, 43

[Brummer 1993] Marijn E. Brummer, Russell M. Mersereau, Robert L. Eisner et Richard R. J. Lewine. *Automatic Detection of Brain Contours in MRI Data Sets.* IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 12, no. 2, pages 153–166, Juin 1993. 14

[Cachier 2002] Pascal Cachier. *Recalage non rigide d'images médicales volumiques - contribution aux approches iconiques et géométriques.* Thèse de sciences, Ecole Centrale des Arts et Manufactures, Janvier 2002. 32, 40

[Cachier 2003] P. Cachier, E. Bardinet, D. Dormont, X. Pennec et N. Ayache. *Iconic Feature Based Nonrigid Registration : The PASHA Algorithm.* CVIU — Special Issue on Nonrigid Registration, vol. 89, no. 2-3, pages 272–298, Mars 2003. 31, 39, 71, 110, 120

[Camion 2001] Vincent Camion et Laurent Younes. *Geodesic Interpolating Splines.* In Energy Minimization Methods in Computer Vision and Pattern Recognition, pages 513–527, 2001. 36

[Chalana 1997] V. Chalana et Y. Kim. *A methodology for evaluation of boundary detection Algorithms on Medical Images.* IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 16, no. 5, pages 642–652, 1997. 75

[Cheng 2001] S. Hun Cheng, N.J. Higham, C.S. Kenney et A.J. Laub. *Approximating the logarithm of a matrix to specified accuracy.* SIAM J. Matrix Anal. Appl., vol. 22, no. 4, pages 1112–1125, 2001. 167, 168

[Christensen 1996] G. E. Christensen, R. D. Rabbitt et M. I. Miller. *Deformable templates using large deformation kinematics.* IEEE Transactions on Image Processing, vol. 5, no. 10, pages 1435–1447, 1996. 39, 56

[Ciofolo 2006] C. Ciofolo et C. Barillot. *Shape analysis and fuzzy control for 3D segmentation of brain structures with level sets.* In Alex Leonardis, Horst Bischof et Axel Pinz, editeurs, European Conference on Computer Vision - ECCV 2006, volume 3951 of *Lecture Notes in Computer Science*, pages 458–470, Graz, Austria, 2006. Springer-Verlag. 16

[Clatz 2005] Olivier Clatz, Maxime Sermesant, Pierre-Yves Bondiau, Hervé Delingette, Simon K. Warfield, Grégoire Malandain et Nicholas Ayache. *Realistic Simulation of the 3D Growth of Brain Tumors in MR Images Coupling Diffusion with Mass Effect.* IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 24, no. 10, pages 1334–1346, Octobre 2005. 127, 163

[Cocosco 1997] C.A. Cocosco, V. Kollokian, R.K.-S. Kwan et A.C. Evans. *BrainWeb : Online Interface to a 3D MRI Simulated Brain Database.* NeuroImage, vol. 5, no. 4, 1997. 17

[Cohen 1991] Laurent D. Cohen. *On active contour models and balloons.* Computer Vision, Graphics and Image Processing : Image Understanding, vol. 53, no. 2, pages 211–218, Mars 1991. 15

[Collignon 1995] A. Collignon, F. Maes, D. Delaere, D. Vandermeulen, P. Suetens et G. Marchal. *Automated multi-modality image registration based on information theory.* In Y. Bizais, C. Barillot et R. Di Paola, editeurs, 14th International Conference on Information Processing in Medical Imaging (IPMI'95), Ile de Berder, France, Juin 1995. Computational Imaging and Vision, Kluwer Academic Publishers. 31

[Collins 1994] D. L. Collins, T. M. Peters et A. C. Evans. *An automated 3D nonlinear deformation procedure for determination of gross morphometric variability in human brain.* In Proceedings of the International Conference on Visualization in Biomedical Computing, volume 2359, pages 180–190. SPIE, 1994. 47

[Collins 1998] D.L. Collins, A.P. Zijdenbos, V. Kollokian, J.G. Sled, N.J. Kabani, C.J. Holmes et A.C. Evans. *Design and Construction of a Realistic Digital Brain Phantom.* IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 17, no. 3, pages 463–468, Juin 1998. 17

[Commowick 2004] Olivier Commowick, Pierre-Yves Bondiau et Grégoire Malandain. *Segmentation automatique des tissus cérébraux en présence de structures pathologiques.* In Proceedings of the 43èmes Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale (SFPM), Montpellier, France, Juin 2004. 109

[Commowick 2005] Olivier Commowick, Radu Stefanescu, Pierre Fillard, Vincent Arsigny, Nicholas Ayache, Xavier Pennec et Grégoire Malandain. *Incorporating Statistical Measures of Anatomical Variability in Atlas-to-Subject Registration for Conformal Brain Radiotherapy.* In J. Duncan et G. Gerig, editeurs, MICCAI 2005, Part II, volume 3750 of *LNCS*, pages 927–934, Palm Springs, CA, USA, Octobre 2005. Springer Verlag. 45

[Commowick 2006a] Olivier Commowick, Vincent Arsigny, Jimena Costa, Nicholas Ayache et Grégoire Malandain. *An Efficient Locally Affine Framework for the Registration of Anatomical Structures.* In Proceedings of the Third IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2006), pages 478–481, Crystal Gateway Marriott, Arlington, Virginia, USA, Avril 2006. 45

[Commowick 2006b] Olivier Commowick, Vincent Arsigny, Jimena Costa, Nicholas Ayache et Grégoire Malandain. *An Efficient Locally Affine Framework for the Smooth Registration of Anatomical Structures.* Medical Image Analysis, 2006. Submitted. 45

[Commowick 2006c] Olivier Commowick et Grégoire Malandain. *Evaluation of Atlas Construction Strategies in the Context of Radiotherapy Planning.* In Proceedings of the SA2PM Workshop (From Statistical Atlases to Personalized Models), Copenhagen, Octobre 2006. Held in conjunction with MICCAI 2006. 129

