



HAL
open science

Reconstruction tomographique d'objets déformables pour la cryo-microscopie électronique à particules isolées

Yves Michels

► **To cite this version:**

Yves Michels. Reconstruction tomographique d'objets déformables pour la cryo-microscopie électronique à particules isolées. Imagerie médicale. Université de Strasbourg, 2018. Français. NNT : 2018STRAD031 . tel-02110590v2

HAL Id: tel-02110590

<https://theses.hal.science/tel-02110590v2>

Submitted on 25 Apr 2019

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

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

Université

de Strasbourg



École doctorale n° 269 : Mathématiques, Sciences de l'Information et de l'ingénieur

Thèse présentée et soutenue publiquement par

Yves Michels

le 26 septembre 2018

pour obtenir le grade de docteur délivré par

Université de Strasbourg
Spécialité doctorale "Informatique"

Reconstruction tomographique d'objets déformables pour la cryo-microscopie électronique à particules isolées

Directeur de thèse : **Mohamed Tajine**

Encadrants de thèse : **Étienne Baudrier**

Loïc Mazo

Jury

M. Charles Kervrann,	Directeur de recherches INRIA	Rapporteur
M. Olivier Lezoray,	Professeur des universités	Rapporteur
M. Christian Henrich,	Professeur des universités	Examineur
Mme. Slavica Jonic,	Chargé de Recherche CNRS HDR	Examineur
M. Mohamed Tajine,	Professeur des universités	Examineur
M. Patrick Schultz,	Directeur de recherches CNRS	Examineur

I Cube

Laboratoire des sciences de l'ingénieur, de l'informatique et de l'imagerie
- équipe IMAGeS -

UMR CNRS 7357, F-67412 Illkirch Cedex, France

T
H
È
S
E

Remerciements

Je tiens tout d’abord à remercier sincèrement mes encadrants, Mohamed Tajine, Loïc Mazo et Étienne Baudrier pour leur soutien technique et moral ainsi que pour la confiance qu’ils ont m’ont accordés tout au long de ma thèse.

Je remercie particulièrement Étienne Baudrier en tant qu’encadrant et collègue pour sa patience et ses conseils tant scientifique que personnels.

Je tiens également à remercier Charles Kervrann et Olivier Lezoray pour avoir accepté d’être rapporteurs de ces travaux ainsi que Christian Henrich, Slavica Jonic et Patrick Schultz pour avoir accepté d’en être examinateur.

Un grand merci également à toute l’équipe IMAGEs avec qui j’ai passé des moments exceptionnels. Merci à Viencent M et Viencent N, Sylvain, Odysée, Céline, Adrien et à tous les doctorants, Jean-Baptiste, Hassan, Philippe, Florian, Anastasia, Briseis, Argeesh et Hugo.

Merci également à tous mes amis.

Je remercie enfin ma famille sans laquelle je ne serais jamais arrivé là, particulièrement mon père, Olivier Michels, et ma mère, Clara Tandille, pour leurs soutiens tout au long de ma scolarité, qui m’ont apportés les bagages nécessaires à ma réussite. Un grand merci à ma belle mère, Geneviève, pour sa présence et sa gentillesse.

Un dernier et grand merci pour ma (future) épouse, Lauriane Fels, pour son amour qui m’a donné la force de poursuivre cette aventure formidable.

Table des matières

Table des matières	v
Liste des figures	ix
Liste des tableaux	xiii
1 Introduction	1
1.1 État de l'art	2
1.1.1 Modalités d'imagerie	3
1.1.1.1 Cristallographie à rayon X	3
1.1.1.2 Résonance Magnétique Nucléaire	3
1.1.1.3 Cryo-Microscopie Électronique à particules isolées	4
1.1.2 Cryo-Microscopie Électronique à particules isolées	4
1.1.2.1 Chaîne de traitement	4
1.1.2.2 Enjeux de la cryo-MET à particules isolées	6
1.1.2.3 Reconstruction tomographique <i>ab initio</i>	10
1.2 Notations	13
1.2.1 Modélisation de l'acquisition	13
1.2.1.1 Projection	13
1.2.1.2 Discrétisation	14
1.2.1.3 Perturbations	16
1.2.2 Paramétrisation des orientations	16
1.2.2.1 Paramétrisation des orientations par les angles	16
1.2.2.2 Orientation sur la sphère et orientation planaire	17
1.2.2.3 Paramétrisation cartésienne des orientations	17
1.2.2.4 Distance entre deux orientations	18
1.3 Conclusion	21
2 Estimation des paramètres de projection basée sur l'apprentissage de variété	25
2.1 Estimation des paramètres de projection	27
2.1.1 Contexte	27
2.1.2 Apprentissage de variété	29

