



HAL
open science

Méthodes d'analyse d'images pour l'anatomie numérique cérébrale

François Rousseau

► **To cite this version:**

François Rousseau. Méthodes d'analyse d'images pour l'anatomie numérique cérébrale. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université de Strasbourg, 2014. tel-01011781

HAL Id: tel-01011781

<https://theses.hal.science/tel-01011781>

Submitted on 24 Jun 2014

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

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

Méthodes d'analyse d'images
pour l'anatomie numérique cérébrale

François Rousseau

Mémoire d'habilitation à diriger des recherches

présenté le 20 juin 2014

Composition du jury :

Grégoire Malandain	Rapporteur
Jean-Philippe Ranjeva	Rapporteur
Jean-Philippe Thiran	Rapporteur
Christian Barillot	Examineur
Jean-François Mangin	Examineur
Fabrice Heitz	Garant

Avant-propos

Ce document présente une synthèse des travaux réalisés depuis une dizaine d'années au sein de l'University of California, San Francisco (UCSF) puis au Laboratoire des Sciences de l'Image, de l'Informatique et de la Télédétection (LSIIT) et au laboratoire ICube à Strasbourg.

Ces activités se situent au confluent de l'informatique, des mathématiques appliqués et des neurosciences. Ce domaine de recherche, appelé neuro-informatique, concerne la conception et la réalisation de méthodes d'analyse, la constitution de base de données et des outils associés dont l'objectif est la compréhension du cerveau. Nos travaux se sont plus particulièrement focalisés sur le traitement et l'analyse de données IRM cérébrales, conduisant à aborder différentes problématiques telles que la reconstruction d'images, l'extraction d'information, la mise en correspondance ou la détection de changements.

Les activités de recherche en neuro-informatique soulignent l'apport essentiel des méthodes de traitement de l'information afin de comprendre au travers de grandes masses de données le fonctionnement de systèmes complexes tels que le cerveau.

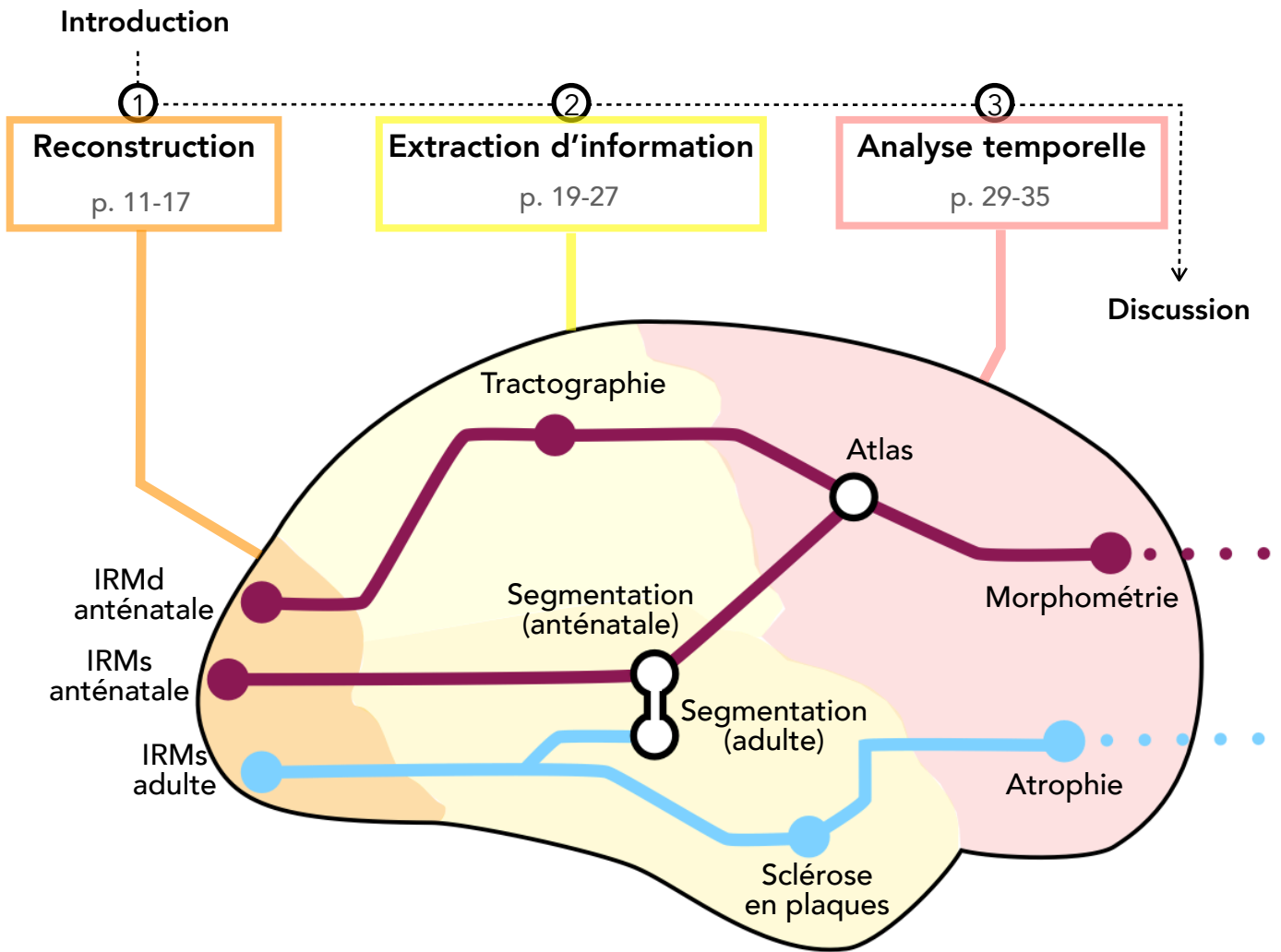
Remerciements

Je tiens à remercier les membres du jury d'avoir accepté d'évaluer ces recherches, ainsi que tous ceux qui ont participé à ces travaux, de l'IRISA au laboratoire ICube, en passant par l'UCSF et ailleurs.



Nuage de noms créé avec Wordle à partir de la liste des co-auteurs.

Sommaire



Introduction

Le cerveau

Comprendre le fonctionnement du cerveau est sans doute l'un des plus grands défis pour la science actuelle. De cette question fondamentale a émergé un vaste champ d'investigation : les neurosciences. De nombreux chercheurs de tous horizons (biologie, médecine, chimie, physique, mathématiques, informatique, etc.) se penchent sur cet organe complexe afin de décrypter les mécanismes le régissant. Les enjeux médicaux sont évidemment très importants mais l'accroissement de nos connaissances sur le cerveau pourrait avoir un impact non négligeable dans des domaines éloignés tels que la robotique ou l'informatique.

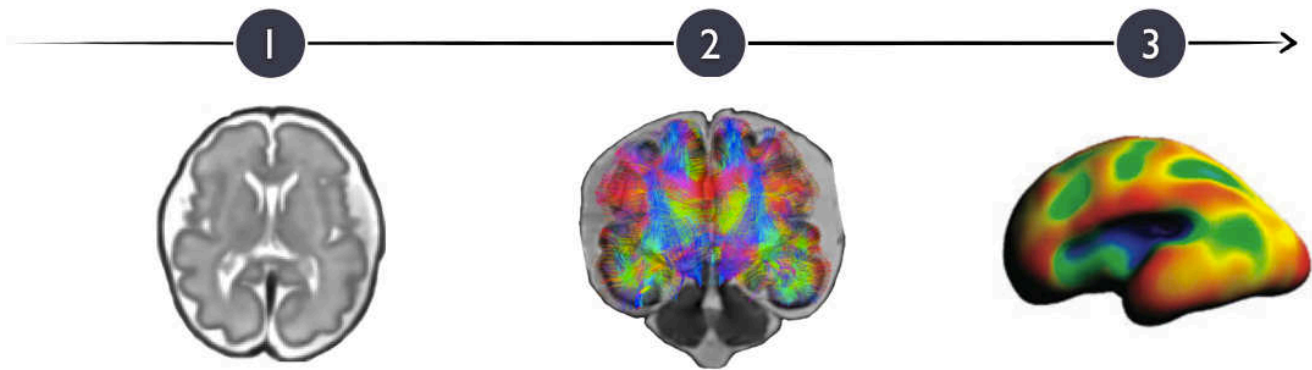
Le système nerveux central, constitué chez l'Homme par l'encéphale (cerveau, tronc cérébral et cervelet), la moelle épinière et les nerfs crâniens olfactifs et optiques, est un sujet d'étude depuis l'Antiquité. Les représentations du cerveau n'ont cessé d'évoluer depuis Hippocrate. Deux découvertes majeures peuvent être considérées comme fondatrices pour les neurosciences. La première étude remarquable est le travail de Paul Broca en 1861 qui, en suivant un patient atteint d'une perte du langage articulé, découvrit une aire cérébrale associée au langage (appelée depuis l'aire de Broca). Il est maintenant clairement établi que le cerveau est subdivisé en différents aires avec des fonctions différentes. La deuxième découverte concerne la structure du cerveau : c'est la théorie neuronale (Camillo Golgi et Santiago Ramon y Cajal ont obtenu le prix Nobel de médecine en 1906 en reconnaissance de leurs travaux sur la structure du système nerveux). Le neurone apparaît alors comme l'unité de traitement élémentaire du système nerveux. La fusion de ces deux approches a convergé vers l'idée que le cerveau est organisé en structures anatomiques distinctes, avec des types de neurones spécifiques, des connections et des calculs particuliers.

Ces deux découvertes font apparaître plusieurs éléments essentiels des études sur le cerveau. On peut ainsi diviser le champ des neurosciences en fonction des caractéristiques suivantes : le sujet d'étude (structure, fonction,

relation avec le système hormonal ou le système immunitaire, la cognition, les émotions, etc.), l'ordre de grandeur d'observation (du micro-mètre pour les synapses et les neurones au centimètre pour les aires fonctionnelles ou la connectivité) et les moyens d'étude expérimentaux ou théoriques mis en œuvre (dissection, microscopie, potentiel évoqué, modèle animal, imagerie in vivo, simulations numériques, etc.). Ce découpage laisse entrevoir la grande diversité des disciplines scientifiques s'intéressant à l'étude du cerveau.

Les méthodes expérimentales d'investigation sont un élément primordial pour l'étude du cerveau. Au 19^e siècle, les progrès de l'électromagnétisme, de la chimie et de la microscopie ont offert de nouveaux instruments de recherche. Le 20^e siècle voit la jonction de l'approche neurophysiologique avec les mathématiques et l'émergence de l'informatique. Un véritable tournant survient avec l'apparition de nouvelles techniques d'imagerie in vivo dont l'imagerie par résonance magnétique est véritablement le fer de lance pour les neurosciences. Ce progrès majeur dû à divers champs scientifiques (physique, mathématiques, électronique, informatique) ouvre de nouvelles directions de recherche pour décrypter le fonctionnement du cerveau.

En plus du défi majeur que représentent pour la communauté scientifique la complexité et la variabilité du cerveau, les recherches sur cet organe sont un enjeu majeur pour la société en terme notamment de santé publique. En effet, « l'organisation mondiale de la santé estime à 400 millions le nombre de personnes aujourd'hui atteintes de troubles mentaux ou neurologiques, voire souffrant de problèmes psychosociaux, associés notamment à l'alcoolisme ou à la toxicomanie ». Au niveau de l'Europe, les estimations de l'*European Brain Council* montrent une forte croissance du coût total des maladies du cerveau (386 milliards d'euros en 2004 et 798 milliards d'euros en 2010).



Découpage de la chaîne de traitement considérée : reconstruction (1), extraction d'information (2) et analyse temporelle (3).

Contributions

Le travail présenté dans ce manuscrit s'inscrit dans le contexte général de la recherche sur la compréhension du cerveau, et plus particulièrement dans le domaine de la neuro-informatique, c'est-à-dire les aspects informatiques tels que la conception, la réalisation de méthodes d'analyse mathématiques et le développement d'outils informatiques liés au traitement de bases de données médicales. Les objectifs de ce domaine de recherche sont variés et concernent aussi bien la reconstruction des données que leur interprétation.

Nous nous sommes intéressés à l'analyse de données issues d'acquisitions IRM dans le cadre d'études temporelles du cerveau. La première application de nos travaux a été l'étude de pathologies comme la sclérose en plaques ou la maladie d'Alzheimer. En sclérose en plaques, l'IRM joue par exemple un rôle primordial pour le diagnostic. Celui-ci inclut une étape importante d'interprétation des images, pour le comptage des lésions visibles et l'étude de leur évolution au cours du temps. L'interprétation automatique des images via l'outil informatique est une aide précieuse pour le médecin. La mise en place d'algorithmes de segmentation et de reconnaissance de structures évite l'analyse manuelle et fastidieuse d'un volume de données conséquent et permet l'accès à des mesures quantitatives robustes. Les enjeux sont majeurs puisqu'il s'agit de fournir une aide au diagnostic et un suivi des patients efficaces.

Un autre objectif de l'analyse des images IRM s'intéresse à la découverte de marqueurs biologiques spécifiques caractérisant ces pathologies. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés au développement de techniques permettant la quantification de l'atrophie cérébrale. Il s'agit alors de définir une approche capable de mesurer finement les changements apparaissant dans une série d'images. L'enjeu ici consiste à pouvoir fournir une infor-

mation précise sur les modifications anatomiques significatives pour l'étude de l'évolution des pathologies.

Enfin, la troisième application de ces travaux se rapporte à l'imagerie anténatale. L'IRM est une modalité d'imagerie qui permet une visualisation *in vivo* très fine de l'anatomie cérébrale fœtale. Il apparaît cependant que l'interprétation de ces images demeure difficile principalement à cause des artefacts de mouvement (de la mère et du fœtus). L'objectif est de fournir un modèle anatomique numérique permettant une description temporelle du développement cérébral fœtal plus complète que celle disponible dans les planches anatomiques d'atlas sous forme de livre. Les enjeux sont ici multiples et concernent par exemple une meilleure compréhension du développement cérébral et des retards de croissance intra-utérins, la possibilité de proposer une analyse personnalisée des données et à plus long terme une meilleure prise en charge des prématurés.

Les questions soulevées dans ces travaux sont liées à la chaîne de traitement mise en place pour l'interprétation des images IRM. Nos contributions s'articulent autour de trois types d'images : des images anténatales, des images de sujets sains adultes ou de sujets atteints de pathologies comme la sclérose en plaques ou la maladie d'Alzheimer. La chaîne de traitement considérée peut se décomposer en trois étapes : la reconstruction des données (estimation de mouvement et super-résolution), l'extraction d'information (segmentation et tractographie) et l'analyse temporelle (création d'atlas temporel, morphométrie anténatale et mesure de l'atrophie cérébrale).

Ces trois étapes forment la structure de ce manuscrit. Les contributions sont par la suite décrites sur une double page.

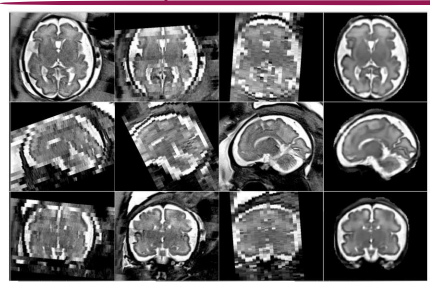
Bibliographie

- R. Nieuwenhuys, J. Voogd, C. van Huijzen, « The Human Central Nervous System », Springer, 2008.
- C. Adamsbaum, A. Gélot, C. André, J.-M. Baron, « Atlas d'IRM du cerveau fœtal », Masson, 2001.
- A. Claeys, J.-S. Vialatte, « L'impact et les enjeux des nouvelles technologies d'exploration et de thérapie du cerveau », Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, Sénat et Assemblée Nationale, Mars 2012.

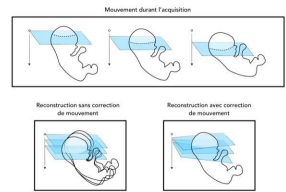
Guide de lecture

Les problématiques abordées dans ce manuscrit sont chacune décrites sur une double page, dans laquelle sont indiqués les travaux publiés associés ainsi qu'une courte bibliographie fournissant quelques publications majeures sur la thématique traitée. Le but n'est pas de traiter chaque sujet de façon exhaustive mais d'essayer d'en montrer les points essentiels.

exemple de résultat obtenu avec l'approche proposée



Exemple de reconstruction à partir de 3 images basse résolution (à gauche) d'une image haute résolution isotrope (à droite).



Le mouvement du sujet durant l'acquisition corrompt la géométrie de l'image acquise. L'estimation du mouvement relatif permet la reconstruction d'une image 3D sur une grille régulière.

Imagerie anténatale anatomique

Mes activités de recherche en reconstruction d'images ont débuté lors de mon post-doctorat à l'UCSF dans l'équipe de Colin Studholme en 2004. Il s'agissait alors de reconstruire de façon rétrospective une image 3D (en haute résolution isotrope) à partir de plusieurs images basse résolution dont la géométrie était corrompue par des artefacts de mouvement (mère et fœtus) intervenant durant l'acquisition des données.

L'IRM a été utilisée pour étudier la santé du fœtus dès les années 1980. Cependant, le mouvement (de la mère et du fœtus) a toujours été un véritable défi limitant le pouvoir exploratoire des images acquises. Le développement de méthodes rapides d'imagerie associées à un matériel informatique toujours plus performant a été la clé permettant une utilisation plus générale de l'IRM dans des études cliniques.

Les mouvements du sujet engendrent des artefacts dans les images flou ou ghosting lors d'une acquisition 3D. Ainsi, dans le contexte de l'imagerie anténatale, l'image complète du cerveau est en fait un ensemble de coupes 2D. Ces acquisitions se font généralement suivant les trois axes de l'espace afin de fournir au radiologue une vision 3D. Le temps d'acquisition d'une coupe est généralement suffisamment faible (inférieur à 1 seconde) pour "gélifier" le mouvement. En conséquence, le mouvement du sujet induit principalement des artefacts de distorsions géométriques, i.e. la pile des coupes 2D ne reflète pas directement la géométrie 3D du cerveau. Il est alors nécessaire d'estimer le mouvement de façon rétrospective afin de reconstruire une image 3D du cerveau du fœtus.

Le principe de l'algorithme que nous avons proposé pour résoudre ce problème est similaire à celui de la reconstruction de mosaïque d'images (mosaïcing). La méthode de reconstruction se décompose en deux étapes: estimation du mouvement relatif puis fusion des données. Les méthodes conventionnelles de création de mosaïque estiment le mouvement (ou la pose) entre les images en effectuant un recadrage 2D-2D en se fondant sur les régions des images se recouvrant partiellement. Cependant, dans le cas de l'imagerie anténatale, le problème de recadrage est de type 2D-3D, c'est-à-dire qu'il faut estimer le mouvement entre des coupes et un volume. De plus, ce volume de référence est l'image que l'on souhaite reconstruire et n'est donc pas connu.

La méthode de reconstruction développée est itérative. À partir d'une première estimation du volume de référence, l'alignement de chaque coupe est réestimé en maximisant l'information mutuelle normalisée entre la coupe courante et le volume de référence. Ce dernier est ensuite recalculé à partir de l'ensemble des transformations estimées pour chaque coupe. Pour éviter les minima locaux, cette procédure itérative est appliquée dans un schéma multi-résolutions spatial et temporel (afin de prendre en compte le temps d'acquisition de chaque coupe).

La reconstruction des données sur une grille régulière est réalisée par une méthode d'interpolation utilisant un noyau gaussien anisotrope. Le biais relatif en intensité entre chaque coupe est corrigé en faisant l'hypothèse que les basses fréquences des images sont similaires. L'algorithme alors développé, intriquant des étapes de recadrage et d'interpolation de données éparées, a permis d'envisager la possibilité de corriger de manière fiable les mouvements pendant l'acquisition et ainsi d'analyser plus finement les images IRM fœtales.