[Cootes 1994] T.F. Cootes, A. Hill, C.J. Taylor et J. Haslam. *Use of Active Shape Models for Locating Structures in Medical Images.* Image Vision Computing, vol. 12, no. 6, pages 355–366, 1994. 16

[Crum 2003] W R Crum, L D Griffin, D L G Hill et D J Hawkes. *Zen and the art of medical image registration : correspondence, homology, and quality.* Neuroimage, vol. 20, no. 3, pages 1425–37, Novembre 2003. 24

[Curtis 1979] M. L. Curtis. Matrix groups. Springer-Verlag, New York, Heidelberg, 1979. 165

[Cuzol 2005] A. Cuzol, P. Hellier et E. Mémin. *A novel parametric method for non-rigid image registration.* In G. Christensen et M. Sonka, editeurs, 19th International Conference on Information Processing in Medical Imaging, IPMI'2005, numéro 3565 de Lecture Notes in Computer Science, pages 456–467, Glenwood Springs, USA, Juillet 2005. 36

[D'Agostino 2004] Emiliano D'Agostino, Frederik Maes, Dirk Vandermeulen et Paul Suetens. *Non-rigid Atlas-to-Image Registration by Minimization of Class-Conditional Image Entropy.* In Proc. of the 7th Int. Conf on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2004, volume 3216 of *LNCS*, pages 745–753, 2004. 25

[Dawant 1999] B. M. Dawant, S. L. Hartmann, J-P. Thirion, F. Maes, D. Vandermeulen et P. Demaerel. *Automatic 3-D Segmentation of Internal Structures of the Head in MR Images Using a Combination of Similarity and Free-Form Transformations : Part I, Methodology and Validation on Normal Subjects.*

IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 18, no. 10, pages 909–916, 1999. 16, 25

[Dawant 2002] B M Dawant, S L Hartmann, Shiyan Pan et S Gadamsetty. *Brain atlas deformation in the presence of small and large space-occupying tumors.* Computer Aided Surgery, vol. 7, no. 1, pages 1–10, 2002. 120, 122, 123, 124

[De Craene 2004] M. De Craene, A. du Bois d'Aische, B. Macq et S.K. Warfield. *Multi-Subject Registration for Unbiased Statistical Atlas Construction.* In MICCAI, volume 3216 of *LNCS*, pages 655–662, Septembre 2004. 131, 132

[Delingette 1999] H. Delingette. *General Object Reconstruction based on Simplex Meshes.* International Journal of Computer Vision, vol. 32, no. 2, pages 111–146, September 1999. 15

[Dempster 1977] A. Dempster, N. Laird et D. Rubin. *Maximum Likelihood from incomplete data via the EM algorithm.* Journal of the Royal Statistical Society, vol. 39 (Series B), 1977. 14, 78, 111, 169

[Dice 1945] L.R. Dice. *Measures of the amount of ecologic association between species.* Ecology, vol. 26, no. 3, pages 297–302, 1945. 75

[Dornheim 2006] Jana Dornheim, Heiko Seim, Bernhard Preim, Ilka Hertel et Gero Strauss. *Segmentation of Neck Lymph Nodes in CT Datasets with Stable 3D Mass-Spring Models.* In Proceedings of the 9th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI'06), Part II, numéro 4191 de LNCS, pages 904–911, Octobre 2006. 156, 164

[du Bois d'Aische 2005] A. du Bois d'Aische, M. de Craene, B. Macq et S.K. Warfield. *An Articulated Registration Method.* In IEEE International Conference on Image Processing, Genova, Italy, Septembre 2005. 36

[Dugas-Phocion 2004] Guillaume Dugas-Phocion, Miguel Ángel González Ballester, Christine Lebrun, Stéphane Chanalet, Caroline Bensa, Grégoire Malandain et Nicholas Ayache. *Hierarchical Segmentation of Multiple Sclerosis Lesions in Multi-Sequence MRI.* In International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro (ISBI'04), Arlington, VA, USA, Avril 2004. IEEE. 24, 25

[Emami 1991] B Emami, J Lyman, A Brown, L Coia, M Goitein, J E Munzenrider, B Shank, L J Solin et M Wesson. *Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 21, no. 1, pages 109–22, May 1991. 1

[Evans 1991] A. C. Evans, W. Dai, D. L. Collins, P. Neelin et S. Marrett. *Warping of a computerized 3D atlas to match brain image volumes for quantitative neuroanatomical and functional analysis.* In Proceedings of the International Society of Optical Engineering, volume 1445 of *SPIE Med. Imaging*, pages 236–247, 1991. 36

[Faugeras 1993] Olivier Faugeras. Three-dimensional computer vision. The MIT Press, 1993. 34

[Feldmar 1996] J. Feldmar et N. Ayache. *Rigid, Affine and Locally Affine Registration of Free-Form Surfaces.* The International Journal of Computer Vision, vol. 18, no. 2, pages 99–120, Mai 1996. 36

[Fillard 2005] Pierre Fillard, Vincent Arsigny, Xavier Pennec, Paul Thompson et Nicholas Ayache. *Extrapolation of Sparse Tensor Fields : Application to the Modeling of Brain Variability.* In Gary Christensen et Milan Sonka, editeurs, Proc. of Information Processing in Medical Imaging 2005 (IPMI'05), volume 3565 of *LNCS*, pages 27–38, Glenwood springs, Colorado, USA, Juillet 2005. Springer. 47

[Fillard 2006] Pierre Fillard, Vincent Arsigny, Xavier Pennec, Kiralee M. Hayashi, Paul M. Thompson et Nicholas Ayache. *Measuring Brain Variability by Extrapolating Sparse Tensor Fields Measured on Sulcal Lines.* Neuroimage, 2006. In press. 108