2.1.2.1	Réduction de dimension paramétrique	30
2.1.2.2	Réduction de dimension basée sur les voisinages	31
2.2	Estimation des paramètres en tomographie 2D	33
2.2.1	Utilisation de l'apprentissage de variété	33
2.2.1.1	Hypothèse de variété en tomographie 2D	33
2.2.1.2	Problématique de l'estimation des paramètres	35
2.2.2	Comparaison des méthodes de réduction de dimension	37
2.2.2.1	Application à l'ensemble des projections	41
2.2.2.2	Application à des sous-ensembles de projections	42
2.2.3	Estimation des paramètres	42
2.2.3.1	Estimation des orientations	42
2.2.3.2	Estimation des niveaux de déformation	44
2.2.4	Évaluation	47
2.3	Estimation des paramètres en tomographie 3D	50
2.3.1	Hypothèse de variété en tomographie 3D	50
2.3.1.1	Projections continues	50
2.3.1.2	Projections discrètes	51
2.3.2	Estimation des paramètres de projection	52
2.3.2.1	Estimation des orientations	52
2.3.2.2	Estimation des déformations	53
2.3.3	Évaluation	56
2.3.3.1	Simulation de données bruitées	56
2.3.3.2	Évaluation de la méthode d'estimation	57
2.3.4	Comparaison des méthodes de réduction de dimension	59
2.4	Perspectives	63
2.4.1	Sensibilité au bruit	63
2.4.2	Améliorations futures	64
2.5	Conclusion	66
3	Détection des courts-circuit basée sur la densité	71
3.1	Définitions	73
3.1.1	Semi-métrique relative à une variété	73
3.1.2	Court-circuit et coupure	76
3.1.3	Largeur critique	77
3.2	Méthode de détection des courts-circuits	79
3.2.1	Détermination des sommets du graphe squelette	80
3.2.1.1	Initialisation	82
3.2.1.2	Optimisation	84
3.2.2	Détermination des arêtes du graphe squelette	84
3.2.2.1	Recherche des plus proches voisins	85
3.2.2.2	Recherche des connexions denses	85

3.2.2.3	Augmentation de la connectivité	87
3.2.3	Suppression des courts-circuits dans le graphe de voisinage . .	88
3.3	Implantation et évaluation	92
3.3.1	Implantation	92
3.3.1.1	Réglage des paramètres	92
3.3.1.2	Correction des effets de la dimension	93
3.3.2	Évaluation	93
3.3.2.1	Variétés synthétiques	94
3.3.2.2	Tomographie planaire	97
3.3.2.3	Robotique	98
3.3.3	Complexité algorithmique	100
3.3.4	Limites sur les approches basées sur les graphes	101
3.4	Conclusion	104
4	Reconstruction tomographique basé sur un modèle paramétrique	107
4.1	Modélisation du problème de tomographie	109
4.1.1	Représentation discrète de l'objet	109
4.1.2	Représentation continue de l'objet	110
4.1.3	Utilisation d'une somme de gaussiennes	110
4.2	Reconstruction tomographique	111
4.2.1	Estimation conjointe des paramètres de projection et du volume	111
4.2.2	Optimisation des paramètres du volume	113
4.2.2.1	Calcul du gradient	113
4.2.2.2	Descente de gradient	114
4.2.3	Optimisation des paramètres de projection	116
4.2.3.1	Initialisation des orientations	116
4.2.3.2	Optimisation convexe	118
4.3	Évaluations	119
4.3.1	Reconstruction d'objets statiques	119
4.3.2	Coût calculatoire	122
4.3.2.1	Estimation théorique de la complexité algorithmique	122
4.3.2.2	Temps de calculs mesurés	123
4.3.2.3	Reconstruction en présence de bruit	124
4.4	Reconstruction tomographique d'objets déformables	125
4.4.1	Généralisation de la représentation	125
4.4.2	Généralisation de la méthode de reconstruction	126
4.4.3	Bilan et perspectives	127
4.4.3.1	Résultats préliminaires	127
4.4.3.2	Régularisation	128
4.5	Conclusion	131
	Conclusion générale	135