Cependant, les méthodes de reconstruction fondées sur l'interpolation des données ne permettent pas de recouvrer pleinement les détails présents dans les images d'origine. Ainsi, à la suite de ces premiers travaux, nous nous sommes intéressés à l'amélioration de la qualité des images reconstruites et plus particulièrement aux techniques relevant du domaine de la super-résolution dont l'objectif est de recouvrer dans les images des détails qui ont été perdus à cause d'une faible résolution lors de l'acquisition des données¹.

La super-résolution est un problème inverse difficile souvent abordé comme un problème d'optimisation dont la fonctionnelle à minimiser est composée d'un terme d'attachement aux données et d'un terme de régularisation. Le terme d'attachement aux données est généralement défini sans ambiguïté par rapport à l'application considérée. En revanche, la définition du terme de régularisation est plus délicate et demeure actuellement un problème ouvert.

Dans le cadre de l'imagerie anténatale anatomique, nous avons pu montrer l'intérêt de la super-résolution en utilisant un terme de régularisation reposant le principe des moyennes non-locales². Cette approche a permis une amélioration du contraste et de la résolution des images et a ouvert la voie pour des études morphométriques 3D du cerveau fœtal à partir d'images IRM.

Principales publications associées

- F. Rousseau, O. Glain, B. Iordanova, C. Rodriguez-Carranza, D. Vigneron, J. Barkovich, C. Studholme, "Registration-Based Approach for Reconstruction of High-Resolution In-Utero Fetal MR Brain Images", *Academic Radiology*, pp. 1072-1081, Vol. 13, no. 9, 2006.
- F. Rousseau, K. Kim and C. Studholme, M. Koob, J.-L. Diermen, "On Super-Resolution for Fetal Brain MRI", *MICCAI: Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*, LNCS 6362, pp. 305-362, 2010.

Bibliographie

- H. Ghemawat, "Super-Resolution in Medical Imaging", *The Computer Journal*, pp. 43-43, Vol. 52, no. 1, 2009.
- G. Puy, "A review of Adaptive Image Representations", *Selected Topics in Signal Processing*, IEEE Journal of, pp. 896-911, Vol. 5, no. 5, 2011.

¹ Teseozer, *Le cas de la reconstruction de données éparées d'un ensemble de données de résolution*.
² La formulation de cette approche est détaillée page XXX (dans la partie "Imagerie chez l'adulte").

principaux articles publiés sur cette problématique

bibliographie succincte pointant quelques travaux majeurs associés à cette thématique de recherche

Reconstruction

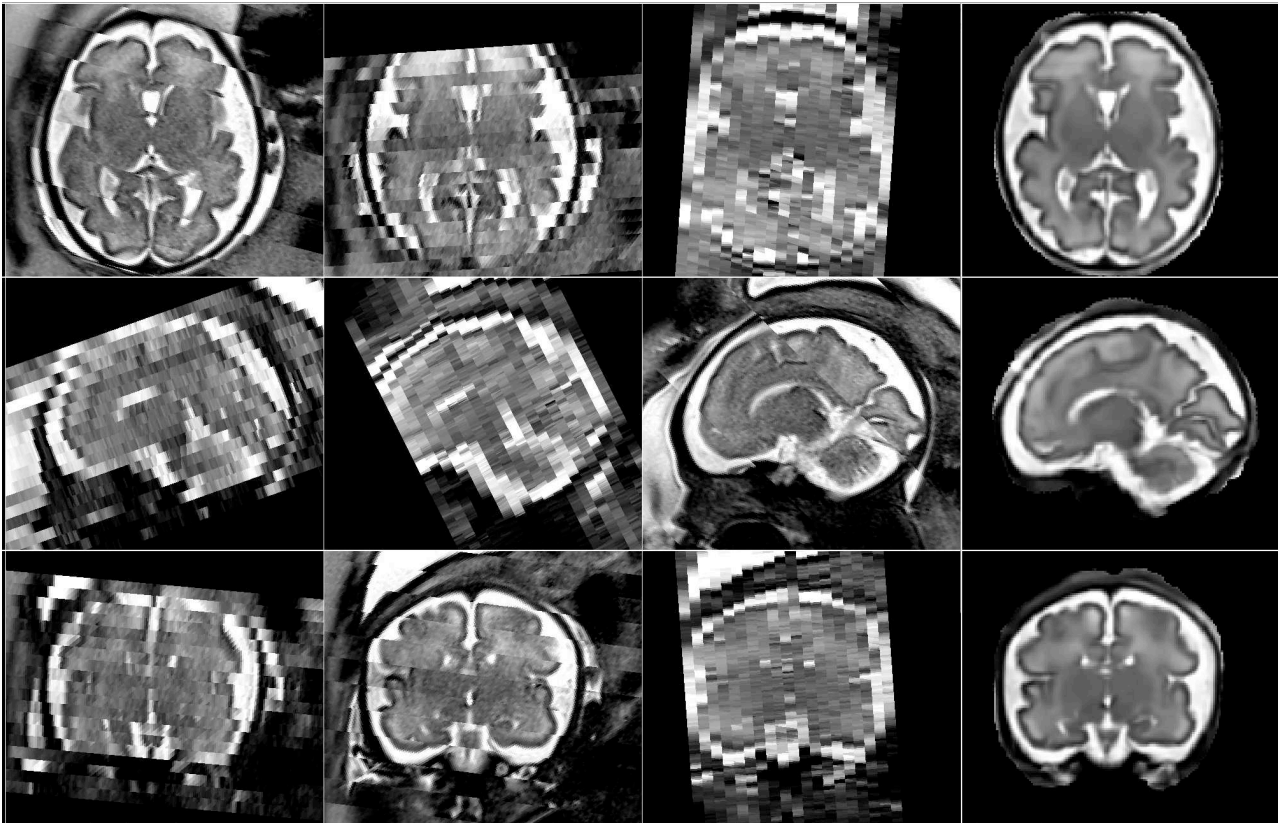


Les sources d'artéfacts présents dans les images IRM sont multiples. Cependant, les mouvements du patient en sont la cause la plus fréquente. Les problèmes liés aux mouvements sont particulièrement présents en pédiatrie (fœtus et nouveau-né), chez les patients animés de mouvements difficilement contrôlables ou chez les personnes âgées. Les mouvements du patient perturbant l'acquisition des données peuvent être d'ordre physiologique (respiration, battements cardiaques) ou physique. Les distorsions résultantes sont susceptibles d'induire un coût financier important et un inconfort du patient, dus à la répétition des acquisitions, voire à la nécessité d'anesthésie. Elles peuvent aussi affecter la pertinence du diagnostic, si la qualité des images n'est pas suffisante. L'étape de reconstruction consiste à corriger ces distorsions afin de produire une image fidèle aux propriétés physiques mesurées.

Ces artéfacts apparaissent tant en imagerie anatomique qu'en imagerie de diffusion, fonctionnelle ou encore spectroscopique. Les mouvements du patient peuvent notamment induire des modifications des valeurs des images en chaque voxel, faussant alors leur interprétation. La correction des mouvements demeure ainsi un problème récurrent en IRM. Ce problème est d'autant plus important que la phase de reconstruction des images intervient au tout début de la chaîne de traitement, et conditionne donc fortement la qualité des résultats finaux.

L'intensité des artéfacts liés au mouvement dépend de la durée des séquences IRM utilisées. Plus la séquence est longue, plus le risque de présence d'artéfacts dans les images est élevé. Afin de limiter l'influence du mouvement du sujet pendant l'acquisition, plusieurs solutions sont employées. Tout d'abord, l'utilisation de séquences d'imagerie rapides permet le « gel » du mouvement et une réduction de la durée de l'examen IRM. La contrepartie de cette accélération de l'acquisition peut être une baisse de la résolution des images ou l'apparition de distorsions géométriques. Le développement d'appareils IRM utilisant des antennes multi-éléments a permis une réduction significative du temps d'acquisition (environ 50%) en routine clinique. La reconstruction des images peut également se faire à partir d'acquisitions partielles de l'espace de Fourier. Actuellement, de nombreux travaux de recherche s'orientent dans cette direction en se fondant sur le cadre théorique de l'acquisition comprimée (*compressive sensing*) qui permet de retrouver la solution la plus parcimonieuse d'un système d'équations linéaires sous-déterminé.

Dans cette partie sont décrits nos travaux portant sur la correction rétrospective de mouvement en imagerie anténatale ainsi que sur l'amélioration de la résolution des images anatomiques.



Exemple de reconstruction à partir de 3 images basse résolution (à gauche) d'une image haute résolution isotrope (à droite).

Imagerie anténatale anatomique

Mes activités de recherche en reconstruction d'images ont débuté lors de mon post-doctorat à l'UCSF dans l'équipe de Colin Studholme en 2004. Il s'agissait alors de reconstruire de façon rétrospective une image 3D (en haute résolution isotrope) à partir de plusieurs images basse résolution dont la géométrie était corrompue par des artefacts de mouvement (mère et fœtus) intervenant durant l'acquisition des données.

L'IRM a été utilisée pour étudier la santé du fœtus dès les années 1980. Cependant, le mouvement (de la mère et du fœtus) a toujours été un véritable défi limitant le pouvoir exploratoire des images acquises. Le développement de méthodes rapides d'imagerie associées à un matériel informatique toujours plus performant a été la clef permettant une utilisation plus générale de l'IRM dans des études cliniques.

Les mouvements du sujet engendrent des artefacts dans les images (flou ou *ghosting*) lors d'une acquisition 3D. Dans le contexte de l'imagerie anténatale, l'image complète du cerveau est en réalité un ensemble de cou-

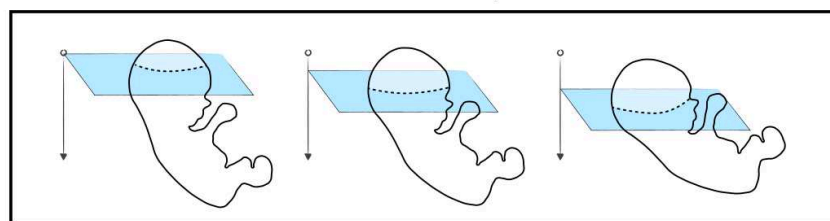
pes 2D. Ces acquisitions se font généralement suivant les trois axes de l'espace afin de fournir au radiologue une « vision 3D ». Le temps d'acquisition d'une coupe est généralement suffisamment faible (inférieur à 1 seconde) pour « geler » le mouvement. En conséquence, le mouvement du sujet induit principalement des artefacts de distorsions géométriques, i.e. la pile des coupes 2D ne reflète pas directement la géométrie 3D du cerveau. Il est alors nécessaire d'estimer le mouvement de façon rétrospective afin de reconstruire une image 3D du cerveau du fœtus.

Le principe de l'algorithme que nous avons proposé pour résoudre ce problème est similaire à celui de la créa-

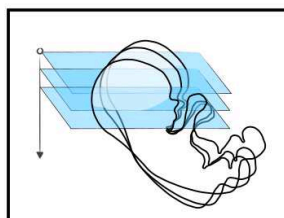
Principales publications associées

- F. Rousseau, O. Glenn, B. Iordanova, C. Rodriguez-Carranza, D. Vigneron, J. Barkovich, C. Studholme, « Registration-based approach for reconstruction of high-resolution In utero fetal MR brain images », *Academic Radiology*, vol. 13, n° 9, p. 1072–1081, 2006.
- F. Rousseau, K. Kim and C. Studholme, M. Koob, J.-L. Dietemann, « On super-resolution for fetal brain MRI », *MICCAI : Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*, LNCS 6362, p. 355-362, 2010.

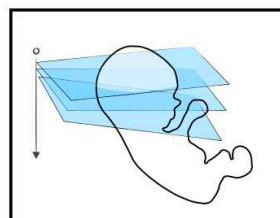
Mouvement durant l'acquisition



Reconstruction sans correction de mouvement



Reconstruction avec correction de mouvement



Le mouvement du sujet durant l'acquisition corrompt la géométrie de l'image acquise. L'estimation du mouvement relatif permet la reconstruction d'une image 3D sur une grille régulière.

tion de mosaïque d'images (*mosaicing*). La méthode de reconstruction se décompose en deux étapes : estimation du mouvement relatif puis fusion des données. Les méthodes conventionnelles de création de mosaïque estiment le mouvement (ou la pose) entre les images en effectuant un recalage 2D-2D en se fondant sur les régions des images se recouvrant partiellement. Cependant, dans le cas de l'imagerie anténatale, le problème de recalage est de type 2D-3D, c'est-à-dire qu'il faut estimer le mouvement entre des coupes et un volume. Ce volume de référence est de plus l'image que l'on souhaite reconstruire et n'est donc pas connu.

La méthode de reconstruction développée est itérative. À partir d'une première estimation du volume de référence, l'alignement de chaque coupe est réestimé en maximisant l'information mutuelle normalisée entre la coupe courante et le volume de référence. Ce dernier est ensuite recalculé à partir de l'ensemble des transformations estimées pour chaque coupe. Pour éviter les minima locaux, cette procédure itérative est appliquée dans un schéma multi-résolution spatial et temporel (afin de prendre en compte le temps d'acquisition de chaque coupe).

La reconstruction des données sur une grille régulière est réalisée par une méthode d'interpolation utilisant un noyau gaussien anisotrope. Le biais relatif en intensité entre chaque coupe est corrigé en faisant l'hypothèse que les basses fréquences des images sont similaires. L'algorithme alors développé, imbriquant des étapes de recalage et d'interpolation de données éparses, a permis d'en-

trevoir la possibilité de corriger de manière fiable les mouvements pendant l'acquisition et d'analyser ainsi plus finement les images IRM fœtales.

Cependant, les méthodes de reconstruction fondées sur l'interpolation des données ne permettent pas de recouvrer pleinement les détails présents dans les images d'origine. À la suite de ces premiers travaux, nous nous sommes intéressés à l'amélioration de la qualité des images reconstruites et plus particulièrement aux techniques relevant du domaine de la super-résolution dont l'objectif est de recouvrer dans les images des détails qui ont été perdus à cause d'une trop faible résolution lors de l'acquisition des données¹.

La super-résolution est un problème inverse difficile souvent abordé comme un problème d'optimisation dont la fonctionnelle à minimiser est composée d'un terme d'attache aux données et d'un terme de régularisation. Le terme d'attache aux données est généralement défini sans ambiguïté par rapport à l'application considérée. En revanche, la définition du terme de régularisation est plus délicat et demeure actuellement un problème ouvert.

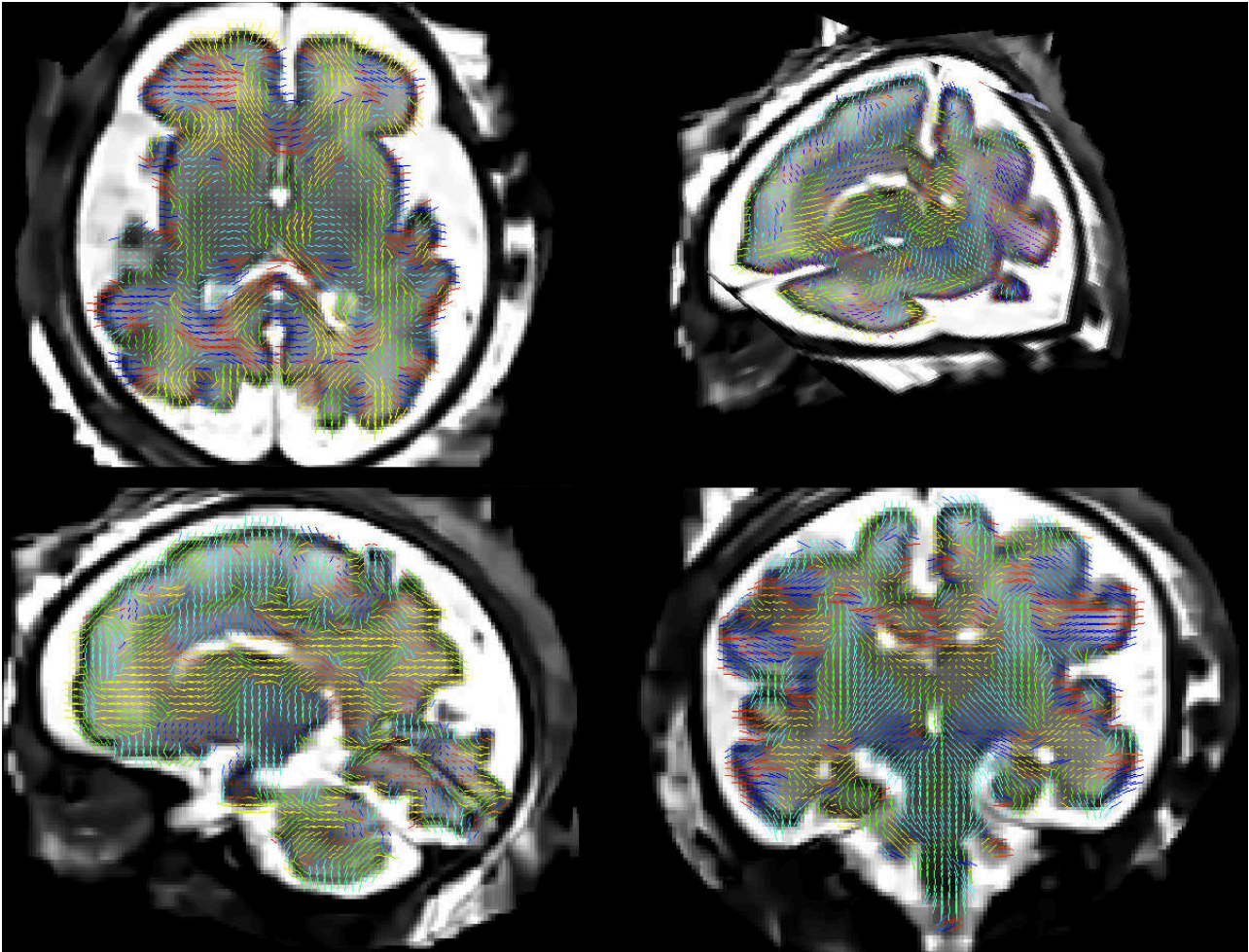
Dans le cadre de l'imagerie anténatale anatomique, nous avons pu montrer l'intérêt de la super-résolution en utilisant un terme de régularisation reposant sur le principe des moyennes non locales². Cette approche a permis une amélioration du contraste et de la résolution des images ouvrant la voie à des études morphométriques 3D du cerveau fœtal à partir d'images IRM.

Bibliographie

- H. Greenspan, « Super-resolution in medical imaging », *The Computer Journal*, vol. 52, n° 1, p. 43-63, 2009.
- G. Peyré, « A review of adaptive image representations », *Selected Topics in Signal Processing, IEEE Journal of*, vol. 5, no 5, p. 896-911, 2011.

¹ Typiquement, il s'agit de reconstruire une image de résolution 1x1x1mm à partir d'un ensemble d'images de résolution 1x1x3mm.

² La formulation de cette approche est détaillée page 17 (dans la partie "Imagerie chez l'adulte").



Exemple de reconstruction en IRMd (directions principales colorées) superposée à une reconstruction anatomique.

Imagerie anténatale de diffusion

L'IRM de diffusion est une modalité d'imagerie permettant d'obtenir de façon indirecte des informations sur les propriétés microstructurelles des tissus ainsi que sur la connectivité de la substance blanche. Par extension de l'approche développée pour l'imagerie anténatale anatomique, nous avons mis en place un algorithme de reconstruction 3D d'images anténatales *in utero* de diffusion à partir de séries d'images axiales basse résolution.