[Flandin 2004] G. Flandin. *Utilisation d'informations géométriques pour l'analyse statistique des données d'IRM fonctionnelle.* PhD thesis, Université de Nice-Sophia Antipolis, Avril 2004. 169, 171

[Gan 2005] R. Gan et Albert C. S. Chung. *Multi-dimensional Mutual Information Based Robust Image Registration Using Maximum Distance-Gradient-Magnitude.* In IPMI, volume 3565 of *Lecture Notes in Computer Science*, pages 210–221, Juillet 2005. 162

[Gerig 2001] G. Gerig, M. Jomier et M. Chakos. *VALMET : A new validation tool for assessing and improving 3D object segmentation.* In MICCAI, volume 2208 of *LNCS*, pages 516–523, 2001. 75

[Gibbs 1996] P. Gibbs, D.L. Buckley, S.J. Blackband et A. Horsman. *Tumour Volume Determination from MR Images by Morphological Segmentation.* Physics in Medicine and Biology, vol. 41, pages 2437–2446, 1996. 115

[Grabner 2006] Günther Grabner, Andrew L. Janke, Marc M. Budge, David Smith, Jens Pruessner et D. Louis Collins. *Symmetric Atlasing and Model Based Segmentation : An Application to the Hippocampus in Older Adults.* In Proceedings of the 9th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI'06), Part II, numéro 4191 de LNCS, pages 58–66, Octobre 2006. 131, 132

[Grégoire 2001] V. Grégoire, J.F. Daisne, C. Bauvois, E. Coche, T. Duprez, M. Hamoir et H. Reychler. *Sélection et délimitation des volumes-cibles anatomocliniques ganglionnaires dans les tumeurs de la sphère cervico-maxillo-faciale.* Cancer Radiother, vol. 5, no. 5, pages 614–28, Octobre 2001. 130

[Grégoire 2003] V. Grégoire, P. Levendag, K. K Ang, J. Bernier, M. Braaksma, V. Budach, C. Chao, E. Coche, J. S Cooper, G. Cosnard, A. Eisbruch, S. El-Sayed, B. Emami, C. Grau, M. Hamoir, N. Lee, P. Maingon, K. Muller et H. Reychler. *CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck : DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG*

consensus guidelines. Radiotherapy Oncology, vol. 69, no. 3, pages 227–36, Décembre 2003. 13, 130, 140

[Grégoire 2006] Vincent Grégoire, Avraham Eisbruch, Marc Hamoir et Peter Levendag. *Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck*. Radiother Oncol, vol. 79, no. 1, pages 15–20, Avril 2006. 130

[Guimond 2000] A. Guimond, J. Meunier et J.-P. Thirion. *Average Brain Models : A Convergence Study*. Computer Vision and Image Understanding, vol. 77, no. 2, pages 192–210, 2000. 25, 131, 133, 134, 150, 160

[Hawkes 1998] D J Hawkes. *Algorithms for radiological image registration and their clinical application*. J Anat, vol. 193 (Pt 3), pages 347–61, Octobre 1998. 24

[Hermosillo 2002] Gerardo Hermosillo, Christophe Chefd'hotel et Olivier Faugeras. *Variational methods for multimodal image matching*. International Journal of Computer Vision, vol. 50, no. 3, pages 329–343, Novembre 2002. 31, 32, 39

[Higham 2005] N. J. Higham. *The Scaling and Squaring Method for the Matrix Exponential Revisited*. SIAM J. Matrix Anal. Appl., vol. 26, no. 4, pages 1179–1193, 2005. 167, 168

[Hill 2001] D L Hill, P G Batchelor, M Holden et D J Hawkes. *Medical image registration*. Phys Med Biol, vol. 46, no. 3, Mars 2001. 24, 29

[Ho 2002] S. Ho, E. Bullitt et G. Gerig. *Level Set Evolution with Region Competition : Automatic 3-D Segmentation of Brain Tumors*. In Proc. 16th Int Conf on Pattern Recognition ICPR 2002, pages 532–535, 2002. 115

[Hojjatoleslami 2001] S.A. Hojjatoleslami et F. Kruggel. *Segmentation of large brain lesions*. IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 20, no. 7, pages 666–669, 2001. 115

[Horn 1981] B.K.P. Horn et B.G. Schunk. *Determining optical flow*. Artificial Intelligence, vol. 17, pages 181–203, 1981. 39

[Hu 1991] X. Hu, N. Alperin, D. N. Levin, K. K. Tan et M. Mengeot. *Visualization of MR angiographic data with segmentation and volume-rendering techniques*. J Magn Reson Imaging, vol. 1, no. 5, pages 539–46, Octobre 1991. 14

[Hufnagel 2004] Heike Hufnagel. Non-linear 2D and 3D registration using block-matching and B-splines. Diplomarbeit, University of Luebeck, Lübeck, Germany, 2004. 54

[Huttenlocher 1993] D. Huttenlocher, D. Klanderman et A. Rucklige. *Comparing images using the Hausdorff distance*. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, vol. 15, no. 9, pages 850–863, Septembre 1993. 75

[Isambert 2005] A. Isambert, F. Dhermain, A. Beaudre, G. Malandain, O. Commowick, J.C. Diaz, F. Bidault, P.Y. Bondiau, J. Bourhis, M. Ricard et D. Lefkopoulos. *Requirements for the use of an atlas-based automatic segmentation*

for delineation of Organs at risk (OAR) in conformal radiotherapy (CRT) : quality assurance (QA) and preliminary results for 22 adult patients with primary brain tumors. In Acts of the 24th European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO 2005), 2005. 73, 74, 98, 107

[Isambert 2006a] A. Isambert, F. Dhermain, F. Bidault, G. Bonniaud, R. Lery, G. Malandain, O. Commowick, J.C. Diaz, J. Bourhis et D. Lefkopoulos. *Evaluation of Multimodality Image Registration Software and Atlas-based Automatic Segmentation for Delineation of Organs at Risk (OAR) in the Brain in Conformal Radiotherapy (CRT).* In 48th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), Philadelphia, Pennsylvania, Novembre 2006. 73, 74, 98