A	Génération des données simulées	I
A.1	La banque de donnée sur les protéines	I
A.2	Calcul des centres des fonction paramétriques	II
A.3	Calcul du volume	II
A.4	Génération des projections	III
A.4.1	Projections d’objets déformables	IV
A.4.2	Projections d’objets statiques	IV
B	État de l’art sur l’apprentissage de variété	V
B.0.3	Méthodes paramétriques	VI
B.0.3.1	Réduction de dimension linéaire	VI
B.0.3.2	Cartes topographiques	VII
B.0.4	Méthodes basées sur les voisinages	X
B.0.4.1	Graphe de voisinage	XI
B.0.4.2	Linear Locally Embedding	XII
B.0.4.3	Laplacian Eigenmap	XIII
B.0.4.4	Isomap	XIV
B.0.4.5	Conclusion sur les méthodes basées sur les graphes	XV
C	Estimation de la densité	XIX
C.0.5	Revue générale des méthodes d’estimation de la densité	XIX
C.0.6	Estimation de la densité par noyaux	XXI

Liste des figures

1.1	Évolution du nombre de reconstruction en microscopie électronique . . .	3
1.2	Acquisition en cryo-Microscopie Électronique à particules isolées . . .	5
1.3	Principe de reconstruction tomographique	6
1.4	Hétérogénéité discrète intrinsèque	8
1.5	Hétérogénéité discrète statistique	8
1.6	Illustration de la propriété des lignes communes.	11
1.7	Projection d'un volume 3D suivant l'orientation $(\theta, \varphi, 0)$	15
2.1	Projections réelles moyennées du complexe SAGA	28
2.2	Estimation des paramètres de projection	29
2.3	Illustration des approches topographiques	31
2.4	Convergence d'une carte auto-adaptative dans un optimal local	32
2.5	Variété des projections d'un objet planaire déformable	35
2.6	Réduction en dimension 3 d'un ensemble de projections	36
2.7	Estimation des paramètres d'orientation et de déformation	37
2.8	SOM appliqué à la tomographie planaire	39
2.9	Comparaison des méthodes de réduction de dimension	40
2.10	Réduction en dimension 2 d'un ensemble de projections	41
2.11	Représentation des projections avec Isomap Tomo	44
2.12	Comparaison des distances entre C-Isomap et T-Isomap	45
2.13	Représentation d'un sous-ensemble de projections	47
2.14	Estimation globale des niveaux de déformation	48
2.15	Exemple d'objet planaire déformable	48
2.16	Erreur d'estimation des paramètres d'orientation et de déformation .	49
2.17	Recouvrement sur la sphère	54
2.18	Représentation d'un sous-ensemble de projections.	55
2.19	Surface d'un objet volumique déformable	56
2.20	Distances moyennes entre les projections voisines	57
2.21	Représentation par C-Isomap de l'ensemble des projections 3D	58
2.22	Représentation des 7 ensembles de projections	62
2.23	Impact d'un court-circuit sur la réduction de dimension.	63
2.24	Densités de probabilité sur l'ensemble des paramètres et sur la variété.	65