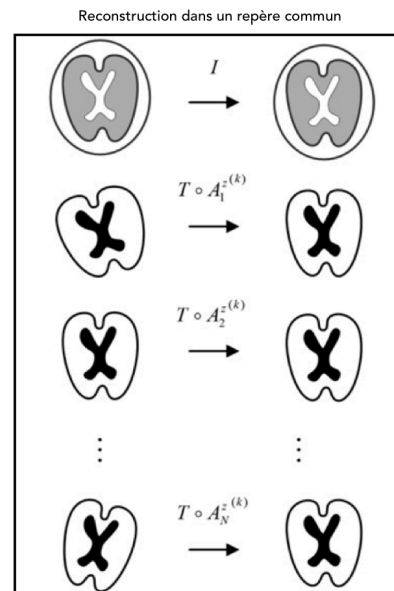
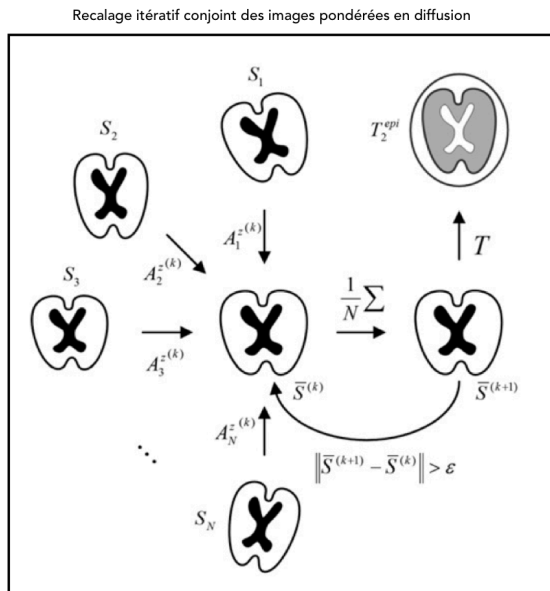
L'IRM de diffusion a été utilisée chez le fœtus à partir des années 2000 pour la détection d'ischémie cérébrale ainsi que pour l'étude du développement cérébral fœtal normal. Cette technique d'imagerie permet de mesurer la diffusion des noyaux d'hydrogènes. Les protons des molécules d'eau contribuant majoritairement au signal recueilli, c'est donc principalement la diffusion des molécules d'eau qui peut être observée par l'IRM de diffusion. L'anisotropie locale de la diffusion est essentiellement due à la membrane des axones, à la gaine de myéline qui les entoure

ainsi qu'à leur cytosquelette. L'IRM de diffusion permet ainsi de visualiser des propriétés microstructurelles des tissus du cerveau.

En chaque point de l'espace, on peut ainsi mesurer dans une direction donnée un profil de diffusion dépendant du temps. Afin de conserver un temps d'acquisition compatible avec les contraintes cliniques, on acquiert en général une mesure de diffusion à un temps de diffusion fixe. Le temps d'acquisition des images cérébrales fœtales

Principale publication associée

- E. Oubel, M. Koob, C. Studholme, J.-L. Dietemann, F. Rousseau, «Reconstruction of scattered data in fetal diffusion MRI », *Medical Image Analysis*, vol. 16, n° 1, p. 28–37, 2012.



Approche itérative de recalage conjoint des images pondérées en diffusion puis reconstruction dans un repère commun.

de diffusion d'une résolution de $2 \times 2 \times 3,5 \text{ mm}$, acquises dans 30 directions de l'espace, est ainsi d'environ 7mn.

L'une des applications phares de l'IRM de diffusion est l'estimation³ du réseau de fibres nerveuses constituant la substance blanche (appelé connectome). L'étude du connectome pourrait permettre une meilleure compréhension du fonctionnement et du développement du cerveau mais aussi de certaines pathologies (troubles neuro-dégénératifs, schizophrénie, autisme, etc.).

La qualité de l'estimation du connectome dépend fortement de traitements préliminaires comme notamment la correction de distorsions liées aux séquences d'acquisitions utilisées ou la correction des mouvements du sujet. Dans le contexte de l'imagerie anténatale, nous nous sommes intéressés à la problématique de la correction de mouvement dans les séquences d'images IRM de diffusion. Les mouvements du sujet engendrent une acquisition éparsée des données de diffusion, c'est-à-dire des mesures de diffusion obtenues suivant des directions différentes en des points différents de l'espace. L'objectif consiste alors à reconstruire des images de diffusion sur une grille régulière suivant des directions fixes.

L'algorithme de reconstruction développé pour les données de diffusion repose sur le même principe itératif que celui développé pour les images anatomiques. Les méthodes de correction de distorsions généralement utilisées en imagerie chez l'adulte consistant à recalibrer les images de diffusion avec « l'image B_0 » (celle-ci servant de référence) n'est pas suffisamment robuste en imagerie anténatale. En observant que la similarité entre les images

pondérées en diffusion est supérieure à la similarité entre « l'image B_0 » et une image de diffusion dans une direction quelconque, l'image moyenne 3D de diffusion a été utilisée comme image de référence pour l'ensemble des recalages 2D-3D. Chaque coupe des images pondérées en diffusion est itérativement recalée vers ce volume de référence en considérant une transformation affine et l'information mutuelle comme critère de similarité.

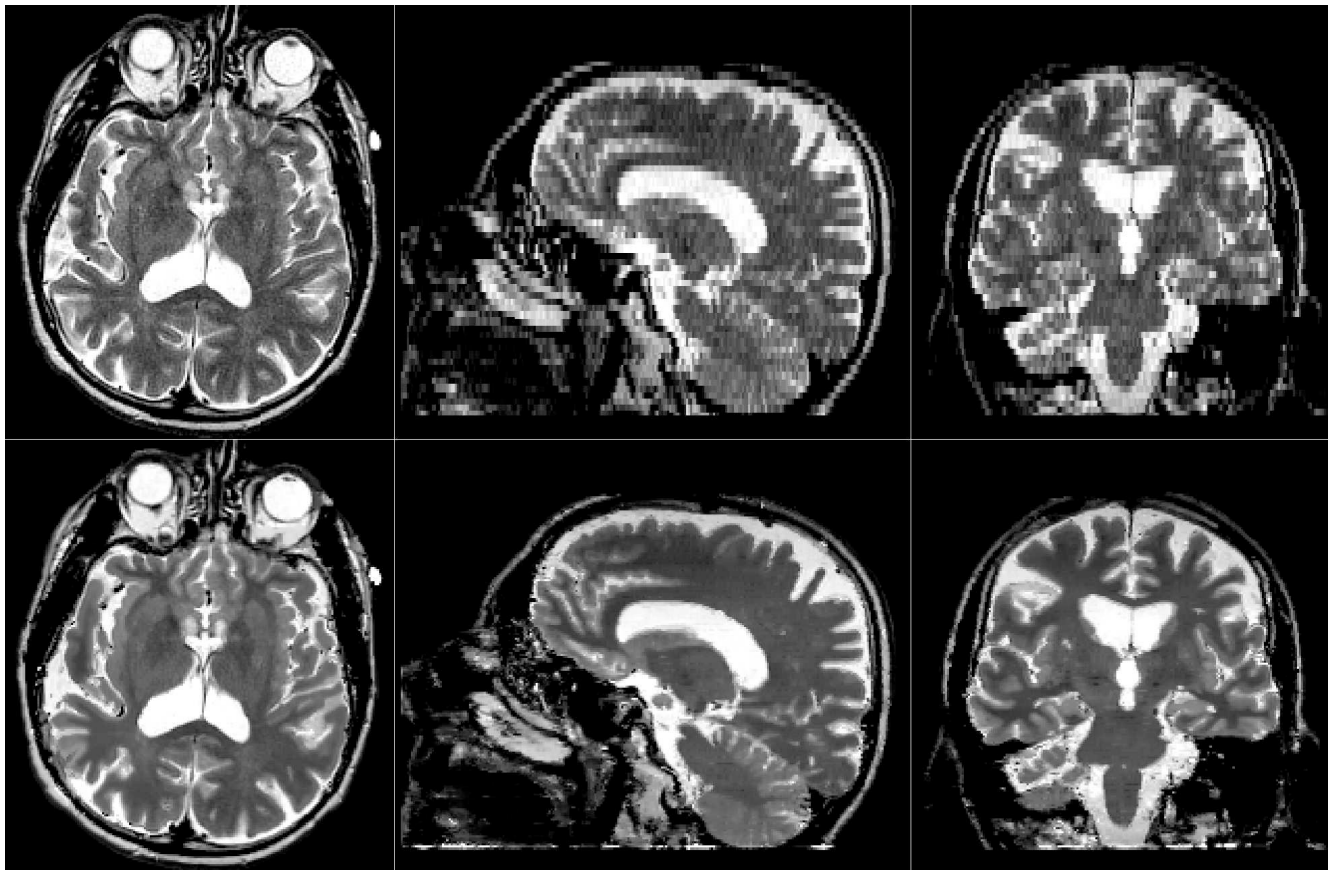
La reconstruction des données sur une grille régulière (dans l'espace 3D et l'espace de diffusion) se fait avec une méthode d'interpolation des noyaux séparés pour les deux espaces (spatial et diffusion). Pour les mesures de diffusion, la distance angulaire choisie correspond à la distance géodésique sur la sphère unité. L'intérêt de cette approche réside dans le fait qu'aucune contrainte n'est imposée sur le modèle des données de diffusion car le processus de reconstruction est effectué sur les images pondérées en diffusion (et non à l'aide d'un modèle tensoriel par exemple).

Cette méthode de reconstruction a permis l'obtention d'images 3D anténatales pondérées en diffusion qui ont pu par la suite être exploitées afin d'estimer le connectome de plusieurs fœtus. Afin d'améliorer encore la qualité des reconstructions, il sera nécessaire de mieux prendre en compte le type des séquences utilisées (notamment en adaptant le schéma multi-résolution spatial et temporel développé pour les images anatomiques), de gérer les données aberrantes et d'utiliser un modèle d'observation pour exploiter les méthodes de super-résolution proposées pour l'imagerie anatomique.

Bibliographie

- D.K. Jones, « Diffusion MRI. Theory, methods and applications », Oxford University Press, 2011.
- G.K. Rohde, A.S. Barnett, P.J. Basser, S. Marengo, C. Pierpaoli, « Comprehensive approach for correction of motion and distortion in diffusion-weighted MRI », Magnetic Resonance in Medicine, vol. 51, n° 1, p. 103-114, 2004.

³ Un cerveau humain contient plusieurs dizaines de milliards de neurones et chaque neurone est relié à des milliers d'autres neurones. Il est actuellement impossible de visualiser in-vivo le connectome complet d'un individu. Cependant, l'IRM de diffusion permet d'obtenir une estimation macroscopique de celui-ci.



Exemple de reconstruction (2e ligne) d'une image pondérée en T2 en utilisant les informations redondantes présentes également dans une image haute résolution pondérée en T1 du même sujet.

Imagerie chez l'adulte

L'objectif des techniques de super-résolution est d'améliorer la résolution des images acquises. Souvent formulée comme un problème inverse, l'estimation d'images haute résolution nécessite l'introduction d'un terme de régularisation, c'est-à-dire l'ajout d'informations a priori sur la solution. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés aux méthodes non-locales permettant une grande flexibilité quant à la définition de la régularisation utilisée et avons étudié divers scénarios applicatifs en imagerie chez l'adulte.

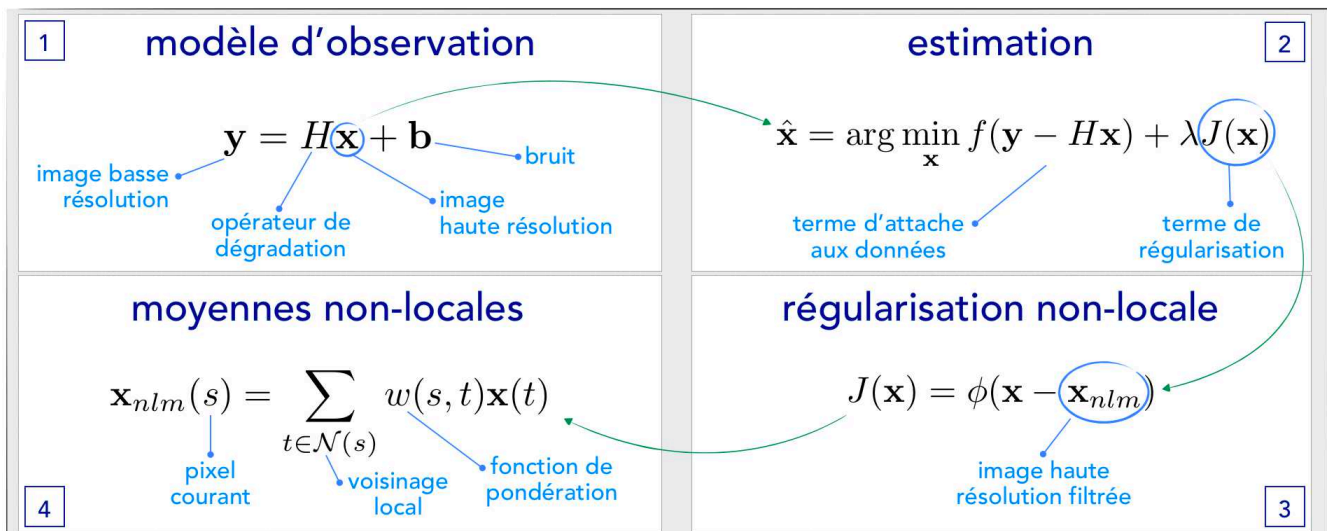
La résolution spatiale caractérise la finesse des détails visibles dans une image. Elle peut être définie comme la distance minimale permettant de distinguer deux objets distincts. Elle est ainsi reliée à la fonction d'étalement du point qui quantifie le flou introduit par le processus d'acquisition. La résolution d'une image IRM dépend donc du schéma discret d'acquisition de l'espace de Fourier et est généralement déterminée en fonction de contraintes liées au temps d'acquisition ainsi qu'au rapport signal à bruit.

De plus, l'échantillonnage nécessairement fini de l'espace de Fourier introduit des artefacts (effet de Gibbs) dans les images dus au repliement spectral.

Le principe des méthodes de super-résolution est de s'appuyer sur le repliement spectral ainsi engendré afin d'estimer une image de meilleure résolution. Le problème de super-résolution est généralement formulé comme un problème inverse linéaire où les observations (basse réso-

Principales publications associées

- F. Rousseau, ADNI, «A non-local approach for image super-resolution using intermodality priors », *Medical Image Analysis*, vol. 14, n° 4, p. 594-605, 2010.
- F. Rousseau, K. Kim and C. Studholme, «A groupwise super-resolution approach : application to brain MRI », *ISBI - International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro*, IEEE - 2010.
- F. Rousseau, C. Studholme, «A supervised patch-based image reconstruction technique: application to brain MRI super-resolution », *ISBI - International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro*, IEEE - 2013.



Formulation générique, définie à partir d'un modèle d'observation, d'un algorithme de reconstruction utilisant un terme de régularisation non-locale dont les paramètres principaux sont la fonction de pondération et la taille du voisinage local.

lution) sont reliées à l'image haute résolution par un opérateur de dégradation modélisant notamment l'effet de la fonction d'étalement du point, le sous-échantillonnage et éventuellement le mouvement du sujet.

L'image haute résolution peut être obtenue en minimisant une fonction de coût composée d'un terme d'attache aux données (défini par la physique de l'acquisition) et d'un terme de régularisation. Ce dernier permet de restreindre l'espace des solutions en introduisant des a priori sur les caractéristiques de l'image haute résolution que l'on souhaite estimer. Parmi les approches de régularisation les plus populaires, on peut citer la variation totale (qui introduit une contrainte sur les gradients de l'image) ou des approches parcimonieuses par synthèse (pour lesquelles on minimise une erreur de reconstruction de l'image haute résolution reconstruite à partir d'un dictionnaire de patches⁴).

Dans le contexte de la reconstruction d'images IRM, nous nous sommes particulièrement intéressés à la mise en place de termes de régularisation définis à partir du principe de l'algorithme des moyennes non locales. Cet algorithme, proposé à l'origine pour du débruitage d'images par Antoni Buades et coll. repose sur l'hypothèse que les images contiennent de nombreuses informations redondantes. Cette redondance est utilisée pour réduire le niveau de bruit en combinant des patches similaires à l'aide d'un modèle linéaire de régression non-paramétrique. Cet algorithme a notamment été popularisé en IRM par les travaux de Pierrick Coupé et coll. en proposant une approche optimisée pour les images cérébrales.

Dans la continuité de ces travaux, nous avons proposé un terme de régularisation non local⁵ permettant de prendre en compte une possible redondance d'information inter-séquences. L'application visée concernait la reconstruction d'une image basse résolution (par exemple, pondérée en T2) à l'aide d'information provenant d'une image haute résolution (par exemple, pondérée en T1) du même sujet. Pour des raisons liées au temps d'acquisition, il n'est pas possible d'acquérir plusieurs images haute résolution (par exemple T1, T2, Flair, diffusion) au cours d'un même examen.

La flexibilité de ce formalisme nous a permis également d'étudier la reconstruction conjointe d'un ensemble d'images basse résolution mais également la reconstruction d'une image basse résolution à partir d'un ensemble d'exemples. Cette approche non locale de reconstruction peut s'appliquer directement pour la reconstruction d'images de diffusion haute résolution ou pour de la synthèse de contraste.

Dans le cas où seule une image basse résolution est considérée, le terme de régularisation non local est équivalent à la variation totale non locale. Il est intéressant de noter que cette approche peut s'apparenter aux méthodes parcimonieuses de part la formulation linéaire de la reconstruction où la parcimonie peut apparaître dans le choix de la fonction de pondération. Une des principales différences réside dans le fait que, pour les approches par moyennes non locales, le dictionnaire d'exemples est égal à un sous-ensemble (semi-local) de patches de l'image.

Bibliographie

- A. Buades, B. Coll, J.-M. Morel, «A review of image denoising algorithms, with a new one », Multiscale Modeling and Simulation, vol. 4, n° 2, p. 490-530, 2005.
- P. Coupé, P. Yger, S. Prima, P. Hellier, C. Kervrann, C. Barillot, «An optimized blockwise nonlocal means denoising filter for 3-D magnetic resonance images », IEEE Trans. on Medical Imaging, vol. 27, n° 4, p. 425-441, 2008.

⁴ Les patches sont des petits blocs élémentaires constituant une image.

⁵ Le terme semi-local serait plus approprié car seul un voisinage du point courant est considéré. Cependant, afin de conserver le lien avec l'approche originale proposée par Buades et coll., le terme non local est conservé.

Extraction d'information



Le cerveau humain est un organe complexe, qui se compose non seulement de différentes catégories de tissus, mais également d'un nombre important de structures dont la taille, la forme et la fonction sont variables. Passées les problématiques de correction de mouvement, le premier défi à relever pour réaliser l'analyse d'images IRM du cerveau consiste à extraire certaines structures d'intérêt tout en minimisant les erreurs commises en termes de faux positifs (détections erronées) et faux négatifs (omissions erronées).

Les structures cérébrales les plus couramment étudiées sont différenciables en fonction de leur dimensionnalité. La plupart peuvent être considérées comme tridimensionnelles (par exemple, l'hippocampe qui joue un rôle central dans la mémoire) ; d'autres sont de nature bidimensionnelle (par exemple, le cortex, qui forme une surface épaisse de quelques millimètres enveloppant les hémisphères cérébraux) ; certaines peuvent quant à elle être considérées comme des structures unidimensionnelles. Ces dernières incluent par exemple les vaisseaux sanguins et les réseaux fibreux.

Les images IRM permettant une bonne visualisation de nombreuses structures cérébrales, les algorithmes de segmentation reposent généralement sur les intensités de chaque voxel de l'image pour discriminer les régions d'intérêt. Cette information scalaire n'est cependant pas suffisante et la segmentation demeure un problème ouvert compte tenu de la variabilité des formes à étudier et de la qualité des images (bruit, contraste, hétérogénéité des intensités et résolution). Il est alors parfois nécessaire d'introduire des informations a priori pour guider l'algorithme de segmentation vers une solution satisfaisante. On peut ainsi ajouter des contraintes d'apparences (via des modèles sur les intensités des structures à extraire), des contraintes de formes et des contraintes spatiales (à l'aide d'un atlas par exemple). Actuellement, de nombreux travaux s'orientent vers l'utilisation de plusieurs atlas (ou images contourées manuellement), qui sont déformés vers l'image à segmenter simultanément à l'aide d'algorithmes de recalage non linéaire. Il suffit alors de fusionner les connaissances provenant de chaque atlas pour obtenir une carte de segmentation de l'image d'intérêt.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la segmentation d'images anténatales et d'images de sujets adultes sains ou atteints de scléroses en plaques. Nous avons également étudié le problème de tractographie dans les images anténatales, c'est-à-dire l'estimation macroscopique du connectome.