[Isambert 2006b] A. Isambert, F. Dhermain, G. Bonniaud, F. Bidault, A. Beaudre, G. Malandain, O. Commowick, J.C. Diaz, M. Ricard, J. Bourhis et D. Lefkopoulos. *Evaluation d'un logiciel de recalage d'images multimodal et d'un outil de segmentation automatique des organes à risque (OAR) intra-crâniens en situation clinique d'une radiothérapie conformationnelle 3D (RTC3D).* In Congrès annuel de la Société Française des Physiciens Médicaux (SFPM), Juin 2006. 73, 74, 98

[Jaccard 1912] P. Jaccard. *The distribution of flora in the alpine zone.* New Phytologist, vol. 11, pages 37–50, 1912. 75, 112

[Jannin 2001] P. Jannin, C. Grova et B. Gibaud. *Fusion de données en imagerie médicale : une revue méthodologique basée sur le contexte clinique.* ITBM-RBM Innovation et technologie en biologie et médecine, vol. 22, no. 4, pages 196–198, 2001. 24

[Joshi 2004] S Joshi, Brad Davis, Matthieu Jomier et Guido Gerig. *Unbiased diffeomorphic atlas construction for computational anatomy.* Neuroimage, vol. 23 Suppl 1, 2004. 131

[Kapur 1996] T Kapur, WEL Grimson, WM Wells et R Kikinis. *Segmentation of brain tissue from magnetic resonance images.* Medical Image Analysis, vol. 1, pages 109–128, 1996. 15

[Kapur 1999] T. Kapur. *Model based three dimensional Medical Image Segmentation.* Ph.D thesis, Artificial Intelligence Laboratory, Massachusetts Institute of Technology, Mai 1999. 115

[Kass 1987] M. Kass, A. Witkin et D. Terzopoulos. *Snakes : Active Contour Models.* International Journal of Computer Vision, vol. 1, no. 4, pages 321–331, 1987. 15

[Kaus 2001] Michael R. Kaus, Simon K. Warfield, Arya Nabavi, Peter M. Black, Ferenc A. Jolesz et Ron Kikinis. *Automated segmentation of MR images of brain tumors.* Radiology, vol. 218, no. 2, pages 586–591, 2001. 119

[Kjaer 1995] L. Kjaer, P. Ring, C. Thomson et O. Henriksen. *Texture analysis in quantitative MR imaging : Tissue characterization of normal brain and intracranial tumors at 1.5 T.* Acta Radiologic, 1995. 115

[Krissian 2000] K. Krissian, G. Malandain, N. Ayache, R. Vaillant et Y. Trousset. *Model-Based Detection of Tubular Structures in 3D Images.* Computer Vision and Image Understanding, vol. 80, no. 2, pages 130–171, 2000. 105, 106

[Kwan 1996] R.K.-S. Kwan, A.C. Evans et G.B. Pike. *An Extensible MRI Simulator for Post-Processing Evaluation.* In Visualization in Biomedical Computing (VBC'96), volume 1131 of *LNCS*, pages 135–140, 1996. 17

[Kwan 1999] R.K.-S. Kwan, A.C. Evans et G.B. Pike. *MRI simulation-based evaluation of image-processing and classification methods.* IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 18, no. 11, pages 1085–97, Novembre 1999. 17

[Leemput 1999] K. Van Leemput, F. Maes, D. Vandermeulen et P. Suetens. *Automated model-based tissue classification of MR images of the brain.* IEEE transactions on medical imaging, vol. 18, no. 10, pages 897–908, 1999. 14, 24, 25, 78, 111, 169

[Lepore 2006] Natasha Lepore, Caroline A. Brun, Ming-Chang Chiang, Yi-Yu Chou, Oscar L. Lopez, Howard J. Aizenstein, Arthur W. Toga, James T. Becker et Paul M. Thompson. *Multivariate Statistics of the Jacobian Matrices in Tensor Based Morphometry and their application to HIV/AIDS.* In Proc. of the 9th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI'06), LNCS, Octobre 2006. To appear. 47, 50

[Lester 1999a] Hava Lester et Simon R. Arridge. *A survey of hierarchical non-linear medical image registration.* Pattern Recognition, vol. 32, no. 1, pages 129–149, 1999. 24

[Lester 1999b] Hava Lester, Simon R. Arridge, Kalvis M. Jansons, Louis Lemieux, Joseph V. Hajnal et Anjela Oatridge. *Non-linear Registration with the Variable Viscosity Fluid Algorithm.* In IPMI, volume 1613 of *LNCS*, pages 238–251, 1999. 39

[Levendag 2004] P. Levendag, M. Braaksma, E. Coche, H. van Der Est, M. Hamoir, K. Muller, I. Noever, P. Nowak, J. van Sorensen De Koste et V. Grégoire. *Rotterdam and Brussels CT-based neck nodal delineation compared with the surgical levels as defined by the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 58, no. 1, pages 113–23, Janvier 2004. 13, 130

[Little 1997a] J A Little et D J Hawkes. *The registration of multiple medical images acquired from a single subject : why, how, what next ?* Stat Methods Med Res, vol. 6, no. 3, pages 239–65, Septembre 1997. 24

[Little 1997b] J.A. Little, D.L.G. Hill et D.J. Hawkes. *Deformations incorporating rigid structures.* Computer Vision and Image Understanding, vol. 66, no. 2, pages 223–232, 1997. 36, 46, 68

[Lorenzen 2005] Peter Lorenzen, Brad Davis et Sarang C. Joshi. *Unbiased Atlas Formation Via Large Deformations Metric Mapping.* In MICCAI (II), volume 3750 of *LNCS*, pages 411–418, 2005. 25, 131, 133