3.1	Illustration de la semi-métrie géodésique.	74
3.2	Comportement limite de la semi-métrie	75
3.3	Exemple de graphes contenant des coupures et des courts-circuits	76
3.4	Illustration de la relation d'ordre sur les courts-circuits	77
3.5	Illustration de la largeur critique	78
3.6	Illustration de la méthode de détection des courts-circuits	81
3.7	Initialisation des sommets	83
3.8	Réglage du paramètre de régularisation des k -moyennes contraintes	83
3.9	Sommets du graphe squelette après optimisation	85
3.10	Pondération des arêtes du graphe squelette	86
3.11	Choix du prédicat pour la construction du graphe squelette	88
3.12	Comparaison des graphes squelette	89
3.13	Schéma de la construction du graphe squelette	90
3.14	Détection des courts-circuits	91
3.15	6 variétés synthétiques	95
3.16	Évaluation sur données synthétique de DGD	96
3.17	Données issues de la tomographie planaire	97
3.18	Évaluation sur données tomographiques de DGD	98
3.19	Image utilisée pour la simulation du robot	99
3.20	Réduction de dimension avec Isomap avec et sans DGD	99
3.21	Illustration de la limite sur les approches basées sur les graphes	101
3.22	Séparabilité de deux points en fonction de l'écart-type du bruit	103
3.23	Densité théorique et estimée en présence de bruit	103
4.1	Passage de la représentation continue à discrète	112
4.2	Coût en fonction de l'orientation sur la sphère	116
4.3	Sommets de la grille régulière pour les 5 premières itérations.	117
4.4	Recherche itérative de l'orientation	118
4.5	Exemple d'images de projections	119
4.6	Volumes reconstruits avec notre méthode et cryo-SPARC	121
4.7	Volume reconstruit avec un ensemble de projections réelles	122
4.8	Volume déformable reconstruit	127
4.9	Déformation estimés en fonction des déformation réels	128
4.10	Champ de déplacement des gaussiennes	128
4.11	Champ de déplacement en rotation des gaussiennes	129
4.12	Illustration des problèmes d'estimation des niveaux de déformation	130
4.13	Comparaison entre un volume reconstruit et le volume de référence	131
A.1	Modèle 3D d'une protéine pour un niveau de déformation fixé.	III
A.2	Surface d'un objet volumique déformable	III
A.3	7 objets statiques synthétiques	IV

B.1	Illustration des approches topographiques	VIII
B.2	Convergence d'une carte auto adaptative dans un optimal local	XI
C.1	Densité estimée par histogramme	XX
C.2	Densité estimée avec un noyau gaussien	XXIV

Liste des tableaux

2.1	Erreurs d'estimation de l'orientation	41
2.2	Évaluation des représentations locales	42
2.3	Erreurs d'estimations de l'orientation planaire relative	57
2.4	Erreurs d'estimation des orientations et des déformations	58
2.5	Erreurs d'estimation des paramètres de projection en présence de bruit	59
2.6	Évaluation des outils de réduction de dimension dans le cas 3D	60
3.1	Pourcentage d'arêtes supprimées	97
3.2	Comparaison des temps de calcul pour le débruitage de graphe	100
4.1	Évaluation des reconstructions sur des données synthétiques	120
4.2	Temps d'exécution de la méthode proposée dans différentes conditions	123
C.1	Liste des principales fonction noyaux utilisées dans la littérature . . .	XXI

Acronymes

RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
MET	Microscopie Électronique à Transmission
CMEPI	Cryo-Microscopie Électronique à Particules Isolées
PDB	banque de donnée sur les protéines (Protein Data Bank)
CTF	fonction de transfert de contraste (Contrast Transfer Function)
RSB	Rapport Signal à Bruit
ACP	Analyse en Composantes Principales
SOM	cartes autoadaptatives (Self Organizing Map)
GTM	cartes topographiques génératives (Generative Topographic Mapping)
t-SNE	t-Stochastic Neighborhood Embedding
LLE	Locally Linear Embedding
HLLE	Hessian Locally Linear Embedding
Isomap	Isometric mapping
DGD	Débruitage de Graphe basée sur la Densité
SkG	Graphe squelette
EBC	centralité des arêtes (Edge Betweenness Centrality)
IkNN	intersection des k plus proches voisins

Notations

Générales :

$\mathbb{1}$	fonction indicatrice
I_n	matrice identité
0_n	vecteur nul de dimension n
$SO(n)$	ensemble des rotations de $\mathbb{R}^n \mapsto \mathbb{R}^n$, de centre 0_n
$\mathcal{F}[\cdot]$	transformée de Fourier
$a \equiv b \pmod{c}$	a congru à b modulo c
$\langle \cdot \cdot \rangle$	produit scalaire canonique
$\ \cdot\ _2$	norme euclidienne
\cdot^T	transposée
\wedge	produit vectoriel en dimension 3
$\lfloor \cdot \rfloor$	partie entière
δ_{\cdot}	symbole de Kronecker
$\frac{\delta a}{\delta b}$	dérivée partielle de a par rapport à b
$\arg(\cdot)$	argument d'un nombre complexe
$\hat{\cdot}$	estimation