Segmentation

Imagerie anténatale

L'extraction de structures anatomiques à partir des images anténatales reconstruites se différencie de l'étude de cerveaux adultes par la résolution de l'image ainsi que par les variations d'intensité au sein d'une même « structure » (telle que la substance blanche myélinisée ou non). Nous avons exploré deux approches: l'une fondée sur l'utilisation d'atlas et l'autre incorporant des contraintes topologiques.

À partir des images IRM reconstruites, il est désormais possible d'étudier en 3D la morphologie du cerveau fœtal. Plus précisément, la segmentation et l'analyse quantitative des principales structures cérébrales sont une étape nécessaire pour la modélisation du processus normal du développement du cerveau in utero ainsi que pour l'établissement de marqueurs permettant la détection d'anomalies. Pour cela, il est impératif de développer des méthodes automatiques de segmentation dédiées, prenant en compte les spécificités des images IRM anatomiques fœtales telles que les changements importants d'apparence au cours du temps ou la variabilité de la complexité des formes géométriques. Dans nos travaux, nous avons étudié deux types d'approches de segmentation.

La première approche étudiée repose sur une modélisation probabiliste des intensités des structures à segmenter. Dans le contexte de la segmentation d'images IRM, il

est commun de modéliser l'intensité de chaque classe par une loi gaussienne et d'estimer les paramètres à l'aide de l'algorithme espérance-maximisation. Cependant, ce type de modélisation est trop simpliste et ne permet l'obtention de résultats satisfaisants.

Une telle approche suppose en effet que les différentes structures cérébrales soient clairement identifiables dans l'espace des intensités. Ce n'est cependant pas le cas dans les images anatomiques cérébrales car plusieurs tissus distincts peuvent avoir la même apparence. De plus, ce type d'approche reposant uniquement sur l'intensité peut conduire à des résultats anatomiquement incohérents. Une solution communément utilisée consiste à introduire des informations anatomiques a priori via un atlas statistique personnalisé (préalablement recalé sur l'image à segmenter) contenant la distribution spatiale de chaque structure d'intérêt.

Principales publications associées

- P.A. Habas, K. Kim, F. Rousseau, O.A. Glenn, A.J. Barkovich, and C. Studholme, «Atlas-based segmentation of developing tissues in the human brain with quantitative validation in young fetuses », *Human Brain Mapping*, vol. 31, n° 9, p. 1348–1358, 2010.
- B. Caldaïrou, N. Passat, P. Habas, C. Studholme, M. Koob, J.-L. Dietemann, F. Rousseau, «Segmentation of the cortex in fetal MRI using a topological model », *ISBI - International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro*, p. 2045–2048, États-Unis, IEEE, 2011.

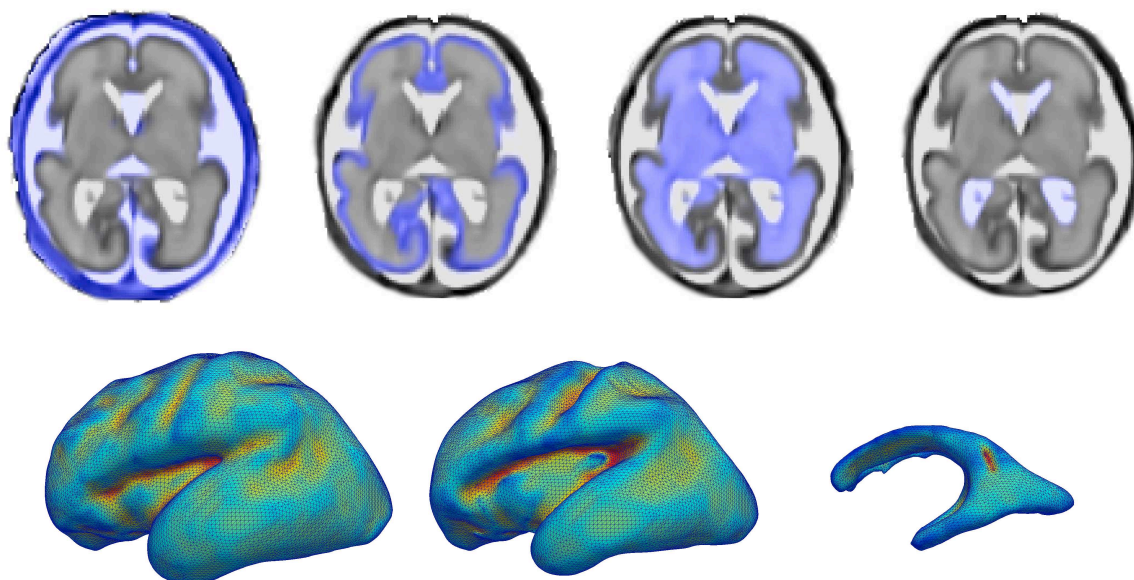


Illustration de segmentation utilisant un atlas statistique personnalisé: cartes de probabilité estimées superposées sur l'image 3D reconstruite et maillages associés (surface corticale, interface substance blanche / cortex, ventricules).

Malgré l'utilisation d'un atlas statistique, de par la présence de bruit et d'artefacts en intensité, les cartes de segmentation obtenues peuvent ne pas être satisfaisantes et contenir des structures anatomiquement incohérentes. Afin de supprimer ce type de configuration, un modèle de champ aléatoire de Markov est utilisé pour ajouter des informations a priori sur les configurations locales de voisinage. De plus, le biais en intensité supposé multiplicatif est modélisé par une combinaison linéaire de fonctions polynomiales. Les images corrigées sont utilisées lors de l'estimation des paramètres du mélange de lois gaussiennes.

Cette première approche a permis d'obtenir des résultats satisfaisants pour la segmentation d'images cérébrales de fœtus de moins de 30 semaines d'aménorrhée. Cependant, il est apparu que cette approche n'était pas suffisamment robuste lorsque les variations de forme et d'intensité devenaient plus importantes (notamment pour les images acquises dans l'intervalle de 30 à 40 semaines d'aménorrhée).

Pour résoudre ce problème, nous avons étudié une deuxième approche visant notamment à s'abstraire de l'utilisation d'un atlas statistique, reposant sur un modèle topologique (géométriquement simple) évoluant sous contraintes. Le principe est d'utiliser un modèle évoluant sur la base de l'intensité des structures, mais interdisant certaines transformations par le biais de contraintes topologiques.

Le recours à des transformations à base de points simples⁶ (souvent employé afin de conserver les propriétés topologiques des objets à segmenter) s'est avéré trop rigide pour garantir une convergence du processus. Le modèle de segmentation proposé repose ainsi sur un ensemble d'objets imbriqués pour lesquels seules les contraintes de connexité sont préservées. L'algorithme se décompose en deux étapes pour lesquelles un modèle topologique en couches successives est utilisé : (1) une classification du volume intracrânien en trois classes (liquide céphalo-rachidien périphérique, matières grise et blanche, liquide céphalo-rachidien interne), et (2) une seconde classification autour de la zone corticale, en trois classes plus fines (liquide céphalo-rachidien périphérique, cortex, substance blanche). Cette approche hiérarchique s'est révélée plus robuste pour la segmentation du cortex que l'approche utilisant un atlas spatial statistique.

Ces deux approches ont été analysées dans le cadre d'étude sur le développement normal du cerveau fœtal. De par la création d'un atlas statistique ou la mise en place d'un modèle topologique, elles induisent des relations spatiales fortes a priori entre les structures cérébrales à segmenter. Ainsi, une des perspectives de ces travaux concerne la relaxation de telles contraintes pour permettre le développement d'algorithmes dirigés par les données suffisamment robustes pour analyser des images de cerveaux pathologiques pouvant présenter de fortes variations (de forme et d'intensité).

Bibliographie

- W.M. Wells, W.E.L. Grimson, R. Kikinis, F.A. Jolesz, «Adaptive segmentation of MRI data », IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 15, n° 4, p. 429-442, 1996.
- P.-L. Bazin, D.L. Pham, «Topology-preserving tissue classification of magnetic resonance brain images », IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 26, n° 4, p. 487-496, 2007.

⁶ Un point simple est un point d'un objet dont le retrait ne modifie pas la topologie de l'objet.

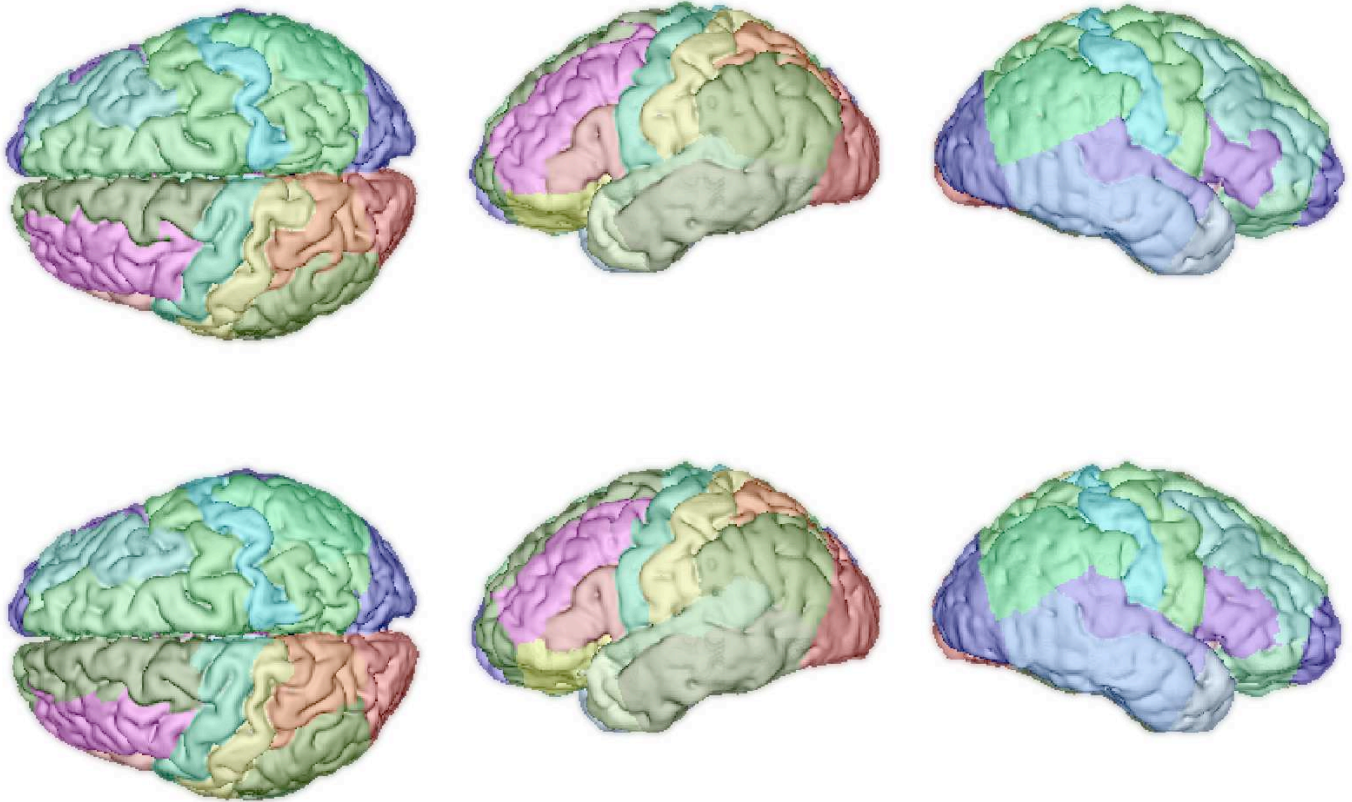


Illustration de parcellisation du cortex (1^{er} ligne: vérité terrain, 2^e ligne: résultat obtenu par propagation de labels).

Segmentation

Imagerie chez l'adulte

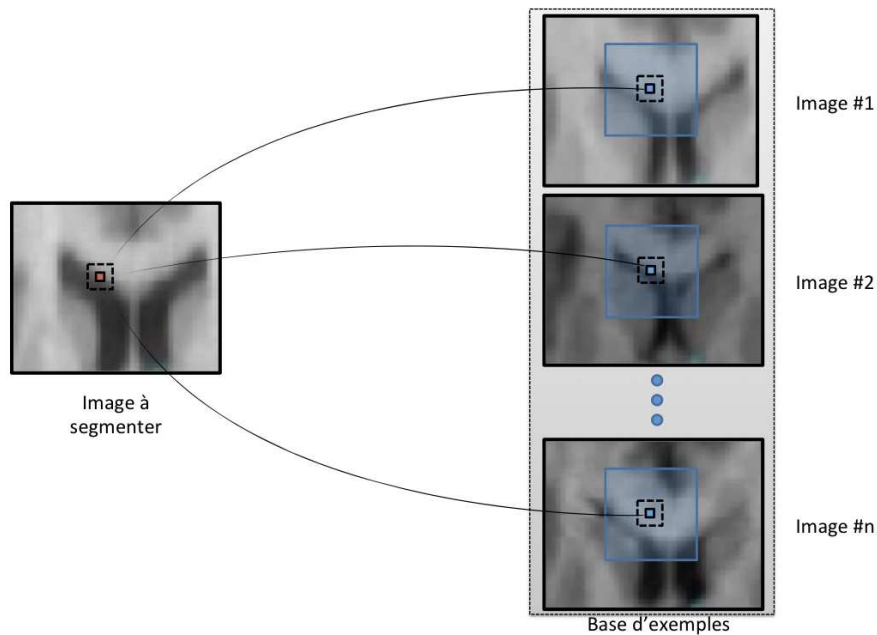
L'extraction de structures anatomiques d'intérêt dans les images IRM chez l'adulte peut se faire soit en modélisant l'apparence et les formes de ces structures, soit par des approches d'apprentissage (dites de transport d'atlas). Nous nous sommes intéressés dans cette partie à introduire la formulation non locale dans ces deux types d'approches, i.e. dans un cadre de classification classique ainsi que pour de la propagation de labels en utilisant l'hypothèse fondamentale de redondance non locale afin d'éviter l'étape de recalage déformable.

L'extraction automatique de structures d'intérêt dans des images IRM est une étape cruciale pour les études en neurosciences. Les deux grandes approches pour relever ce défi sont : 1) les approches guidées par les données reposant sur une modélisation des structures en terme d'apparence et de forme, 2) les approches par apprentissage utilisant des cartes de segmentation propagées vers l'image courante. La combinaison de ces approches peut être réalisée en trouvant le bon équilibre entre l'attache aux données et les informations de la base d'apprentissage. Dans ce cas, les informations propagées servent souvent d'a priori pour restreindre l'espace des solutions des méthodes par modélisation.

Dans la première grande famille d'approches, il est nécessaire de faire des hypothèses sur l'apparence ou la forme des structures à segmenter. Dans le cas classique d'une segmentation de l'image en trois classes (liquide céphalo-rachidien, substance blanche et substance grise), une des hypothèses communément utilisée consiste ainsi à considérer un mélange de gaussiennes (i.e. l'apparence de chaque « structure » est modélisée par une distribution gaussienne). Implicitement, apparaît dans ce cas une hypothèse de stationnarité de l'apparence de chaque structure. Afin de rendre cette approche robuste au biais en intensité provoqué par les hétérogénéités de champ, il est nécessaire d'assouplir ce modèle pour prendre en compte

Principales publications associées

- B. Caldirou, N. Passat, P. Habas, C. Studholme, F. Rousseau, «A non-local fuzzy segmentation method : Application to brain MRI », *Pattern Recognition*, vol. 44, n° 9, p. 1916- 1927, 2011.
- F. Rousseau, P. Habas, C. Studholme, «A supervised patch-based approach for human brain labeling », *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 30, n° 10, p. 1852- 1862, 2011.



Principe de la segmentation non locale à partir de multiples exemples. Pour chaque voxel de l'image à segmenter, on recherche dans un voisinage restreint des patches similaires en intensité dans la base d'exemples. La carte de segmentation finale est obtenue par agrégation des exemples retenus.

de possibles variations locales au sein de chaque structure d'intérêt. C'est dans le cadre d'une approche par moyennes floues que nous avons introduit un modèle non local non stationnaire : les centroïdes globaux sont remplacés par des centroïdes locaux et le terme de régularisation inclus un critère de similarité non locale calculé à partir des distances entre patches. Les expériences menées sur les images Brainweb et IBSR ont permis de montrer l'intérêt de cette formulation non locale de l'algorithme des moyennes floues.

Notre deuxième contribution en segmentation d'images IRM chez l'adulte a consisté au développement d'une méthode supervisée de propagation de labels reposant sur l'hypothèse de redondance non locale dans les images. La plupart des approches de propagation de labels reposent sur l'utilisation d'un algorithme de recalage déformable afin de mettre en correspondance les images de la base d'exemples avec l'image à segmenter. Un des inconvénients de ces méthodes est l'introduction implicite de l'hypothèse qu'il existe une bijection entre l'image à segmenter et chaque image de la base d'apprentissage. De plus, il est important de noter que même si de nombreux outils de recalage sont actuellement disponibles à la communauté, cette étape demeure délicate à mettre en œuvre et requiert un temps de calcul important.

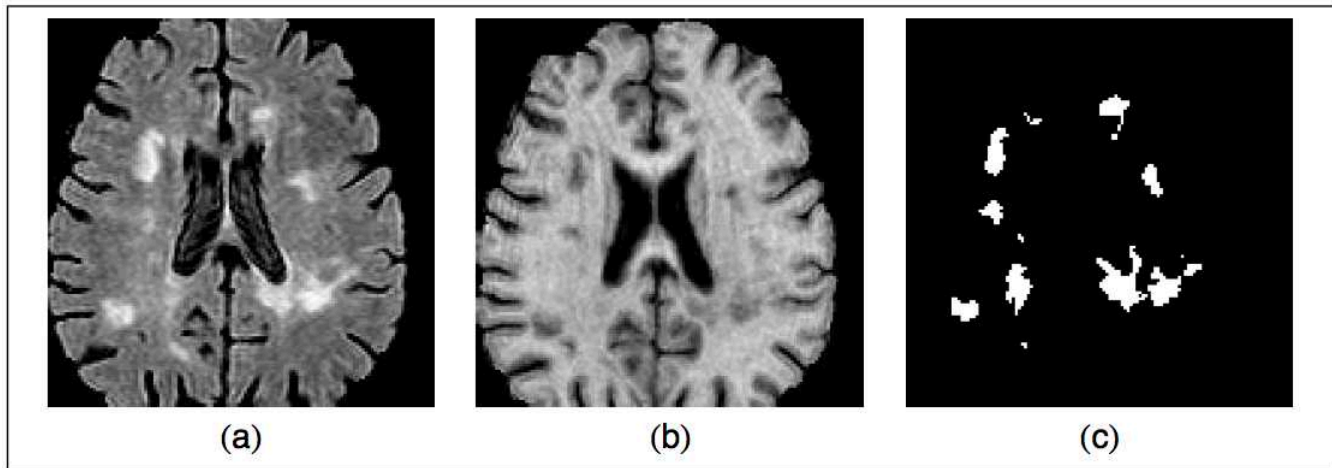
L'idée sous jacente de l'approche de propagation non locale de labels proposée est de contourner l'étape de recalage déformable en exploitant la redondance non locale d'information contenue au niveau des patches. Ceci peut être interprété comme une méthode floue d'appariement local des patches (*block matching*), relaxant ainsi l'hypothèse de l'existence d'une bijection entre les images anatomiques. On fait implicitement une hypothèse d'isométrie locale entre l'espace des intensités et de celui des labels. La carte de segmentation est finalement estimée en calculant une moyenne pondérée d'exemples de la base d'apprentissage.