[Maintz 1998] J B Maintz et M A Viergever. *A survey of medical image registration.* Med Image Anal, vol. 2, no. 1, pages 1–36, Mars 1998. 24

[Malandain 1994] G. Malandain, S. Fernández-Vidal et J.-M. Rocchisani. *Mise en correspondance d'objets 3D par une approche mécanique : application aux images médicales multimodales.* Traitement du Signal, vol. 11, no. 6, pages 541–558, 1994. 27

[Marsland 2003] Stephen Marsland, Carole J. Twining et Christopher J. Taylor. *Groupwise Non-rigid Registration Using Polyharmonic Clamped-Plate Splines.* In Proceedings of MICCAI 2003, Part II, volume 2879 of *Lecture Notes in Computer Science*, pages 771–779, 2003. 131

[Moler 1978] Cleve Moler et Charles Van Loan. *Nineteen dubious ways to compute the exponential of a matrix.* SIAM jour. of Matr. Anal. and Appl., vol. 20, no. 4, pages 801–836, Octobre 1978. 167

[Montagnat 1999] Johan Montagnat. *Modèles déformables pour la segmentation et la modélisation d'images médicales 3D et 4D.* Thèse de sciences, Université de Nice-Sophia Antipolis, Décembre 1999. 15, 16, 35

[Moon 2002] N. Moon, K. van Leemput, E. Bullitt et G. Gerig. *Automatic Brain and Tumor Segmentation.* In MICCAI, volume 2488 of *LNCS*, pages 372–379, 2002. 24, 25, 115

[MUSSE 2003] O. MUSSE, F. HEITZ et J.-P. ARMSPACH. *Fast Deformable Matching of 3D Images over Multiscale Nested Subspaces.* Pattern Recognition, vol. 36, no. 8, pages 1881–1899, Août 2003. Application to Atlas-Based MRI Segmentation. 35

[Narayanan 2005] Ramkrishnan Narayanan, Jeffrey A. Fessler, Hyunjin Park et Charles R. Meyer. *Diffeomorphic Nonlinear Transformations : A Local Parametric Approach for Image Registration.* In Proc. of Information Processing in Medical Imaging 2005 (IPMI'05), volume 3565 of *LNCS*, pages 174–185, 2005. 36, 46

[NOBLET 2005] V. NOBLET, C. HEINRICH, F. HEITZ et J.-P. ARMSPACH. *3-D deformable image registration : a topology preservation scheme based on hierarchical deformation models and interval analysis optimization.* IEEE Transactions on Image Processing, vol. 14, no. 5, pages 553–566, Mai 2005. 35

[Ourselin 2000] S. Ourselin, A. Roche, S. Prima et N. Ayache. *Block Matching : A General Framework to Improve Robustness of Rigid Registration of Medical Images.* In A.M. DiGioia et S. Delp, editeurs, Third International Conference on Medical Robotics, Imaging And Computer Assisted Surgery (MICCAI 2000), volume 1935 of *LNCS*, pages 557–566, Pittsburgh, Pennsylvanie USA, Octobre 2000. Springer. 28, 32, 34, 46, 55, 59, 61, 62, 71

[Papademetris 2005] Xenophon Papademetris, Donald P. Dione, Lawrence W. Dobrucki, Lawrence H. Staib et Albert J. Sinusas. *Articulated Rigid Registration for Serial Lower-Limb Mouse Imaging.* In J. Duncan et G. Gerig,

editeurs, Proceedings of the 8th Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2005, Part II, volume 3749 of *LNCS*, pages 919–926. Springer Verlag, Octobre 2005. 36

[Park 2005] Hyunjin Park, Peyton H. Bland, Alfred O. Hero et Charles R. Meyer. *Least Biased Target Selection in Probabilistic Atlas Construction.* In MICCAI (2), volume 3750 of *LNCS*, pages 419–426, 2005. 131

[Pennec 2005] Xavier Pennec, Radu Stefanescu, Vincent Arsigny, Pierre Fillard et Nicholas Ayache. *Riemannian Elasticity : A statistical regularization framework for non-linear registration.* In J. Duncan et G. Gerig, editeurs, Proceedings of the 8th Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2005, Part II, volume 3750 of *LNCS*, pages 943–950, Palm Springs, CA, USA, Octobre 2005. Springer Verlag. 54

[Pham 2000] D. L. Pham, C. Xu et J. L. Prince. *Current methods in medical image segmentation.* Annu Rev Biomed Eng, vol. 2, pages 315–37, 2000. 14

[Pitiot 2006] Alain Pitiot, Eric Bardinet, Paul M. Thompson et Grégoire Malandain. *Piecewise Affine Registration of Biological Images for Volume Reconstruction.* Medical Image Analysis, vol. 10, no. 3, pages 465–483, Juin 2006. 36, 46, 58, 60, 68, 162

[Pluim 2003] J. P. W. Pluim, J. B. A. Maintz et M. A. Viergever. *Image Registration - Mutual-Information-Based Registration of Medical Images : A Survey.* IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 22, no. 8, pages 986–1004, 2003. 31

[Pohl 2006] Kilian M. Pohl, John Fisher, Martha Shenton, Robert W. McCarley, W. Eric L. Grimson, Ron Kikinis et William M. Wells. *Logarithm Odds Maps for Shape Representation.* In Proceedings of the 9th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI'06), Part II, numéro 4191 de LNCS, pages 955–963, Octobre 2006. 156

[Pontvert 2004] D. Pontvert, G. Gaboriaud et D. Gouders. *Radiothérapie des tumeurs cérébrales.* In J. Philippon, editeur, Tumeurs cérébrales, pages 79–91. Masson, 2004. 10