Tomographie :

- μ taille des images de projection
- n dimension de l'objet imagé
- ρ densité de l'objet imagé, $\rho : \mathbb{R}^n \mapsto \mathbb{R}$
- \mathcal{R} orientation de la projection, $\mathcal{R} \in \text{SO}(n)$
- \mathcal{P} projection continue, $\mathcal{P} \in \mathbb{R}^{n-1} \mapsto \mathbb{R}$
- \mathcal{T} ensemble des paramètres de déformation
- t paramètre de déformation, $t \in \mathcal{T}$
- (θ, φ, ψ) angles de Tait-Bryan utilisés pour paramétrer \mathcal{R}
- U_r vecteur de rotation sur la sphère
- U_s vecteur de rotation planaire
- $d_\alpha(.,.)$ distance angulaire
- $\beta(.,.)$ orientation planaire relative
- Π ensemble des projections discrètes
- π^0 projection discrétisée non bruitée
- π projection discrétisée éventuellement bruitée
- n_p nombre de projections, $n_p = \text{card}(\Pi)$
- σ écart type du bruit

Réduction de dimension :

- m dimension de l'espace des données (dimension des projections discrètes)
- d dimension intrinsèque, dimension de l'espace réduit
- d_E distance euclidienne
- \mathcal{I} ensemble des paramètres intrinsèques (en tomographie, $\mathcal{I} = \text{SO}(n) \times \mathcal{T}$)
- f fonction de génération des données
- \mathcal{M} variété riemannienne, $\mathcal{M} = f(\mathcal{I})$
- $d_{\mathcal{M}}$ distance géodésique sur \mathcal{M} , relative à d_E
- d_a distance recalée
- \sim^a relation d'équivalence indépendante de la rotation planaire
- \mathcal{E} ensemble d'application de la réduction de dimension, $\mathcal{E} \subset \mathbb{R}^m$
- d dimension intrinsèque de la variété
- γ fonction de réduction $\gamma : \mathcal{E} \mapsto \mathbb{R}^d$
- $p(a|b)$ probabilité de a sachant b
- \mathcal{V}_{α}^d relation de voisinage pour la semi-métrique d , paramétrée par α
- $\mathcal{V}_{\alpha}^d(x)$ ensemble des voisins de x pour la relation de voisinage \mathcal{V}_{α}^d
- n_v nombre de plus proches voisins
- G_{α}^d graphe de voisinage
- A ensemble des arêtes de G_{α}^d
- W ensemble des pondérations de G_{α}^d
- $\tilde{d}_{\mathcal{M}}$ semi-métrique géodésique
- n_{sk} nombre de sommets du graphe squelette
- d_{skG} distance relative au graphe squelette
- Δ facteur d'échelle
- D_{Π} densité estimée à partir de l'ensemble Π , $D_{\Pi} : \mathbb{R}^m \mapsto \mathbb{R}_+$

Définitions

Variété : Sous-ensemble obtenu par recollement d'ouverts d'espaces vectoriels. Une variété peut être définie par l'image d'un compact par une fonction C^{∞} .

Apprentissage de variété : Ensemble de méthodes permettant de réduire de manière non-linéaire la dimension d'un ensemble de points. Ces méthodes sont également appelées méthodes de réduction de dimension non-linéaires.

Court-circuit : Arête erronée. La définition est formalisée dans le chapitre 3.

Introduction générale



Contexte

Les travaux de thèse s'inscrivent dans le projet ANR RHODES dont l'objectif est de produire des algorithmes de reconstruction tomographique pour la microscopie électronique à particules isolées appliqués aux macro-molécules déformables. Les travaux de recherche se sont déroulés au sein de l'équipe IMAGeS (anciennement MIV) du laboratoire ICube, en partenariat avec l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC).

Le cadre général des travaux de thèse est la reconstruction tomographique *ab initio* d'objets déformables. L'objectif global est le développement de méthodes de traitement informatique des données (*projections*) dans le but d'estimer, sans *a priori*, les paramètres de projection et le volume à partir d'un ensemble fini de projections discrètes bruitées. La problématique a donné lieu au développement de plusieurs approches complémentaires.