Cette approche s'est révélée très efficace pour la segmentation du cerveau en de multiples structures⁷. Il est intéressant de noter que l'agrégation des estimations (rendue possible par le recouvrement des patches) joue un rôle de régularisation sur la solution obtenue. Cependant, le gain en flexibilité obtenu sur l'appariement des images (reposant uniquement sur un critère de similarité des intensités) conduit à un relâchement sur une propriété parfois désirée, *i.e.* la conservation de la topologie des structures à segmenter. Dans certains cas applicatifs (comme la parcellisation du cortex), il convient ainsi de conserver les informations portées par les champs denses de déformation afin d'obtenir des résultats satisfaisants.

Bibliographie

- B. Scherrer, F. Forbes, C. Garbay, M. Dojat, «Distributed local MRF models for tissue and structure brain segmentation », IEEE Transactions on Medical Imaging vol. 28, n° 8, p. 1278–1295, 2009.
- M. I. Miller, G. E. Christensen, Y. Amit, and U. Grenander, «Mathematical textbook of deformable neuroanatomies », in Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 90, n° 24, p. 11944–11948, 1993.

⁷ Les images IRM de la base IBSR sont segmentées en 32 structures telles que la substance blanche et la substance grise du cerveau, les noyaux gris centraux, l'hippocampe, le cervelet, les ventricules, etc.



Segmentation de lésions de sclérose en plaques (a : image FLAIR, b : image pondérée en T1, c : estimation des lésions).

Segmentation

Imagerie de pathologie (sclérose en plaques)

L'analyse des images IRM de patients atteints de sclérose en plaques demeure un problème difficile. Les critères de diagnostic reposant sur le contenu des images IRM concernent principalement la dissémination des lésions dans l'espace et le temps. Il y a donc un besoin clair de méthodes d'aide au diagnostic automatiques. Nous avons exploré dans ce contexte une méthode de segmentation non supervisée « basée région » assimilant les lésions de sclérose en plaques à des points aberrants des distributions d'intensité des tissus cérébraux.

La sclérose en plaques est une maladie chronique affectant l'ensemble du système nerveux central et dont les multiples manifestations cliniques sont liées à une démyélinisation des fibres nerveuses. L'IRM est une modalité de choix pour la visualisation des lésions. L'utilisation conjointe de plusieurs séquences (pondération en T1 et T2, FLAIR, utilisation de Gadolinium comme agent de contraste) permet une meilleure caractérisation des différents types de lésions et ainsi qu'un meilleur suivi des patients. Cette approche « multi-modale » est un des principes sur lequel reposent des critères de diagnostic de la pathologie, dont la dissémination des lésions dans l'espace (i.e. zones du système nerveux central) et le temps joue un rôle prépondérant.

La segmentation automatique de lésions dans les images IRM apparaît alors comme un point clef pour l'aide au diagnostic de la sclérose en plaques. Cependant, cette étape demeure un véritable défi pour la communauté par la variabilité du contraste des contours des lésions ou des variations d'apparence de ces dernières en fonction de leur nature (inflammation, démyélinisation, œdème, dé-

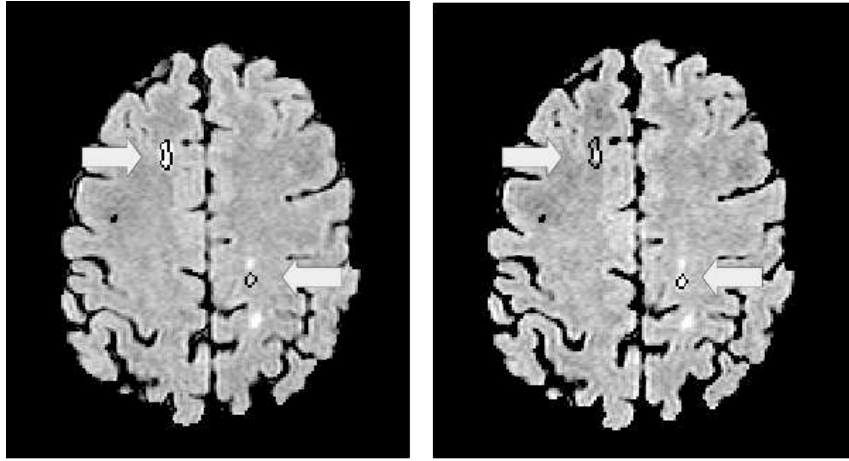
gradation de la barrière hémato-encéphalique, perte axonale etc.).

La variabilité liée aux lésions (apparence et localisation spatiale) tend à écarter l'usage de méthodes supervisées pour la segmentation des images. La segmentation des lésions de sclérose en plaques est ainsi généralement effectuée à l'aide d'une modélisation statistique des intensités des images à l'échelle du voxel. L'intensité des structures cérébrales y est modélisée par un mélange de gaussiennes. Les lésions sont alors considérées comme des points aberrants de cette distribution. Malgré l'utilisation de techniques de réduction de bruit, de régularisation locale de la solution ou l'ajout d'a priori via des atlas, le problème fondamental demeure le choix du seuil de décision.

Les méthodes par analyse de région d'intérêt se sont révélées particulièrement robustes dans ce type de configuration. Il est important de noter que les critères diagnostiques ne considèrent que le nombre de lésions et non leur volume (i.e. la charge lésionnelle). Ainsi, la délimitation

Principales publications associées

- F. Rousseau, S. Faisan, F. Heitz, J.-P. Armspach, Y. Chevalier, F. Blanc, J. de Seze, L. Rumbach, «An a contrario approach for change detection in 3D multimodal images : application to multiple sclerosis in MRI », International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, p. 2069–2072, 2007.
- F. Rousseau, F. Blanc, J. De Seze, L. Rumbach, J.-P. Armspach, «An a contrario approach for outliers segmentation : application to multiple sclerosis in MRI », ISBI - International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro, IEEE, p. 9-12, 2008.



Détection de changements lésionnels (indiqués par les flèches) entre deux examens consécutifs.

précise des lésions n'est pas un critère fondamental dans la mise en place des algorithmes d'analyse de ce type de données. Dans ce contexte, nous nous sommes donc intéressés au développement d'une méthode « multi-modale » de segmentation par région, non supervisée, pour laquelle le seuil de décision est défini par des p-valeurs. Les paramètres du mélange de gaussiennes pour trois régions (substance blanche, substance grise, liquide céphalo-rachidien) sont estimés par l'algorithme espérance-maximisation (en incluant un terme de régularisation locale) à partir d'un ensemble d'images IRM du même patient (FLAIR, T1 et T2 par exemple).

Ensuite, l'algorithme non-paramétrique du *mean-shift* appliqué conjointement sur l'ensemble des images IRM permet d'obtenir un ensemble de régions candidates. La méthodologie *a contrario* est alors utilisée afin de détecter les lésions de sclérose en plaques. Le principe du modèle *a contrario* est de définir les points aberrants de la scène (ici les lésions) comme des événements de très faible probabilité d'occurrence. Il s'agit donc d'une approche par test d'hypothèse nécessitant la définition de l'hypothèse nulle ainsi qu'une mesure d'adéquation des données au modèle *a contrario* (correspondant à H_0). L'idée directrice est de considérer l'évènement $E(k,n,s)$ suivant : « au moins k points de la région de taille n ont une mesure d'observation supérieure à un seuil s ». L'intérêt d'une telle approche réside dans la possibilité d'interpréter les résultats de façon statistique, les seuils pouvant être fixés à l'aide de p-valeurs. La distance de Mahalanobis a été employée afin de mesurer l'adéquation de l'intensité des voxels avec le modèle de l'hypothèse nulle (i.e. le mélange de gaussiennes).

L'évaluation de la méthode sur les données simulées de la base Brainweb a montré des résultats intéressants concernant les fausses alarmes (environ 1%). En revanche,

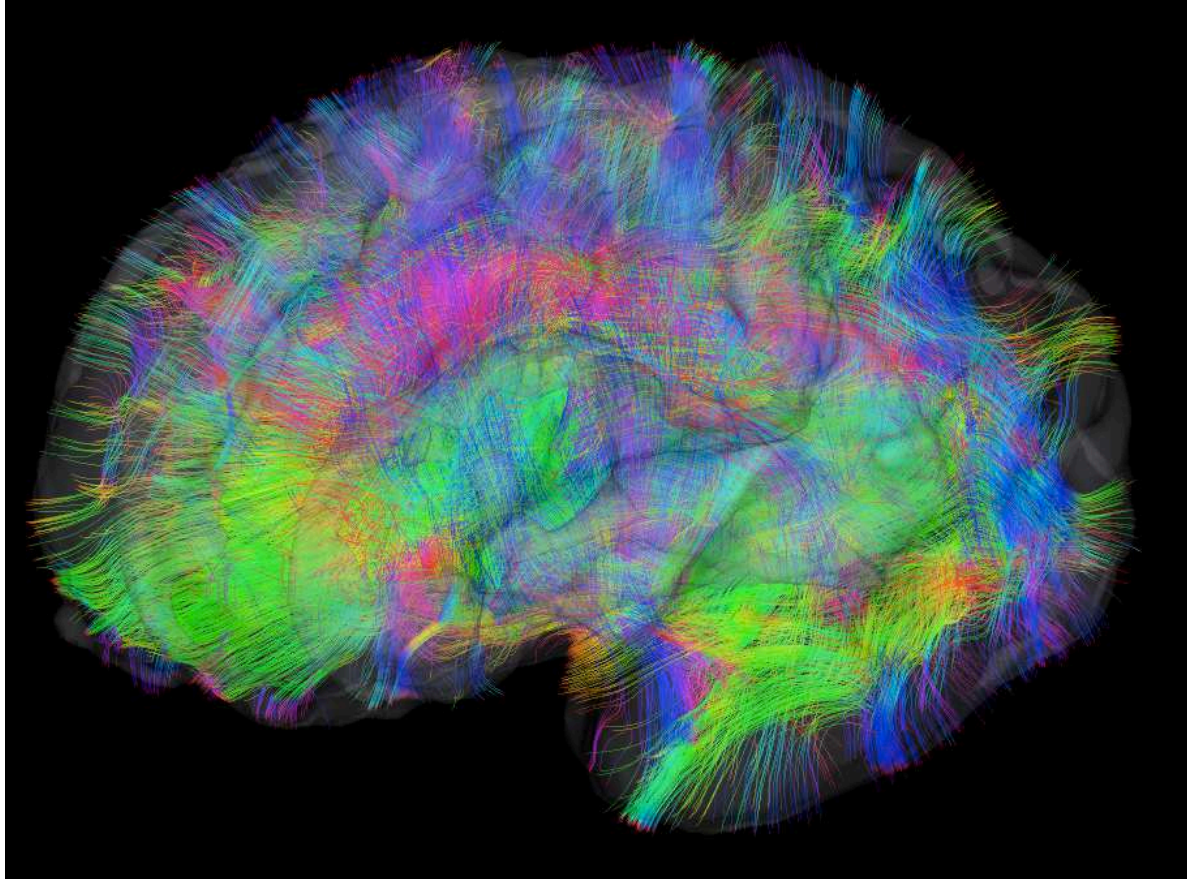
8% des lésions n'ont pas été détectées. Ceci peut s'expliquer par le fait que seul le risque de première espèce (i.e. le nombre de fausses alarmes) est considéré dans la formulation *a contrario*. De plus, le nombre de non-détections est vraisemblablement dû à l'utilisation de la règle conservatrice de Bonferroni pour corriger l'effet des comparaisons multiples lors du seuillage *a contrario* (cependant, nous avons pu observer que l'utilisation du contrôle plus souple de type *false discovery rate* (FDR) ne modifiait pas les résultats de façon significative).

Un deuxième critère important pour le diagnostic de la pathologie concerne la dissémination temporelle des lésions. Dans ce cas, il s'agit de détecter dans les images IRM les changements entre deux examens. Les observations utilisées en chaque voxel (reflétant un changement dans les images) étaient le rapport de vraisemblance généralisé ainsi que le jacobien des déformations non rigides estimées entre les deux examens. Dans cette application, en employant toujours une approche par région, nous sommes intéressés à la fusion des p-valeurs (à partir d'opérateurs ET et OU), à l'influence de la carte des régions (cubiques ou estimées par *mean-shift*) et au contrôle du seuil de décision (règle de Bonferroni, FDR et méthode de permutations).

Les expériences menées sur une base d'images cliniques ont montré que les meilleurs résultats étaient obtenus en considérant toutes les observations possibles (i.e. intensités et champs de déformation), des régions candidates estimées par la méthode du *mean-shift* et des seuils de détection calculés par permutations. Il est cependant important de remarquer que l'évaluation d'algorithmes de segmentation (spatiale ou temporelle) de lésions est délicate et qu'il n'existe pas de grandes bases d'images ouvertes dédiées à cette problématique.

Bibliographie

- C.H. Polman et coll. «Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald criteria », *Annals of Neurology*, vol. 58, n° 6, p. 840-846, 2005.
- D. Garcia-Lorenzo, S. Francis, S. Narayanan, D.L. Arnold, D.L. Collins, «Review of automatic segmentation methods of multiple sclerosis white matter lesions on conventional magnetic resonance imaging », *Medical Image Analysis*, vol. 17, n° 1, p. 1-18, 2013.
- A. Desolneux, L. Moisan, J.-M. Morel. «A grouping principle and four applications », *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 25, n° 4, p. 508-513, 2003.



Tractographie complète d'un cerveau fœtal à partir d'images IRM de diffusion.

Tractographie

L'IRM de diffusion permet de mesurer des propriétés de diffusion de molécules d'eau dans le cerveau. Cette technique d'imagerie a ouvert de nouvelles perspectives sur l'étude du cerveau et notamment au travers de la visualisation macroscopique du connectome estimé à l'aide d'algorithmes de tractographie. Le principe de la tractographie repose sur le fait que la diffusion de l'eau est partiellement contrainte par le réseau des fibres nerveuses. Ainsi, les directions principales en chaque voxel permettent une estimation des faisceaux de fibres de la substance blanche.

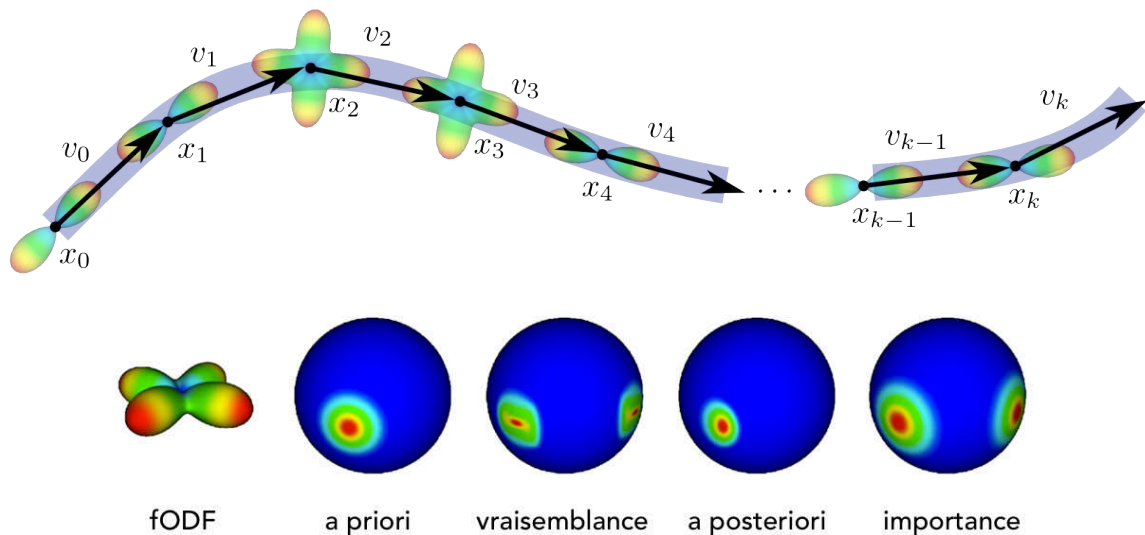
L'IRM de diffusion est une technique d'imagerie permettant la visualisation de la diffusion des molécules d'eau *in vivo*. Le mouvement de ces molécules n'est pas isotrope car contraint par les structures des tissus cérébraux. La mesure de la diffusion de l'eau permet ainsi indirectement d'obtenir des informations sur la structure du cerveau, et notamment sur la géométrie des fibres nerveuses formant, en partie, la substance blanche. Les données acquises correspondent à une séquence d'images 3D pondérées en diffusion, pour lesquelles les directions de diffusion observées ainsi que les paramètres liés au temps de diffusion peuvent varier. Il est alors possible d'estimer en chaque voxel un propagateur de diffusion (c'est-à-dire la propagation moyenne d'un ensemble de particules) à partir duquel

on peut déduire par exemple la fonction de distribution des orientations de diffusion.

Le modèle de diffusion le plus communément utilisé, notamment en routine clinique, est le tenseur de diffusion à partir duquel on peut extraire des informations facilement interprétables comme le coefficient de diffusion apparent ou l'anisotropie fractionnelle. Cependant, sa simplicité ne permet pas de rendre compte de géométries complexes telles que des croisements de fibres par exemple. Ces croisements interviennent pourtant dans environ 2/3 des voxels correspondant à la substance blanche. Pour pallier ce problème, de nombreux modèles de diffusion ont été proposés dans la littérature ces dernières années :

Principale publication associée

- J. Pontabry, F. Rousseau, E. Oubel, C. Studholme, M. Koob, J.-L. Dietemann, «Probabilistic tractography using q-ball imaging and particle filtering : application to adult and in-utero fetal brain studies », *Medical Image Analysis*, vol. 17, n° 3, p. 297–310, 2013.



Illustrations du principe de tractographie par suivi local (première ligne) et des densités utilisées lors du filtrage particulaire pour l'estimation des faisceaux de fibres de la substance blanche (deuxième ligne).

modèle multi-tensoriel, modèle *Q-ball*, tenseurs d'ordre supérieur, etc. Ces modèles permettent de retrouver des croisements de fibres lorsque l'angle entre les fibres est supérieur à 30 degrés.

À partir des modèles de diffusion estimés en chaque voxel de l'image, il est possible d'estimer, à une échelle macroscopique, les principaux faisceaux de la substance blanche par des algorithmes de tractographie. Le principe généralement utilisé pour estimer ces faisceaux de fibres consiste à partir d'un point germe à appliquer une méthode locale de suivi. Cette approche permet l'estimation rapide (mais peu robuste) d'un tractogramme (ensemble des fibres estimées). Des méthodes probabilistes ont été proposées par la suite afin d'obtenir une meilleure robustesse de l'estimation du tractogramme (notamment vis à vis du bruit dans les données et des croisements de fibres) au détriment de la rapidité de l'algorithme. Enfin, une troisième approche consiste à estimer le tractogramme de façon globale dans l'image, par une approche de type « problèmes inverses ». Ces algorithmes de tractographie globale permettent une meilleure estimation des fibres ainsi qu'une plus grande robustesse au niveau des croisements des faisceaux, avec comme inconvénient un temps de calcul possiblement prohibitif.

Dans nos travaux, nous nous sommes intéressés au développement d'une approche probabiliste utilisant un modèle analytique de diffusion de type *Q-ball* proposé par Maxime Descoteaux *et coll.* afin de fournir des estimations robustes de tractogrammes, mais également des cartes d'incertitudes (probabilité a posteriori) avec un temps de calcul raisonnable. Le problème de tractographie se tra-

duit dans le cadre du filtrage particulaire par l'estimation de la distribution de l'état du système (paramètres de la fibre) à l'instant courant connaissant l'ensemble des observations passées et présentes.