[Prima 2002] S. Prima, S. Ourselin et N. Ayache. *Computation of the Mid-Sagittal Plane in 3D Brain Images.* IEEE Transaction on Medical Imaging, vol. 21, no. 2, pages 122–138, Février 2002. 137

[Rey 2002] David Rey, Gérard Subsol, Hervé Delingette et Nicholas Ayache. *Automatic Detection and Segmentation of Evolving Processes in 3D Medical Images : Application to Multiple Sclerosis.* Medical Image Analysis, vol. 6, no. 2, pages 163–179, Juin 2002. 24, 25

[Robbins 1998] KT Robbins. *Classification of Neck Dissection : current concepts and future considerations.* Otolaryngol Clin North Am, vol. 31, pages 639–56, 1998. 13

[Roche 1998] A. Roche, G. Malandain, X. Pennec et N. Ayache. *The Correlation Ratio as a New Similarity Measure for Multimodal Image Registration.* In Proc. of First Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI'98), volume 1496 of *LNCS*, pages 1115–1124, Cambridge, USA, Octobre 1998. Springer Verlag. 30

[Roche 2000] A. Roche, G. Malandain et N. Ayache. *Unifying Maximum Likelihood Approaches in Medical Image Registration.* International Journal of Imaging Systems and Technology : Special Issue on 3D Imaging, vol. 11, no. 1, pages 71–80, 2000. 29, 33

[Roche 2001a] A. Roche, X. Pennec, G. Malandain et N. Ayache. *Rigid Registration of 3D Ultrasound with MR Images : a New Approach Combining Intensity and Gradient Information.* IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 20, no. 10, pages 1038–1049, Octobre 2001. 30

[Roche 2001b] Alexis Roche. *Recalage d'images médicales par inférence statistique.* Thèse de sciences, Université de Nice Sophia-Antipolis, Février 2001. 29, 30, 34

[Rohde 2003] G.K. Rohde, A. Aldroubi et B.M. Dawant. *The adaptive bases algorithm for intensity based nonrigid image registration.* IEEE Transactions on Medical Imaging. Special issue on image registration., vol. 22, pages 1470–1479, 2003. 36, 37, 38

[Rohlfing 2003] T. Rohlfing, D.B. Russakoff et C.R. Jr. Maurer. *Expectation maximization strategies for multi-atlas multi-label segmentation.* In Information Processing in Medical Imaging (IPMI), volume 2732 of *LNCS*, pages 210–221, 2003. 75, 134

[Rohr 2001] Karl Rohr, H. Siegfried Stiehl, Rainer Sprengel, Thorsten M. Buzug, Jürgen Weese et M. H. Kuhn. *Landmark-Based Elastic Registration Using Approximating Thin-Plate Splines.* IEEE Trans. Med. Imaging, vol. 20, no. 6, pages 526–534, 2001. 36

[Rouvière 1948] H. Rouvière. Anatomie humaine descriptive et topographique, pages 226–30. Masson, 6e édition, 1948. 13

[Rueckert 1999] D. Rueckert, L. L. Sonoda, C. Hayes, D. L. G. Hill, M. O. Leach et D. J. Hawkes. *Nonrigid Registration Using Free-Form Deformations : Application to Breast MR Images.* IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 18, no. 8, pages 712–721, 1999. 36, 47

[Rueckert 2003] Daniel Rueckert, Alejandro F Frangi et Julia A Schnabel. *Automatic construction of 3-D statistical deformation models of the brain using nonrigid registration.* IEEE Trans Med Imaging, vol. 22, no. 8, pages 1014–25, Août 2003. 25, 47

[Salencon 2001] J. Salencon. Handbook of continuum mechanics. Springer Verlag, Berlin, 2001. 50

[Scahill 2002] Rachael I Scahill, Jonathan M Schott, John M Stevens, Martin N Rossor et Nick C Fox. *Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease : unbiased analysis of fluid-registered serial MRI.* Proc Natl Acad Sci USA, vol. 99, no. 7, pages 4703–7, Avril 2002. 24, 25

[Schaback 1995] R. Schaback. Mathematical methods for curves and surfaces, chapitre Creating surfaces from scattered data using radial basis functions, pages 477–496. Vanderbilt University Press, 1995. 37

[Schnabel 2001] J. A. Schnabel, D. Rueckert, M. Quist, J. M. Blackall, A. D. Castellano Smith, T. Hartkens, G. P. Penney, W. A. Hall, H. Liu, C. L. Truwit, F. A. Gerritsen, D. L. G. Hill et D.J. Hawkes. *A generic framework for non-rigid registration based on non-uniform multi-level free-form deformations.* In Fourth Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI '01), volume 2208 of *LNCS*, pages 573–581, Utrecht, NL, 2001. Springer-Verlag. 36

[Schultheiss 1995] T E Schultheiss, L E Kun, K K Ang et L C Stephens. *Radiation response of the central nervous system.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 31, no. 5, pages 1093–112, March 1995. Erratum in Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Jul 15 ;32(4) :1269. PMID : 7607963. 1

[Serra 1982] J. Serra. Image analysis and mathematical morphology. Academic Press, New York, 1982. 15, 112

[Sheppard 1968] D. Sheppard. *A two-dimensional interpolation function for irregularly spaced data.* In 23rd National Conference of the ACM, pages 517–524, 1968. 68

[Singleton 1997] H. R. Singleton et G. M. Pohost. *Automatic cardiac MR image segmentation using edge detection by tissue classification in pixel neighborhoods.* Magnetic Resonance in Medicine, vol. 37, pages 418–424, 1997. 14

[Stefanescu 2004a] R. Stefanescu, O. Commowick, G. Malandain, P.-Y. Bondiau, N. Ayache et X. Pennec. *Non-Rigid Atlas to Subject Registration with Pathologies for Conformal Brain Radiotherapy.* In C. Barillot, D.R. Haynor et P. Hellier, editeurs, Proc. of the 7th Int. Conf on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2004, volume 3216 of *LNCS*, pages 704–711, Saint-Malo, France, Septembre 2004. Springer Verlag. 109