Problématiques abordées

Estimation de paramètres

En reconstruction tomographique *ab initio*, les paramètres de projection de chacune des projections sont inconnus. Une première estimation est nécessaire pour amorcer l'estimation du volume (*reconstruction*). La méconnaissance d'information structurales de la protéine imagée et l'hypothèse de déformation continue a orienté les travaux sur l'*hypothèse de variété* à travers l'utilisation d'outils de *réduction de dimension non-linéaire*.

Détection de courts-circuits

Des arêtes erronées apparaissent dans les graphes de voisinages lorsque la variété est sous-échantillonnée ou que le niveau du bruit présent sur les données est trop élevé. Ces arêtes sont appelées *courts-circuits*. La présence de ces courts-circuits induit des erreurs importantes dans la réduction de dimension et donc dans l'estimation des paramètres de projection qui en dépendent. Les niveaux de bruit atteints dans les données issues de cryo-microscopie électronique à particules isolées rendent les méthodes de détection des courts-circuits existantes inefficaces. Une méthode de détection des courts-circuits, basée sur la distribution estimée des données a donc été développée afin de réduire l'impact du bruit sur l'estimation des paramètres.

Reconstruction *ab initio*

L'absence d'information *a priori* dans l'approche basée sur la réduction de dimension non-linéaire rend l'estimation sensible au bruit, aux distributions non uniformes

des paramètres et au caractère non isométrique de la *fonction de génération des projections*. L'utilisation d'un modèle paramétrique prenant en compte la géométrie des protéines et la transformée de *Radon* à l'origine des projections rend possible une estimation conjointe des paramètres de projection et du volume. De part la formulation du modèle, les estimations sont robustes aux difficultés décrites ci-dessus tout en étant peu gourmandes en ressources calculatoires.

Organisation du manuscrit

Le chapitre 1 introduit les modalités de microscopie utilisées pour l'observation de machines moléculaires, en particulier la cryo-microscopie électronique à particules isolées. La chaîne de traitement complète ainsi que les enjeux relatifs à cette modalité sont décrits afin de centrer la problématique de la thèse sur le traitement d'image appliqué à la reconstruction tomographique *ab initio*. Un état de l'art sur les méthodes de reconstruction *ab initio* est effectué, mettant en avant le problème des déformations continues de l'objet dans le processus de reconstruction.

Le chapitre 2 est consacré à l'estimation des orientations et des niveaux de déformation des projections sans *a priori* sur l'objet imagé. La méthode d'estimation proposée repose sur des outils d'apprentissage de variété. Les différents outils existants ont donc été comparés afin de choisir le plus approprié pour la méthode d'estimation des paramètres de projection proposée.

Le chapitre 3 est consacré à la détection des courts-circuits dans les graphes de voisinage afin d'améliorer la robustesse au bruit des outils d'apprentissage de variété. La notion de court-circuit ainsi que les notions nécessaires à la compréhension de cette problématique sont formalisées. Une nouvelle méthode de détection des courts-circuits est ensuite présentée dans ce chapitre.

Le chapitre 4 est consacré à la reconstruction tomographique *ab initio* d'objets déformables. Une nouvelle méthode de reconstruction, basée sur une représentation paramétrique continue de l'objet est proposée afin de réduire la complexité algorithmique de la reconstruction. Cette approche est généralisée en fin de chapitre pour les objets continûment déformables.

Toutes les méthodes sont testées sur différents jeux de données afin d'évaluer leur capacité à effectuer les tâches souhaitées et de tester leur robustesse au bruit. Une conclusion générale clôt ce mémoire avec un bilan de l'ensemble des travaux et une ouverture sur les perspectives.

Contributions

Les travaux effectués au cours de la thèse font l'objet de communications orales en conférences internationales avec actes, de communications orales en conférence nationale et de soumission en revue :

Conférences internationales avec actes

- Y. Michels et E. Baudrier, "Retrieving the parameters of cryo electron microscopy dataset in the heterogeneous ab-initio case", *ICIP*, 2016.
- Y. Michels, E. Baudrier et L. Mazo, "Radial function based ab-initio tomographic reconstruction for cryo electron microscopy", *ICIP*, 2018.