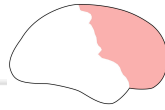
Cette méthode est semi-locale dans le sens où le déplacement de chaque particule est échantillonné localement (hypothèse markovienne) mais l'estimation finale (au sens du maximum a posteriori) prend en compte l'ensemble du nuage de particules. En particulier, nous avons étendu les travaux de Fan Zhang *et coll.* afin de prendre en compte la richesse des modèles de diffusion multi-directionnels. Les densités d'importance et de vraisemblance ont été ainsi définies respectivement par un mélange de lois de von Mises Fisher et par un produit de lois gaussiennes reflétant l'écart entre les observations et le modèle courant. L'intérêt de cette approche est de pouvoir fournir à la fois un ensemble de faisceaux de fibres mais également des cartes d'incertitude associées. Validé sur le fantôme de la *Fiber Cup*, l'algorithme ainsi développé a permis l'obtention de tractogramme complet à partir des images de diffusion foetales.

Alors que l'IRM de diffusion apparaît comme un outil majeur pour la compréhension de la connectivité cérébrale in vivo, l'étude de tractogramme estimé nécessite de nombreux traitements afin d'en extraire l'ensemble des informations contenues (on peut citer par exemple les problèmes de regroupement automatique des fibres, de modélisation morphométrique, de création de représentation compacte, d'analyse de graphes des connections, etc.).

Bibliographie

- M. Lazar, « Mapping brain anatomical connectivity using white matter tractography », *NMR in Biomedicine*, vol. 23, p. 821-835, 2010.
- M. Descoteaux, R. Deriche, T.R. Knösche, A. Anwander, « Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions », *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 28, n° 2, p. 269-286, 2009.
- F. Zhang, E.R. Hancock, C. Goodlett, G. Gerig, « Probabilistic white matter tracking using particle filtering and von Mises-Fisher sampling », *Medical Image Analysis*, vol. 13, n° 1, p. 5-18, 2009.

Analyse temporelle

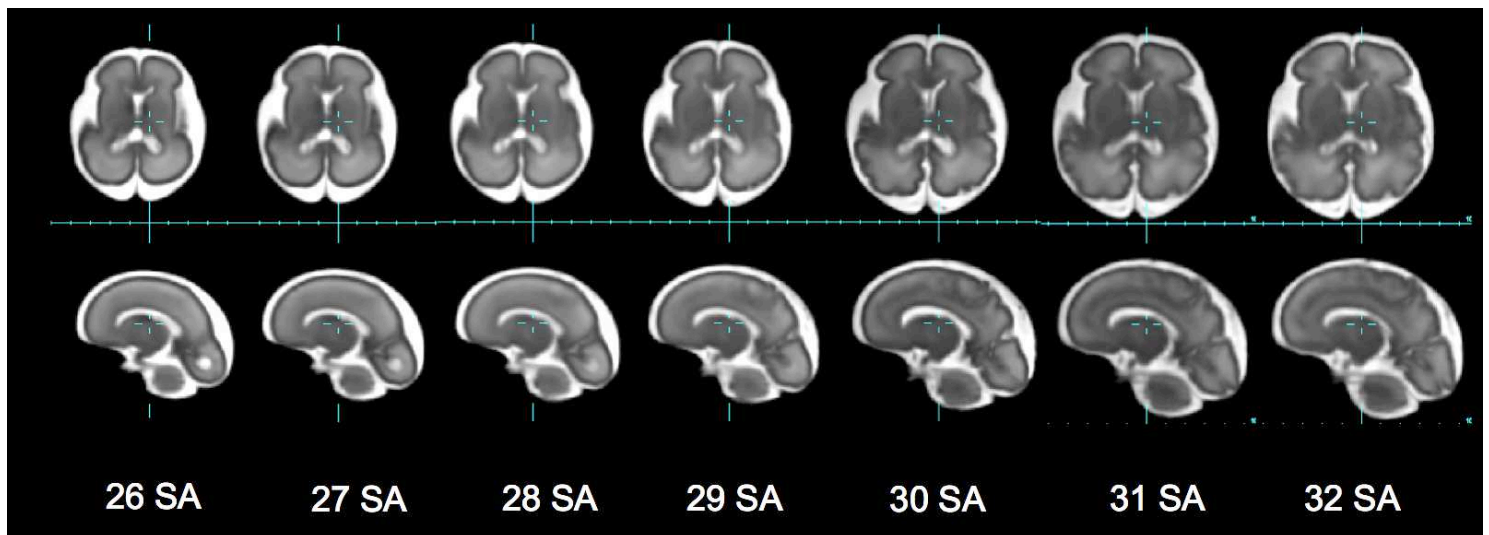


L'IRM fournit une visualisation précise du cerveau *in vivo*, qui a permis de nombreux progrès concernant la compréhension du fonctionnement de cet organe, mais également pour le diagnostic et le pronostic de pathologies. Les travaux de cartographie du cerveau à partir des images IRM se sont cependant très majoritairement focalisés sur le cas du cerveau adulte, et ce sans prendre en compte la dimension temporelle. Le cerveau (au niveau structurel et fonctionnel) évoluant au cours de la vie, il apparaît important de l'étudier pleinement en quatre dimensions (les trois dimensions spatiales et la dimension temporelle).

Le développement d'un modèle temporel (pathologique ou non) du cerveau peut s'effectuer au niveau du voxel ou au niveau d'une région d'intérêt. Dans les deux cas, l'objectif est d'estimer un modèle (paramétrique ou non) temporel qui pourra être utilisé pour caractériser l'évolution d'un nouveau sujet (à l'instar des courbes de taille et de poids du carnet de santé des enfants pour suivre leur croissance). Concernant l'étude de la structure du cerveau, on parle de morphométrie cérébrale. Ce champ de recherche se concentre sur l'analyse de la géométrie du cerveau et de ses modifications au cours du développement, du vieillissement, de l'apprentissage, de l'évolution ou dues à une pathologie. Afin d'étudier ces modifications temporelles (intra ou inter-sujets), l'approche généralement adoptée repose sur une étape de mise en correspondance des structures d'intérêt. Cette dernière est particulièrement importante car elle permet par exemple, la quantification de changements longitudinaux intra-sujet (dans le cas de l'atrophie cérébrale notamment), ou la caractérisation de la variabilité anatomique d'un ensemble de sujets. Les difficultés associées au recalage mettent également en exergue la qualité nécessaire des étapes de traitement précédentes (reconstruction et segmentation).

A l'opposé des études portant sur des pathologies particulières (ou plus généralement sur la dégénérescence du cerveau), de nombreux travaux s'intéressent maintenant au développement du cerveau, du stade fœtal jusqu'à l'adolescence. Les techniques de morphométrie permettent la caractérisation du développement cérébral, en étudiant par exemple le plissement du cortex *in utero*.

Dans cette partie sont décrits nos travaux portant sur la création d'atlas temporels en imagerie anténatale ainsi que les études en morphométrie cérébrale qui en découlent. Nous nous sommes également intéressés à l'estimation de l'atrophie cérébrale (et son incertitude associée) chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.



Atlas temporel fœtal obtenu par une approche non-paramétrique à partir d'images IRM anatomiques.

Création d'atlas temporels

Une des pierres angulaires des techniques de morphométrie est le choix du repère spatial utilisé pour la comparaison des formes. L'atlas de Talairach en est un exemple célèbre pour la cartographie du cerveau chez l'adulte. Concernant la morphométrie anténatale, il est nécessaire d'inclure la dimension temporelle (c'est-à-dire l'âge des sujets) lors de la création d'un repère commun.

Un des défis de l'analyse automatique d'images IRM fœtales concerne les changements rapides intervenant sur cette courte période d'observation. Cela inclut des modifications de taille et de forme liées à la croissance du cerveau, ainsi que des modifications d'apparence (intensité de la substance blanche et de la substance grise, disparition de la matrice germinale par exemple) liées au processus de maturation cérébrale.

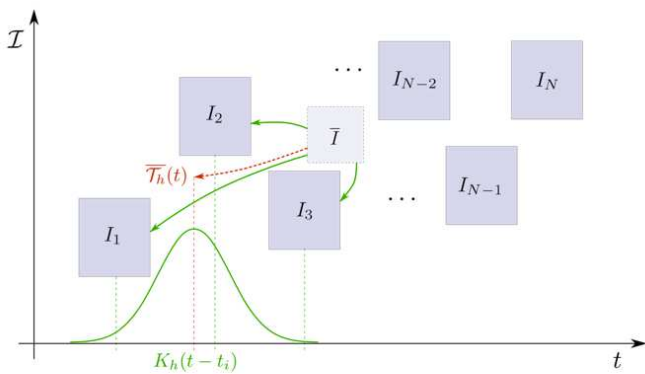
De nombreuses études sur des données pédiatriques et adultes ont d'ors et déjà démontré l'intérêt d'atlas personnalisés (dépendent de l'âge notamment) afin d'améliorer de façon significative la qualité des résultats obtenus en fin de la chaîne de traitements. Afin de prendre en compte l'âge du sujet dans la chaîne de traitements, il est ainsi possible d'envisager la création d'un atlas spécifique en regroupant des données correspondant au même âge gestationnel et de créer un atlas statique. Cependant, de part la rareté des images fœtales, nous nous sommes intéressés au développement d'atlas temporels (également appelés atlas longitudinaux) incluant une modélisation spatio-temporelle des changements de forme et d'apparence.

Dans le contexte de la création d'atlas temporels, il apparaît que l'acquisition longitudinale de données fœtales est difficilement envisageable. Il s'agit alors d'estimer un atlas temporel à partir d'un ensemble de données hétérogènes issues de différents sujets, acquises à des âges différents. Pour se faire, toutes les images sont transformées vers un espace de référence commun dans lequel un modèle temporel est estimé localement.

Afin de relier de façon précise l'ensemble des anatomies correspondant à différents âges gestationnels, il est nécessaire de mettre en place des transformations robustes aux changements d'intensité des structures cérébrales dans les images mais également au contraste parfois faible des données acquises en routine clinique. La mesure de similarité utilisée dans l'algorithme de recalage combine linéairement deux mesures de similarités; l'une liée aux informations brutes provenant des intensités et l'autre associée aux cartes de segmentations (substance grise corticale, substance blanche et matrice germinale (le cas échéant), liquide céphalo-rachidien). Ces dernières sont légèrement « floutées » afin de limiter l'introduction d'artefacts liés à l'utilisation de cartes binaires.

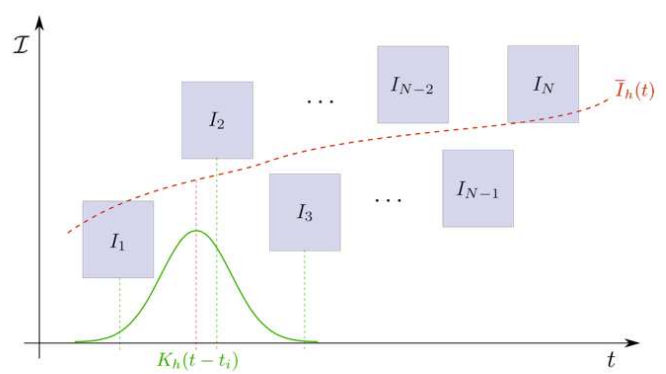
Principales publications associées

- P.A. Habas, K. Kim, J. Corbett-Detig, F. Rousseau, O.A. Glenn, A.J. Barkovich, and C. Studholme, «A spatiotemporal atlas of MR intensity, tissue probability and shape of the fetal brain with application to segmentation », *NeuroImage*, vol. 53, n° 2, p. 460–470 - 2010.
- J. Pontabry, «Construction d'atlas en IRM de diffusion: application à l'étude de la maturation cérébrale », Thèse de doctorat, Université de Strasbourg, 2013.



Régression sur les transformations

$$\bar{\mathcal{T}}(t) = \sum_{i=1}^N w_i(t) \bar{\mathcal{T}} \circ \mathcal{T}_i^{-1}$$



Régression sur les intensités

$$\bar{I}(t) = \sum_{i=1}^N w_i(t) \bar{\mathcal{T}}(t) \circ \bar{\mathcal{T}} \circ \mathcal{T}_i^{-1}(I_i)$$

Illustration de l'approche non-paramétrique sur les transformations et les images. Chaque image est recalée vers une image moyenne statique puis l'atlas temporel correspond à la moyenne temporelle pondérée de l'ensemble des images.

L'espace de référence est défini comme étant le barycentre de l'ensemble des images, c'est-à-dire que la somme des transformations entre cet espace et chaque image est nulle. Cette contrainte peut être introduite dans l'algorithme de recalage ou bien être satisfaite en utilisant un algorithme itératif dans lequel le biais géométrique d'estimation est corrigé à chaque itération.

Cette étape de recalage permet l'obtention d'un ensemble de transformations pour différents âges gestationnels à partir duquel il convient d'estimer un modèle spatio-temporel continu des formes, des intensités et des cartes de probabilités des tissus cérébraux, capable de représenter l'anatomie du cerveau fœtal pour un âge quelconque. Dans nos travaux, nous avons considéré des modèles locaux (« voxel à voxel ») polynomiaux mais également non-paramétriques. L'approche polynomiale consiste en l'estimation des coefficients pour chaque caractéristique (considérées indépendantes les unes des autres) à partir desquels une image synthétique peut être créée dans l'espace de référence puis déformée suivant l'âge considéré. Cette méthode a été appliquée sur une période d'observation de 20 à 24 semaines et il a été montré qu'une modélisation quadratique était suffisante.

L'approche polynomiale permet la réduction de la dépendance des résultats vis à vis de la variabilité intra-sujets en injectant des connaissances a priori marquées (à travers le choix du modèle paramétrique utilisé). Cependant, pour une durée d'observation plus importante (de 26 à 34 semaines) où les changements de formes sont notamment plus conséquents, il semble plus approprié d'adopter une

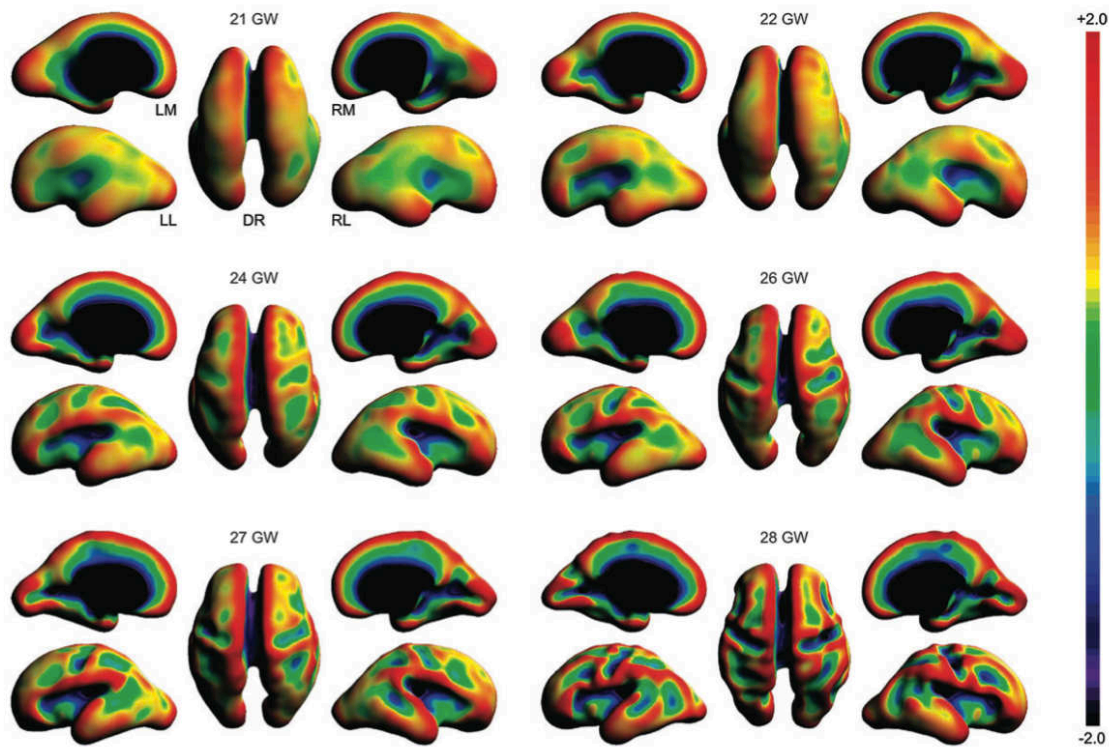
approche non-paramétrique afin de réduire les contraintes imposées sur l'évolution temporelle à estimer. Dans ce cas, l'estimation du modèle continu des transformations et des images se fait par régression (avec un noyau de Nadaraya-Watson).

Comme attendu, l'utilisation d'un atlas temporel personnalisé permet une amélioration de la segmentation automatique des images fœtales. De plus, une validation quantitative a permis de montrer que les motifs capturés par l'atlas temporel correspondaient aux caractéristiques de la population. L'évolution du volume de la substance blanche, de la substance grise corticale, du cervelet et du tronc cérébral de l'atlas temporel est en adéquation (i.e. en terme d'intervalles de confiance) avec l'ensemble des sujets. Cependant, nous avons pu également constater une différence pour des indices de forme au niveau cortical, ce qui tend à montrer que la qualité du recalage (mais également de la segmentation) semble se dégrader pour les âges gestationnels plus importants.

Afin de limiter l'influence de l'étape de recalage vers un espace de référence commun, une des approches qu'il conviendrait d'étudier consiste à effectuer la modélisation temporelle (paramétrique ou non) directement dans l'espace des images. Il convient enfin de noter que l'interprétation des variations de forme et d'apparence estimées est délicate. En effet, une des limites actuelles de cette étude concerne l'utilisation de données transversales (i.e. une image par sujet pour un âge quelconque) qui ne permet pas de différencier l'effet de la variabilité temporelle de celui de la variabilité intra-sujets.

Bibliographie

- A. Guimond, J. Meunier, J.-P. Thirion, «Average brain models : a convergence study ». Computer Vision and Image Understanding, vol. 77, n° 2, p. 192-210, 2000.
- C. Studholme, V.A. Cardenas, «A template free approach to volumetric spatial normalization of brain anatomy ». Pattern Recognition Letter. vol. 25, n° 10, p. 1191-1202, 2004.
- B. Davis, P. Fletcher, E. Bullitt, S. Joshi, «Population shape regression from random design data ». International Journal of Computer Vision, vol. 90, n° 2, p. 255-266, 2010.



Étude de la courbure de la surface corticale en fonction de l'âge gestationnel.

Morphométrie anténatale

Associée à des techniques de post-traitements, l'IRM permet la visualisation 3D des différents tissus du cerveau in utero, mais également l'étude de leur géométrie. Dans le contexte de la morphométrie, nous nous sommes intéressés à l'évolution de la surface corticale, et notamment sa courbure car les sillons sont des marqueurs indirects du développement précoce du cerveau.

L'objectif des études morphométriques consiste à effectuer une analyse de formes afin de comprendre l'évolution d'une espèce, ou de quantifier la relation entre une fonction et une forme. Pour l'étude du cerveau, le but peut être d'identifier et de caractériser les différences structurelles entre populations ou à trouver des corrélations entre la forme extraite et un état clinique. De nombreuses approches pour comprendre l'anatomie cérébrale ont récemment été proposées grâce à l'amélioration de la résolution spatiales des données ainsi qu'au développement de nouvelles techniques de traitements d'images.