[Stefanescu 2004b] R. Stefanescu, X. Pennec et N. Ayache. *Grid Powered Nonlinear Image Registration with Locally Adaptive Regularization.* Medical Image Analysis, vol. 8, no. 3, pages 325–342, Septembre 2004. MICCAI 2003 Special Issue. 39, 41, 46, 86, 110

[Stefanescu 2005] Radu Stefanescu. *Parallel nonlinear registration of medical images with a priori information on anatomy and pathology.* Thèse de sciences, Université de Nice – Sophia-Antipolis, Mars 2005. 42, 52, 53

[Studholme 1999] C. Studholme, D. L. G. Hill et D. J. Hawkes. *An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment.* Pattern Recognition, vol. 1, no. 32, pages 71–86, 1999. 31

[Studholme 2003] Colin Studholme. *Simultaneous Population Based Image Alignment for Template Free Spatial Normalisation of Brain Anatomy.* In Biomedical Image Registration, Second International Workshop (WBIR), volume 2717 of *Lecture Notes in Computer Science*, pages 81–90, 2003. 131

[Subsol 1998] G. Subsol, J.-Ph. Thirion et N. Ayache. *A Scheme for Automatically Building 3D Morphometric Anatomical Atlases : application to a Skull Atlas.* Medical Image Analysis, vol. 2, no. 1, pages 37–60, 1998. 27

[Suri 2002a] J. Suri, S. Singh et L. Reden. *Computer Vision and Pattern Recognition Techniques for 2-D and 3-D MR Cerebral Cortical Segmentation (Part I) : A State-of-the-Art Review.* Pattern Analysis and Applications, vol. 5, no. 1, pages 46–76, Mai 2002. 15

[Suri 2002b] J. S. Suri, S. K. Setarehdan et S. Singh, editeurs. Advanced algorithmic approaches to medical image segmentation : state-of-the-art application in cardiology, neurology, mammography and pathology, chapitre 5. Springer-Verlag New York, Inc., 2002. 14

[Talairach 1988] J. Talairach et P. Tournoux. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme, 1988. 16

[Terzopoulos 1988] D. Terzopoulos et K. Fleischer. *Deformable Models.* The Visual Computer, vol. 4, pages 306–331, 1988. 15

[Thirion 1996] J.-P. Thirion. *New Feature Points based on Geometric Invariants for 3D Image Registration.* International Journal of Computer Vision, vol. 18, no. 2, pages 121–137, Mai 1996. 27

[Thirion 1998] J.-P. Thirion. *Image matching as a diffusion process : an analogy with Maxwell's demons.* Medical Image Analysis, vol. 2, no. 3, pages 243–260, 1998. 39

[Thompson 2000] P.M. Thompson, M.S. Mega, K.L. Narr, E.R. Sowell, R.E. Blanton et A.W. Toga. *Brain Image Analysis and Atlas Construction.* In M. Fitzpatrick et M. Sonka, editeurs, Handbook of Medical Image Proc. and Analysis, chapitre 17. SPIE, 2000. 47

[Toga 2003] A.W. Toga et P.M. Thompson. *Mapping Brain Asymmetry.* Nature Reviews Neuroscience, vol. 4, no. 1, pages 37–48, Janvier 2003. 47

[UICC 1997] UICC. TNM classification of malignant tumors, pages 180–182. Wiley, 1997. 11, 12

[Vaillant 2004] M. Vaillant, M.I. Miller, L. Younes et A. Trouve. *Statistics on diffeomorphisms via tangent space representations.* NeuroImage, vol. 23, pages 162–169, Septembre 2004. 47

[van den Elsen 1993] P.A. van den Elsen, E.J.D. Pol et M.A. Viergever. *Medical Image Matching - A Review with Classification.* IEEE Engineering in Medicine and Biology, vol. 12, no. 4, pages 26–39, Mars 1993. 24

[van Herk 1994] M van Herk et H M Kooy. *Automatic three-dimensional correlation of CT-CT, CT-MRI, and CT-SPECT using chamfer matching.* Med Phys, vol. 21, no. 7, pages 1163–78, Juillet 1994. 24, 25

[Viergever 2001] M A Viergever, J B Maintz, W J Niessen, H J Noordmans, J P W Pluim, R Stokking et K L Vincken. *Registration, segmentation, and visualization of multimodal brain images.* Comput Med Imaging Graph, vol. 25, no. 2, pages 147–51, Avril 2001. 24

[Viola 1997] P. Viola et W.M. Wells. *Alignment by maximization of mutual information.* International Journal of Computer Vision, vol. 24, pages 137–154, 1997. 31

[Wang 2005] Liwei Wang, Yan Zhang et Jufu Feng. *On the Euclidean Distance of Images.* IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell., vol. 27, no. 8, pages 1334–1339, Août 2005. 162

[Warfield 2000] Simon K. Warfield, Michael Kaus, Ferenc A. Jolesz et Ron Kikinis. *Adaptive, template moderated, spatially varying statistical classification.* Medical Image Analysis, vol. 4, no. 1, pages 43–55, 2000. 115, 119

[Warfield 2004] Simon K Warfield, Kelly H Zou et William M Wells. *Simultaneous truth and performance level estimation (STAPLE) : an algorithm for the validation of image segmentation.* IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 23, no. 7, pages 903–921, Juillet 2004. 75, 76, 79, 91, 132, 134, 150, 160, 169

[Warfield 2006] Simon K. Warfield, Kelly H. Zou et William W. Wells. *Validation of Image Segmentation by Estimating Rater Bias and Variance.* In Proceedings of the 9th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI'06), Part II, numéro 4191 de LNCS, pages 839–847, Octobre 2006. 156, 164