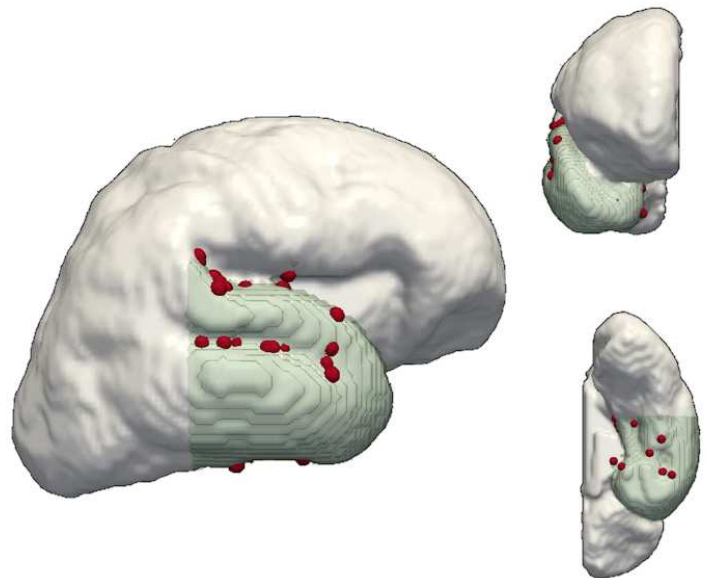
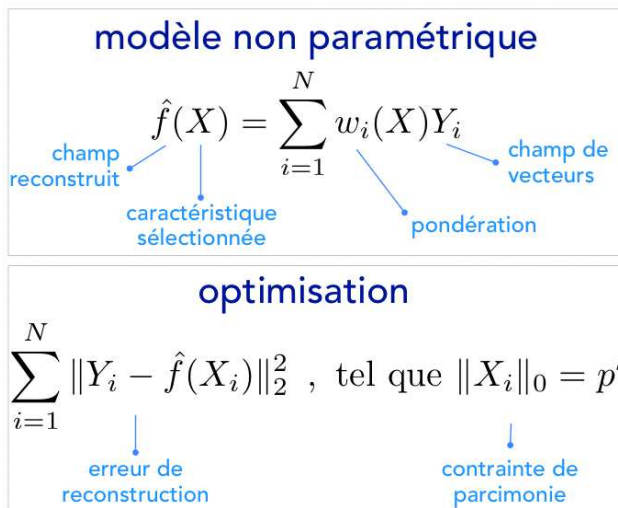
Un des points clés des méthodes de morphométrie réside dans la définition de l'espace de référence, c'est-à-dire le système de coordonnées (dépendant de l'objet d'étude) dans lequel se calculent les distances entre le

formes. Nous avons suivi dans nos travaux sur la morphométrie anténatale une approche couramment employée pour l'étude du cerveau adulte qui consiste à définir un espace de référence par une image moyenne (un atlas statique). L'anatomie de chaque sujet est alors transformée dans cet espace à partir des déformations non rigides estimées lors de la création de l'atlas. Les études morphométriques peuvent alors se faire sur des données scalaires telle que la courbure ou sur les champs de déformation.

Notre première étude s'est focalisée sur une analyse de l'évolution de la courbure de la surface corticale chez le fœtus à partir des images 3D IRM reconstruites. L'émergence des sillons corticaux est en effet un phénomène temporel très précis qui peut être utilisé pour l'estimation de l'âge du fœtus. C'est également un marqueur phénoty-

Principales publications associées

- P. Habas, J. Scott, A. Roosta, V. Rajagopalan, K. Kim, F. Rousseau, J. Barkovich, O. Glenn, C. Studholme, «Early folding patterns and asymmetries of the normal human brain detected from in utero MRI », *Cerebral Cortex*, vol. 22, n° 1, p. 13–25, 2012.
- V. Rajagopalan, J. Scott, P. Habas, K. Kim, F. Rousseau, O. Glenn, J. Barkovich, C. Studholme, «Mapping directionality specific volume changes using tensor based morphometry : An application to the study of gyrogenesis and lateralization of the human fetal brain », *NeuroImage*, vol. 63, n° 2, p. 947–958, 2012.
- J. Pontabry, «Construction d'atlas en IRM de diffusion: application à l'étude de la maturation cérébrale », Thèse de doctorat, Université de Strasbourg, 2013.



Étude in utero de la surface corticale à l'aide d'une modélisation non paramétrique des champs de déformation vers un espace de référence. La sélection des points caractéristiques s'effectue en minimisant l'erreur de reconstruction.

rique du développement cérébral, permettant potentiellement une prévision du développement futur du sujet. L'analyse de la courbure s'est déroulée dans un espace de référence commun dans lequel toutes les images ont été préalablement recalées. Afin de définir l'émergence de chaque sillon d'intérêt, un test statistique local (« voxel à voxel ») a été effectué pour mesurer la variation de la dérivée locale de la courbure. Un écart à la valeur nulle correspond à une modification significative de la forme de la surface, et dans notre contexte, à l'apparition d'un sillon. Ce type d'étude a permis de calculer à partir des images IRM in-vivo un calendrier de l'apparition d'un ensemble de sillons d'intérêt.

La formation de la structure complexe du cortex peut également être étudiée à partir des différents motifs de croissance des régions du cerveau. Pour cela, nous avons utilisé les outils de morphométrie reposant sur l'analyse des champs de déformation associé à un modèle linéaire temporel. Cette étude repose sur des cartes de jacobien des transformations qui permettent de quantifier localement les différences entre l'anatomie moyenne estimée et l'anatomie de chaque sujet de l'étude. Le modèle linéaire temporel local (« voxel à voxel ») permet de détecter des régions cérébrales pour lesquelles le taux de croissance est supérieur (ou inférieur) au taux de croissance global du cerveau (modélisé par une transformation globale affine). Cette approche, complémentaire à l'étude par analyse de la courbure de la surface corticale, a notamment mis en évidence le processus de gyration chez le fœtus. De plus,

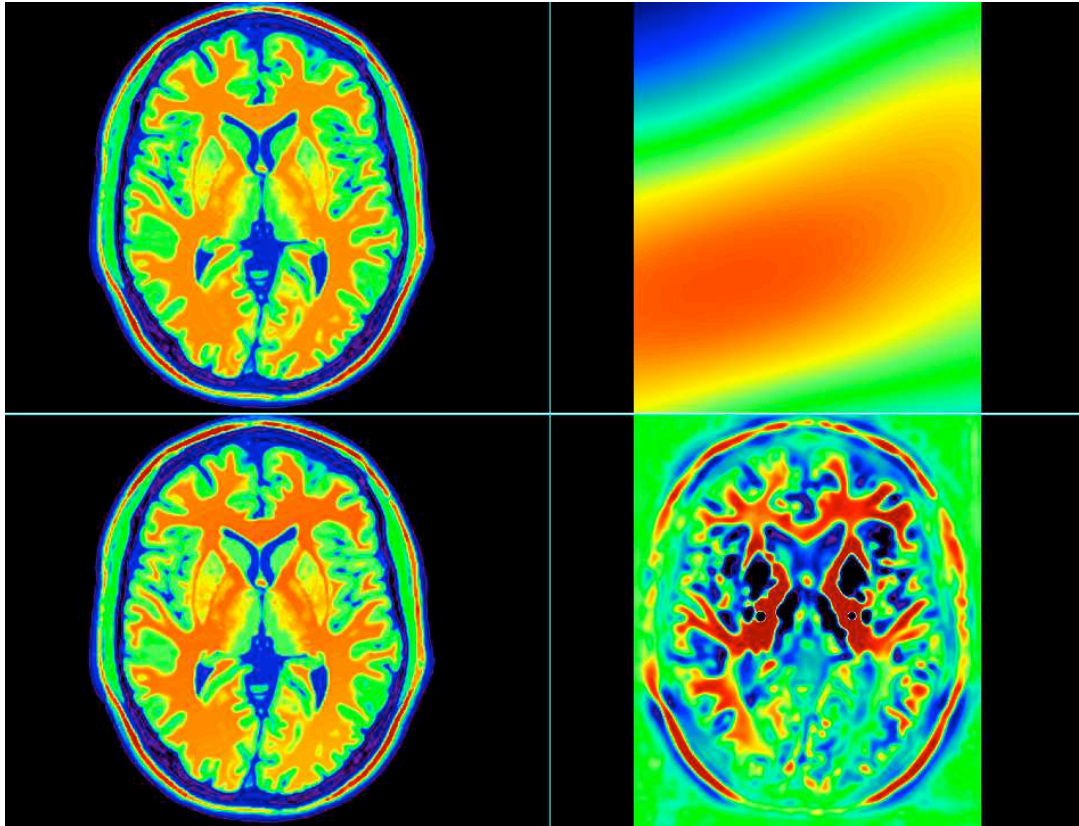
une étude des directions de déformation a montré une asymétrie de la croissance dans la région périssylvienne.

Nous nous sommes enfin intéressés à la caractérisation de la surface corticale à l'aide de méthodes de sélection de caractéristiques. Le principe est de définir les points d'intérêt comme étant un sous-ensemble des points de la surface corticale minimisant une erreur de reconstruction des champs de déformation. De manière analogue à la création d'atlas, la fonction de reconstruction est calculée par un estimateur à noyaux (de type Nadaraya-Watson). Cette approche par régression peut être employée de façon statique (i.e. sans prendre en compte l'âge gestationnel) ou longitudinal. La minimisation de l'erreur de reconstruction s'effectue par un algorithme glouton séquentiel. Les résultats obtenus sont complémentaires aux précédents et montrent que les points caractéristiques de la surface corticale se regroupent dans le creux des sillons. À partir de l'ensemble des points d'intérêt, il est possible d'étudier la dynamique du processus de gyration et de retrouver un calendrier d'apparition des sillons.

Afin d'améliorer notre connaissance sur les phénomènes liés à la maturation cérébrale, une possibilité consiste à introduire dans la modélisation des caractéristiques physiques et biologiques. Il sera alors possible de vérifier des hypothèses émises par la communauté pour expliquer certains motifs, telles que la tension créée par les faisceaux de fibres nerveuses ou bien la croissance rapide des cellules corticales.

Bibliographie

- J. Ashburner, K.J. Friston, «Morphometry » in Human Brain Function, Academic Press, 2003.
- J.-F. Mangin, D. Rivière, A. Cachia, E. Duchesnay, Y Cointepas, D. Papadopoulos-Orfanos, D.L. Collins, A.C. Evans, J. Régis, «Object-based morphometry of the cerebral cortex », IEEE Trans. Medical Imaging, vol. 23, n° 8, p. 968-982, 2004.
- I. Guyon, A. Elisseeff, « An introduction to variable and feature selection », Journal of Machine Learning Research, vol. 3, p. 1157-1182, 2003.



Influence du biais en intensité sur l'estimation de l'atrophie. A : une image anatomique cérébrale, B : biais en intensité, C : image biaisée, D : carte du jacobien de la transformation estimée entre A et C.

Atrophie cérébrale

De nombreuses méthodes ont été proposées afin de quantifier des variations de volume de structures cérébrales. Cependant, il apparaît que les résultats fournis par ces algorithmes peuvent varier de façon importante pour un même sujet. Nous nous sommes ainsi tout d'abord intéressés à l'évaluation d'un ensemble de méthodes en simulant une vérité terrain. Ensuite, nous avons développé deux approches pour fournir l'incertitude liée à l'estimation de l'atrophie cérébrale.

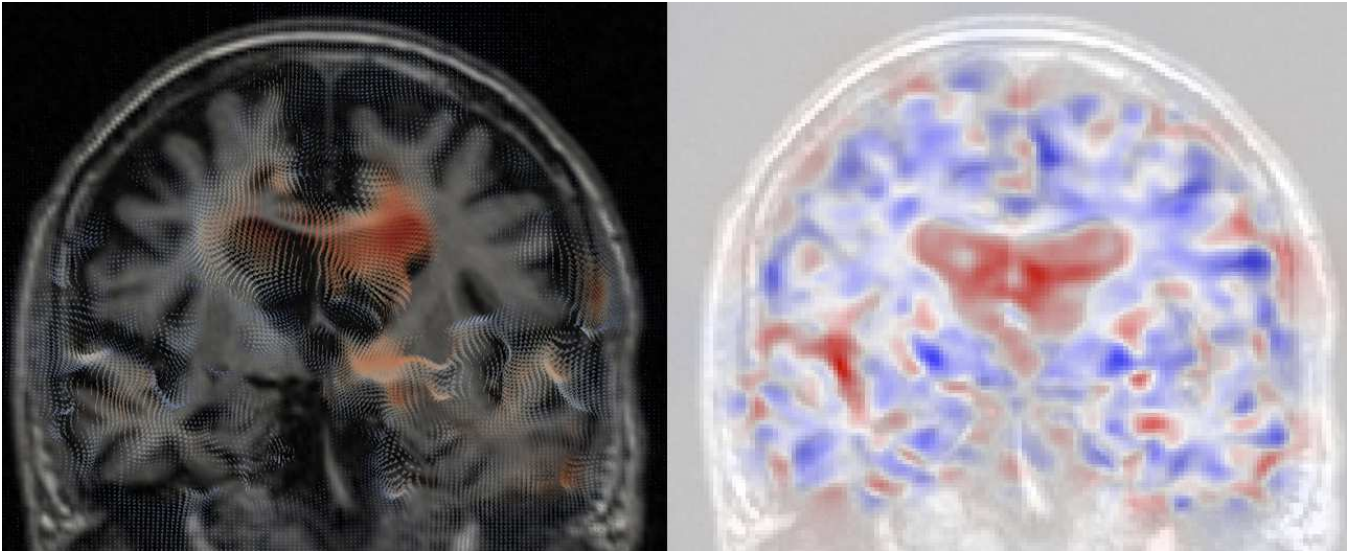
Plusieurs maladies affectant le système nerveux central, dont la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer et la schizophrénie, sont caractérisées par une diminution du volume cérébral. Des études cliniques suggèrent que l'atrophie cérébrale peut être un biomarqueur pertinent de progression de ces pathologies. La communauté s'est par conséquent fortement intéressée au problème de l'estimation du changement volumétrique du cerveau. Les outils automatisés, capables de détecter de tels changements dans le cerveau avec précision, sont devenus une nécessité afin de faciliter le diagnostic, le traitement et le pronostic de ces maladies.

En fournissant un bon contraste entre les différents tissus mous, l'IRM est une technique d'imagerie non-invasive prédominante pour étudier les changements dans le cerveau. Nous nous sommes ainsi intéressés au développement de méthodes de traitement d'images IRM dédiées à l'estimation longitudinale de l'atrophie cérébrale.

La validation des algorithmes d'estimation de l'atrophie cérébrale est une tâche cruciale pour que ces mesures soient de plus en plus employées comme biomarqueurs dans la progression de maladies neuro-dégénératives. Néanmoins, il est difficile d'évaluer ces méthodes lorsque aucune vérité terrain n'est disponible. Nous avons

Principales publications associées

- S. Sharma, V. Noblet, F. Rousseau, F. Heitz, L. Rumbach, J.-P. Armpach, « Evaluation of brain atrophy estimation algorithms using simulated ground truth data », *Medical Image Analysis*, vol. 14, n° 3, p. 373-389, 2010.
- S. Sharma, F. Rousseau, F. Heitz, L. Rumbach, J.-P. Armpach, « On the estimation and correction of bias in local atrophy estimations using example atrophy simulations », *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 37, n° 7-8, p. 538-551, 2013.



Estimation de l'atrophie cérébrale pour un patient atteint de la maladie d'Alzheimer (à gauche : champs de déformation estimés, à droite : carte du jacobien correspondant permettant la visualisation de l'augmentation de la taille des ventricules).

alors mis en place un cadre d'évaluation de méthodes d'estimation de l'atrophie. La vérité terrain est créée à l'aide d'un schéma de recalage non-rigide qui préserve la topologie et utilisant un modèle de déformation B-spline. Des contraintes supplémentaires ont été introduites pour assurer l'invariance du crâne dans l'image simulée. Cette approche permet de générer efficacement un champ de déformation correspondant à une carte scalaire de jacobien donnée. Les influences de l'inhomogénéité en intensité, du bruit, des distorsions géométriques, des méthodes d'interpolation, de la charge lésionnelle et de la variabilité anatomique sur les mesures d'atrophie du cerveau ont été analysées. Les erreurs d'estimation des méthodes évaluées (SIENA, SIENAX, BSI-UCD) que nous avons pu observer sont comparables au taux annuel d'atrophie (0.5-2.8%) de différentes pathologies neuro-dégénératives. Ce résultat démontre la nécessité de développer des méthodes d'estimation de l'atrophie cérébrale plus précises.

Dans un second temps, nous avons proposé un cadre générique pour l'estimation des incertitudes des mesures longitudinales de l'atrophie du cerveau au moyen d'intervalles de confiance construits pour toute méthode d'estimation d'atrophie. Des exemples de simulations d'atrophie sur différents sujets nous permettent d'estimer ces incertitudes qui sont ensuite stockées pour des mesures futures dans une base d'apprentissage. Ainsi, pour un jeu d'images et une méthode d'estimation donnés, il est possible de déterminer l'atrophie sous-jacente en utilisant une mesure de distance (ici, un z-score) avec la base d'appren-

tissage. Cela nous permet d'utiliser les erreurs correspondant à l'atrophie de la base sélectionnée pour construire les intervalles de confiance de notre estimation. L'intérêt de cette approche réside dans sa capacité à intégrer à la fois des erreurs découlant des images et de la méthode d'estimation. Les atrophies simulées qui composent la base de données d'apprentissage peuvent être choisies sur la base de la pathologie et de la région d'intérêt à l'étude.

Enfin, de manière à éviter la construction d'une base d'apprentissage (par nature dépendante du type d'images utilisées), une approche bayésienne a été proposée pour l'estimation conjointe d'une transformation non-rigide et du champ d'inhomogénéité en intensité présent dans les images. Cette approche bayésienne couplée aux techniques MCMC (pour *Markov Chain Monte Carlo*) fournit un cadre adéquat pour la construction d'intervalles de confiance de l'atrophie cérébrale. Les expériences menées pour l'estimation de l'atrophie de l'hippocampe ont montré l'intérêt d'une telle approche en comparaison avec trois autres méthodes de recalage non rigide. En revanche, les méthodes d'échantillonnage MCMC sont coûteuses en temps de calcul, notamment lorsque le nombre de paramètres à échantillonner augmente. Cependant, les résultats obtenus peuvent justifier l'utilisation de telles méthodes d'échantillonnage, notamment pour pouvoir fournir un degré de confiance sur les estimations calculées.

Bibliographie

- O. Camara, J.A. Schnabel, G.R. Ridgway, W.R. Crum, A. Douiri, R.I. Scahill, D.L.G. Hill, N.C. Fox, « Accuracy assessment of global and local atrophy measurement techniques with realistic simulated longitudinal Alzheimer's disease images ». *NeuroImage*, vol. 42, n° 2, p. 696-709, 2008.
- P. Pieperhof, M. Sudmeyer, L. Homke, K. Zilles, A. Schnitzler, K. Amunts, « Detection of structural changes of the human brain in longitudinally acquired MR images by deformation field morphometry: Methodological analysis, validation and application », *NeuroImage*, vol. 43, n° 2, p. 269-287, 2008.
- P. Risholm, F. Janoos, I. Norton, A.J. Golby, W.M. Wells III, « Bayesian characterization of uncertainty in intra-subject non-rigid registration », *Medical Image Analysis*, vol. 17, n° 5, p. 538-555, 2013.

Discussion

Synthèse

La mise en place d'une chaîne de traitements efficace dédiée est un problème délicat en imagerie médicale. Chaque élément de la chaîne nécessite le développement d'approches spécifiques, suffisamment robustes pour minimiser l'accumulation d'erreurs et permettre une analyse précise et fiable. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à une variété de problèmes de traitement d'images appliqués à l'imagerie cérébrale anténatale ainsi qu'à l'imagerie de pathologies chez l'adulte (et plus particulièrement concernant les maladies neurodégénératives comme la sclérose en plaques ou la maladie d'Alzheimer). Afin de favoriser un échange direct/fort/soutenu avec nos collaborateurs médicaux, un des aspects essentiels était de pouvoir appliquer les approches mises en œuvre sur des images acquises en condition de routine clinique.

La première contribution significative concerne le développement d'une approche efficace pour la reconstruction d'images IRM anténatales. Cette technique est d'autant plus importante qu'elle a permis d'effectuer des premières études morphométriques 3D du cerveau fœtal in utero. Ces travaux nous ont conduit à étudier d'autres scénarios d'acquisition (images multi-séquences, reconstruction conjointe d'un ensemble d'images, approche par apprentissage) et de démontrer notamment l'intérêt des techniques non-locales dans ces différents contextes.