[Weickert 2000] J. Weickert. *Applications of nonlinear diffusion in image processing and computer vision.* Acta Mathematica Universitatis Comenianae, vol. 70, no. 1, pages 33–50, 2000. 42

[Westin 2002] C.-F. Westin, S.E. Maier, H. Mamata, A. Nabavi, F.A. Jolesz et R. Kikinis. *Processing and visualization for diffusion tensor MRI.* Medical Image Analysis, vol. 6, no. 93-108, 2002. 51

[Woods 1993] R P Woods, J C Mazziotta et S R Cherry. *MRI-PET registration with automated algorithm.* J Comput Assist Tomogr, vol. 17, no. 4, pages 536–46, Août 1993. 30

[Woods 2003] R.P. Woods. *Characterizing volume and surface deformations in an atlas framework : theory, applications, and implementation.* NeuroImage, vol. 18, no. 3, pages 769–788, 2003. 25, 50

[Wu 1995] Z. Wu. *Multivariate compactly supported positive definite radial functions.* Advances in Computational Mathematics, vol. 4, pages 283–292, 1995. 37

[Wüstner 2003] M. Wüstner. *A connected Lie group equals the square of the exponential image.* Journal of Lie Theory, vol. 13, pages 307–309, 2003. 165

[Xu 2000] C. Xu, D. L. Pham et J. L. Prince. Handbook of medical imaging, vol. 2, chapitre Image Segmentation using Deformable Models. SPIE Press, 2000. 15

[Zhang 1994] Z. Zhang. *Iterative Point Matching for Registration of Free-Form Surfaces.* International Journal of Computer Vision, vol. 13, no. 2, pages 119–152, 1994. 27, 28, 59

[Zhang 1997] Z. Zhang. *Parameter Estimation Techniques : A Tutorial with Application to Conic Fitting.* International Journal of Image and Vision Computing, vol. 15, no. 1, pages 59–76, Janvier 1997. 27

[Zijdenbos 1994] A.P. Zijdenbos, B.M. Dawant, R.A. Margolin et A.C. Palmer. *Morphometric analysis of white matter lesions in MR images : method and validation.* IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 13, no. 4, pages 716–724, Décembre 1994. 75

[Zou 2004a] Kelly H Zou, Simon K Warfield, Aditya Bharatha, Clare M C Tempany, CM Tempany, Michael R Kaus, Steven J Haker, William M Wells, Ferenc A Jolesz et Ron Kikinis. *Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index.* Acad Radiol, vol. 11, no. 2, pages 178–89, Février 2004. 75, 112

[Zou 2004b] Kelly H Zou, William M Wells, Ron Kikinis et Simon K Warfield. *Three validation metrics for automated probabilistic image segmentation of brain tumours.* Stat Med, vol. 23, no. 8, pages 1259–82, Avril 2004. 75, 112

Résumé : L'objectif de cette thèse est de fournir aux radiothérapeutes des outils de contourage automatique des structures à risque pour la planification de la radiothérapie des tumeurs cérébrales et de la région ORL.
Nous utilisons pour cela un atlas anatomique, constitué d'une représentation de l'anatomie associée à une image de celle-ci. Le recalage de cet atlas permet de contourer automatiquement les organes du patient et ainsi obtenir un gain de temps considérable. Les contributions présentées se concentrent sur trois axes.
Tout d'abord, nous souhaitons obtenir une méthode de recalage la plus indépendante possible du réglage de ses paramètres. Celui-ci, effectué par le médecin, se doit d'être minimal, tout en garantissant un résultat robuste. Nous proposons donc des méthodes de recalage permettant un meilleur contrôle de la transformation obtenue, en passant par des techniques de rejet d'appariements aberrants ou en utilisant des transformations localement affines.
Le second axe est consacré à la prise en compte de structures dues à la tumeur. En effet, la présence de ces structures, absentes de l'atlas, perturbe le recalage de celui-ci. Nous proposons donc également des méthodes afin de contourer ces structures et de les prendre en compte dans le recalage.
Enfin, nous présentons la construction d'un atlas ORL et son évaluation sur une base de patients. Nous montrons ici la faisabilité de l'utilisation d'un atlas de cette région, ainsi qu'une méthode simple afin d'évaluer les méthodes de recalage utilisées pour construire un atlas.
L'ensemble de ces travaux a été implémenté dans le logiciel Imago de DOSIsoft, ceci ayant permis d'effectuer une validation en conditions cliniques.

Mots clés : Segmentation par atlas, recalage non linéaire, radiothérapie, création d'atlas

Design and Use of Numerical Anatomical Atlases for Radiotherapy

Abstract : The main objective of this thesis is to provide radio-oncology specialists with automatic tools for delineating organs at risk of a patient undergoing a radiotherapy treatment of cerebral or head and neck tumors.
To achieve this goal, we use an anatomical atlas, i.e. a representative anatomy associated to a clinical image representing it. The registration of this atlas allows to segment automatically the patient structures and to accelerate this process. Contributions in this method are presented on three axes.
First, we want to obtain a registration method which is as independent as possible w.r.t. the setting of its parameters. This setting, done by the clinician, indeed needs to be minimal while guaranteeing a robust result. We therefore propose registration methods allowing to better control the obtained transformation, using outlier rejection techniques or locally affine transformations.
The second axis is dedicated to the consideration of structures associated with the presence of the tumor. These structures, not present in the atlas, indeed lead to local errors in the atlas-based segmentation. We therefore propose methods to delineate these structures and take them into account in the registration.
Finally, we present the construction of an anatomical atlas of the head and neck region and its evaluation on a database of patients. We show in this part the feasibility of the use of an atlas for this region, as well as a simple method to evaluate the registration methods used to build an atlas.
All this research work has been implemented in a commercial software (Imago from DOSIsoft), allowing us to validate our results in clinical conditions.

Keywords : Atlas-based Segmentation, non rigid registration, radiotherapy, atlas creation