Concernant l'extraction d'information, nos contributions se sont articulées autour de l'étude des techniques non-locales pour la segmentation (définition de termes

d'attache aux données et de régularisation dans une approche de classification mais également dans le cadre du transport d'atlas), de l'utilisation de tests d'hypothèses (approche a contrario) pour la détection de lésions de sclérose en plaques et enfin d'une approche de tractographie probabiliste utilisée pour estimer des tractogrammes complets dans des images IRM anténatales.

Enfin, nous avons étudié le problème de l'analyse de données temporelles afin de caractériser le développement cérébral in utero ainsi que l'évolution de pathologies neuro-dégénératives. Concernant l'imagerie anténatale, nos contributions ont porté sur la création d'atlas temporel (permettant notamment une visualisation de la trajectoire moyenne de croissance à ce stade du développement) et sur l'analyse morphométrique du cerveau (notamment la gyrification du cortex et les motifs principaux de la croissance cérébrale). Nos travaux concernant l'imagerie chez l'adulte se sont focalisés sur la détection de changements entre deux examens d'un même patient afin de détecter les modifications de la charge lésionnelle en sclérose en plaques et de mesurer de façon fiable l'atrophie cérébrale.

Pour les différents contextes applicatifs considérés, nous avons pu mettre en place des chaînes de traitement adaptées et complètes afin d'extraire des images IRM des informations pertinentes pour l'étude du développement cérébral in utero mais également pour des pathologies comme la sclérose en plaques.

Bibliographie

- C. Studholme, F. Rousseau, « Quantifying and modelling tissue maturation in the living human fetal brain », *International Journal of Developmental Neuroscience*, vol. 32, p. 3-10, 2014.

Perspectives

La compréhension de l'organisation et du fonctionnement du cerveau humain constitue l'un des plus importants défis scientifiques du 21^{ème} siècle. Relever ce défi peut nous permettre de considérer de nouveaux points de vue sur cet organe majeur, et de développer de nouvelles approches pour le diagnostic et le traitement de pathologies, mais également d'espérer des retombées plus diverses dans d'autres domaines tels que l'informatique ou la robotique.

Dans ce contexte, l'informatique apporte de nouveaux moyens d'analyse de données de grande dimension relatives à l'anatomie et au fonctionnement du cerveau. La démarche suivie dans une partie de nos travaux de recherche a consisté à étudier les stades précoces du développement cérébral au travers d'images IRM à l'aide d'outils informatiques dédiés. L'étude de la maturation cérébrale par le biais d'images 3D in utero doit nous permettre de mieux appréhender l'organisation et le fonctionnement du cerveau au travers de sa croissance. Ces études ont ainsi donné lieu à l'identification chronologique du plissement des zones corticales, soulignant également l'émergence d'asymétries inter-hémisphériques probablement liées à la spécialisation fonctionnelle future du cortex. De plus, les méthodes d'analyse développées ont permis d'étudier les motifs de croissance locale du cerveau et de détecter les zones subissant les changements les plus importants. Cependant, il apparaît clairement que cet axe de recherche observationnel n'est pas suffisant pour comprendre les phénomènes complexes intervenant lors de cette période du développement. De manière plus générale, un des obstacles majeurs concernant la recherche sur le cerveau provient de la nécessité d'aborder ce sujet complexe via plusieurs angles de recherche, impliquant une multitude de disciplines. Cette pluridisciplinarité engendre implicitement une fragmentation importante des connaissances. Leur intégration dans une approche unifiée apparaît alors comme un des points clefs afin de faire progresser notre compréhension du cerveau.

Plus spécifiquement, les différents travaux menés ces dernières années en neuroinformatique ont permis une progression de nos connaissances sur le développement

du cerveau (et sur sa dégénérescence) au travers de modèles informatiques. La caractérisation de pathologies au travers de techniques de fouilles de données connaît actuellement un fort développement. L'étude nord-américaine ADNI en est une parfaite illustration: il s'agit d'étudier la maladie d'Alzheimer à partir d'images IRM mais également d'images PET, de tests cognitifs et de données génétiques. Ceci démontre la nécessité d'adopter une approche intégrant un maximum de données pour pouvoir discerner précisément les différents phénomènes temporels affectant le cerveau. Cependant, il est important de noter que ces approches de type « fouilles de données » sont limitées intrinsèquement par leur caractère observationnel. L'outil informatique apporte ici une contribution majeure pour analyser les données de façon automatique, et mais peut également permettre de dépasser cette démarche descriptive en simulant les phénomènes observés à partir de modèles biologiques et physiques.

Les axes de recherche décrits par la suite seront illustrés à partir de la problématique de l'étude du développement cérébral périnatal. Dans ce cadre, les enjeux concernent plus particulièrement la détection précoce d'anomalies cérébrales mais également le développement de techniques plus adaptées pour une meilleure prise en charge des prématurés. Ceci ne doit cependant pas occulter le principe général de la démarche scientifique sous-jacente, qui pourrait être mise en place dans le cadre de l'étude de maladies neuro-dégénératives par exemple, mais également d'autres phénomènes temporels abordés en imagerie médicale.

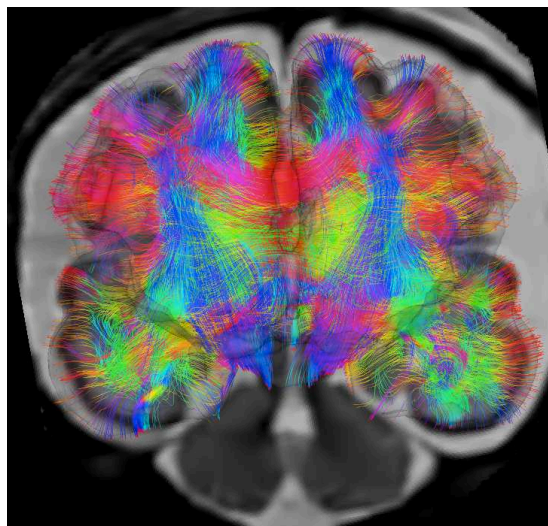
Dans ce contexte, ce projet de recherche peut s'articuler autour de trois axes :

1. L'utilisation d'une approche de type « fouilles de données » pour mieux caractériser la dynamique temporelle du développement cérébral,
2. Une modélisation adaptée incluant les principaux phénomènes physiques et biologiques,
3. La validation et l'application de ces approches pour l'étude du développement normal mais également de pathologies dans un contexte de routine clinique.

Bibliographie

- B. Larroque et coll., « Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EIPAGE study): a longitudinal cohort study », *Lancet*, vol. 371, n° 9615, p. 813-820, 2008.

Fouille de données pour l'étude du cerveau



Appréhender l'organisation et le fonctionnement d'un organe aussi complexe que le cerveau requiert en premier lieu de disposer de données adéquates à son étude. L'IRM est une modalité d'imagerie permettant d'observer in-vivo, à une échelle macroscopique, de nombreuses caractéristiques du cerveau. Dans nos travaux précédents, nous nous sommes concentrés sur le développement d'outils informatiques pour l'étude de l'organisation du cerveau au stade fœtal à partir d'images IRM anatomiques et de diffusion. Afin de dépasser le caractère observationnel de cette approche, il apparaît nécessaire d'enrichir nos observations (dans la variété des données acquises) mais également les modèles développés pour établir des liens directs entre les mesures et le devenir des enfants, notamment de futurs scores comportementaux ou cognitifs. Dans ce contexte, le défi est de mieux capturer (et modéliser) la variabilité entre individus, la dynamique temporelle du développement cérébral ainsi que l'impact d'éventuels troubles de la croissance. L'étude de données périnatales se démarque de celles de données adultes de par cette forte dépendance temporelle. Cette dimension temporelle caractérise véritablement la difficulté de modélisation inhérente aux études périnatales.

De manière analogue à ce qui se fait, par exemple, pour l'étude de pathologies neuro-dégénératives chez l'adulte, l'accroissement de nos connaissances sur le développement cérébral nécessite le couplage d'études cliniques à grande échelle incluant un suivi à long terme (de type EPIPAGE) avec l'utilisation de techniques d'imagerie cérébrale in-vivo complémentaires (IRM, échographie ou EEG par exemple), mais également de données génétiques, cognitives, motrices ou comportementales. L'enjeu est alors de développer des approches de traitement de l'information capables d'exploiter pleinement la complémentarité des données. Tout en conservant une analyse globale systémique, il conviendra de s'intéresser dans un

premier temps à quelques caractéristiques élémentaires fondamentales du développement cérébral.

Ainsi, dans la continuité des travaux menés, afin d'enrichir notre modélisation temporelle par construction d'atlas, un premier aspect pourra consister à étudier le processus de myélinisation à l'aide de séquences IRM dédiées (transfert de magnétisation ou relaxométrie par exemple) sur les principaux faisceaux identifiés de la substance blanche. En effet, la maturation cérébrale s'achève par la myélinisation des faisceaux de substance blanche, qui permet d'accélérer la propagation de l'influx nerveux. C'est un phénomène dynamique spatio-temporel qui débute au 4ème mois de vie anténatale et qui se poursuit jusqu'à l'âge adulte. Étudier la myélinisation de la substance blanche est une des façons d'observer le développement des fonctions cognitives, motrices et sensorielles. L'utilisation de nouvelles séquences ouvre également des perspectives concernant les méthodes de reconstruction mises en place, et en particulier sur le développement d'approches par apprentissage statistiques afin de relier localement les différentes observations.

Le deuxième aspect vise à modéliser le développement cérébral au travers d'un ensemble de biomarqueurs préalablement définis caractérisant les différents processus temporels identifiés ainsi que leurs interactions. Il s'agit ici d'aller au delà du caractère observationnel des études précédentes et de véritablement modéliser les différents motifs du développement par des approches markoviennes. À partir d'un ensemble discret d'évènements caractérisant l'état du développement, il convient d'estimer l'ordonnement le plus probable ainsi que ces modes de variations. L'obtention d'un calendrier précis des processus intervenant lors de la croissance du cerveau est primordiale pour appréhender toute la variabilité du développement ainsi que certains troubles de croissance.

Bibliographie

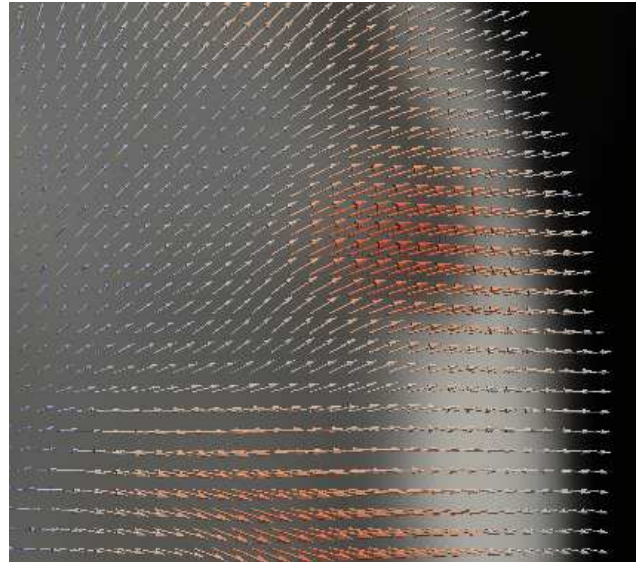
- « Mapping the connectome », numéro spécial du journal Neuroimage, édité par S. Smith, vol. 80, p. 1-544, 2013.
- « 20 years of fMRI », numéro spécial du journal Neuroimage, édité par P. Bandettini, vol. 62, n° 2, p. 575-1324, 2012.
- H.M. Fonteijn, M. Modat, M.J. Clarkson, J. Barnes, M. Lehmann, N.Z. Hobbs, R.I. Scahill, S.J. Tabrizi, S. Ourselin, N.C. Fox, D.C. Alexander, « An event-based model for disease progression and its application in familial Alzheimer's disease and Huntington's disease », Neuroimage, vol. 60, n° 3, p. 1880-1889, 2012.

Développement de modèles physiques et biologiques

L'augmentation du volume de données acquises (suivi longitudinal prolongé, données génétiques, cliniques ou de type « image ») amène à une modélisation plus riche des processus temporels intervenant dans le développement cérébral et donc vers une amélioration potentielle pour le diagnostic et le pronostic. Dans le cas d'analyse individuelle, il convient de spécialiser les modèles développés au travers par exemple des mécanismes biologiques et physiques.

À l'heure actuelle, le principe des études reposant sur des données IRM consiste à déterminer des corrélations statistiquement significatives entre un phénomène lié au développement ou à une pathologie avec des observations. Cette approche permet d'apporter une aide au diagnostic mais le pronostic est limité et il est difficile de déterminer les causes des phénomènes observés *in vivo*. Les travaux effectués *post-mortem* ou sur des modèles animaux permettent d'émettre des hypothèses mais celles-ci sont difficilement validées sur l'Homme. Un couplage données / modèles apparaît alors comme une étape nécessaire pour approfondir nos connaissances dans ce domaine et relier les observations IRM avec des hypothèses physiques ou biologiques. Il est attendu que ces approches incorporant des informations spécifiques sur le fonctionnement du vivant donnent lieu à des simulations personnalisées réalistes. Ces modèles numériques confrontés aux observations pourraient permettre d'expliquer l'agencement des processus impliqués et de mettre en évidence les mécanismes liés à certaines pathologies du développement.

Dans ce contexte, le développement d'un modèle numérique de la croissance cérébrale et par exemple, du plissement cortical, est un problème ouvert. En effet, les principes biomécaniques expliquant l'apparition du cortex plissé sont encore méconnus. Plusieurs hypothèses (méca-



niques ou morphogénétiques par exemple) ont été proposées, mais il n'existe pas à l'heure actuelle de modélisation réaliste permettant de les tester. Les modèles numériques nécessitent la combinaison d'approches mécaniques, des mathématiques appliquées ainsi que la mise en œuvre d'algorithmes rapides et efficaces. L'objectif est ici d'affiner les hypothèses biomécaniques actuelles en les confrontant aux bases d'images acquises ainsi qu'aux représentations statistiques précédemment estimées. Il s'agira également de relier des propriétés biologiques (croissance corticale, développement du connectome) à ces observations et de profiter de ces différents points de vue pour en extraire les principaux mécanismes intervenant à cette période.

Le développement de modèles génératifs requiert la définition de descripteurs qui seront utilisés pour la confrontation entre les données et les modèles. Ainsi, l'identification de motifs fondamentaux de la croissance cérébrale sera également explorer à l'aide des images IRM à partir desquelles un modèle parcimonieux des déformations anatomiques sera estimé. De façon analogue au modèle GRID proposé par Ulf Grenander et coll., l'objectif ici sera de développer un modèle de champs de déformations permettant une interprétation physique de la croissance cérébrale. Les deux points clefs principaux résident dans la définition des fonctions élémentaires de déformation pouvant caractériser la croissance biologique et dans l'estimation des déformations en prenant en compte l'anatomie sous-jacente. La compression de l'information des motifs élémentaires de croissance est une étape critique pour fournir une interprétation physique des données. Ces modèles de faible dimension pourront ensuite être utilisés pour développer de nouveaux modèles biomécaniques. Ces modèles numériques pourront également être appliqués à l'étude de pathologies telles que l'hydrocéphalie (qui induit des contraintes mécaniques sur le cerveau) ou des anomalies de la gyration.

Bibliographie

- P.V. Bayly, L.A. Taber, C.D. Kroenke, « Mechanical forces in cerebral cortical folding: a review of measurements and models », *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, vol. 29, p. 568-581, 2014.
- U. Grenander, A. Srivastava, S. Saini, « A pattern-theoretic characterization of biological growth », *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 26, n° 2, p. 648-659, 2007.

Médecine translationnelle



Le troisième axe de ce projet de recherche s'intéresse à l'application des outils informatiques (de reconstruction, segmentation et analyse temporelle) dans le cadre de la routine clinique. La chaîne de traitement proposée dans nos travaux s'est appuyée sur le protocole d'acquisition couramment utilisée en imagerie fœtale (i.e. acquisition de plans de coupe orthogonaux). Trois aspects seront plus particulièrement explorés : 1) l'amélioration de la qualité et de la robustesse de la chaîne de traitement pour faire face à une grande variété d'images, 2) l'optimisation du protocole d'acquisition en vue du traitement et de l'analyse des images IRM par ces outils informatiques, 3) l'obtention de résultats (ainsi que leur incertitude associée) aisément interprétables dans un contexte de routine clinique.

La voie principalement utilisée actuellement pour améliorer la résolution des images est d'utiliser des scanners IRM à haut champ. Ceci est plus délicat pour l'imagerie périnatale et des efforts doivent être conduits pour continuer à développer les méthodes de post-traitement afin d'améliorer la qualité des reconstructions. Tous les éléments des algorithmes de reconstructions ont un impact sur la qualité finale et il convient alors d'optimiser chaque composant (fonction d'étalement de point adaptative, approche robuste pour l'estimation du recalage, etc.) ainsi qu'une régularisation plus adaptée en utilisant une chaîne moins séquentielle, plus unifiée. Une des façons d'unifier la chaîne de traitement est de considérer un modèle physique spécifique au patient. Un tel modèle permettrait à chaque étape de faire le lien entre chaque composant. L'estimation de mouvement pourrait s'appuyer sur une segmentation estimée, qui a son tour permettrait une meilleure qualité d'images reconstruites, et donc une meilleure estimation du modèle physique global. Cette modélisation unifiée permettrait d'introduire dans l'ensemble de nos travaux existants (reconstruction, segmentation, analyse de populations) des modèles physiques et biologiques.

La modification des séquences d'acquisition pourrait ouvrir de nouvelles possibilités afin d'accroître la qualité des images et de minimiser le temps d'acquisition dans le souci d'une amélioration du confort des patients. Cette piste a déjà été étudiée dans le cadre de l'IRM de diffusion en utilisant un filtrage de Kalman afin d'optimiser le choix des directions de diffusion acquises. Une des pistes de recherche pourrait consister à utiliser les algorithmes d'estimation de mouvement pour adapter l'acquisition en temps réel.

L'interprétabilité des résultats ainsi que leur incertitude est également un des points clés de l'utilisation des outils informatiques en routine clinique. Nous avons pu montrer dans nos travaux sur l'atrophie cérébrale que l'incertitude statistique, exprimée sous la forme d'intervalles de confiance, peut être conséquente dans un contexte pourtant classique en analyse d'images médicales (i.e. estimation de déformations longitudinales intrapatient chez l'adulte). Ces résultats démontrent l'importance des spécificités (et notamment les besoins de précision) pour des études personnalisées, contrairement aux études de groupe pour lesquelles ces incertitudes diminuent en fonction du nombre de sujets inclus dans la cohorte. Les méthodes de Monte-Carlo par chaînes de Markov sont un cadre adéquat pour estimer l'incertitude associée au résultat fourni par un algorithme. Nous chercherons à approfondir cette approche pour de multiples aspects de la chaîne de traitement comme la segmentation, la construction d'atlas ou encore la simulation temporelle basée sur un modèle physique. Un des points clés concerne dans ce cas la vitesse des algorithmes (qui requièrent un grand nombre d'itérations), actuellement difficilement compatible avec une utilisation en routine clinique. Une des pistes envisagées sera l'utilisation des approches parcimonieuses évoquées précédemment afin de réduire le temps de calcul, et de permettre une résolution plus efficace de ce problème.

Bibliographie

- C. Poupon, A. Roche, J. Dubois, J.F. Mangin, F. Poupon, « Real-time MR diffusion tensor and Q-ball imaging using Kalman filtering », *Medical Image Analysis*, vol. 12, n° 5, p. 527-534, 2008.
- M. Koob, A.-S. Weingertner, B. Gasser, E. Oubel, J.L. Dietemann, « Thick corpus callosum : a clue to the diagnosis of fetal septopreoptic holoprosencephaly », *Pediatric Radiology*, vol. 42, n° 7, p. 886-890, 2012.