Conférence nationale

- Y. Michels et E. Baudrier, "Détection des courts-circuits pour la réduction de dimension basée sur les graphes de voisinage", *GRETSI*, 2017.

Soumission en revue

- Y. Michels, E. Baudrier, L. Mazo et M. Tajine, "Density based graph denoising for manifold learning", *soumis*.

Communications orales

- Présentation du projet de fin d'étude en séminaire d'équipe, Janvier 2016.
- Présentation orale des travaux de recherche aux réunions annuelles du projet ANR RHODES, Mars 2016, Mars 2017, Juin 2018.
- Présentation poster aux Journées du Campus d'Illkirch, Mars 2017.
- Présentation orale des travaux de recherche aux 6^{èmes} journées de la Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Avril 2018.
- Présentation orale des travaux de recherche aux Journée du Département Informatique Recherche d'ICube, Juillet 2018.

Vulgarisation scientifique

- Animation du stand ICube-MIV à la fête de la science de Strasbourg, Octobre 2017.
- Présentation de la thèse en 180 secondes aux journées d'animation scientifique du département IRTS d'ICube, Juillet 2018.

Chapitre 1

Introduction

■ *Yeah, although it's, it's sort of a race because we have a new dog and she wakes up very early in the morning. So this time it was the Nobel prize!* ■

Joachim Frank

Sommaire

1.1	État de l'art	2
1.1.1	Modalités d'imagerie	3
1.1.1.1	Cristallographie à rayon X	3
1.1.1.2	Résonance Magnétique Nucléaire	3
1.1.1.3	Cryo-Microscopie Électronique à particules isolées	4
1.1.2	Cryo-Microscopie Électronique à particules isolées	4
1.1.2.1	Chaîne de traitement	4
1.1.2.2	Enjeux de la cryo-MET à particules isolées	6
1.1.2.3	Reconstruction tomographique <i>ab initio</i>	10
1.2	Notations	13
1.2.1	Modélisation de l'acquisition	13
1.2.1.1	Projection	13
1.2.1.2	Discrétisation	14
1.2.1.3	Perturbations	16
1.2.2	Paramétrisation des orientations	16
1.2.2.1	Paramétrisation des orientations par les angles	16
1.2.2.2	Orientation sur la sphère et orientation planaire	17
1.2.2.3	Paramétrisation cartésienne des orientations	17
1.2.2.4	Distance entre deux orientations	18
1.3	Conclusion	21

Ce chapitre introduit la problématique générale et la modélisation utilisée dans l'ensemble du mémoire. Les principales modalités d'imagerie à l'échelle moléculaire sont présentées afin de situer la modalité choisie : la cryo-microscopie électronique à particules isolées. Le principe de l'acquisition et les traitements informatiques spécifiques à la cryo-microscopie électronique à particules isolées sont ensuite détaillés. Les outils utilisés dans l'ensemble du mémoire sont présentés en fin de chapitre.

1.1 État de l'art

Les machines moléculaires sont à l'origine de l'ensemble des procédés élémentaires du vivant tel que la transcription génétique, la fabrication ou la dégradation d'autres machines moléculaires. La compréhension des mécanismes de ces macro-molécules, appelées protéines, nécessite la connaissance fine de leur structure et de leur dynamique. La structure étant donnée par la position dans l'espace de l'ensemble des atomes qui constitue la molécule, et la dynamique faisant référence à l'ensemble des conformations possibles. Dans leur état naturel, les machines moléculaires adaptent leur conformation à leur activité. La connaissance de la dynamique des machines moléculaires observées rend possible l'étude fine de leur comportement. Alors que les microscopes optiques sont limités en résolution de par les phénomènes de diffraction, plusieurs modalités d'imagerie non-optique rendent possible l'observation de protéines à l'échelle atomique. La banque de données des protéines¹, qui recense environ 140 000 fichiers PDB de structures biologiques en janvier 2018, compte environ 89,5% de reconstructions issues de la cristallographie à rayon X, 8,75% issues de la Résonance Magnétique Nucléaire, 1,49% issue de cryo-microscopie électronique et moins de 0,25% sont issues de modalités alternatives. Cependant, seul 35% des volumes reconstruits par microscopie électronique sont utilisés pour générer des fichiers PDB (la base de données internationale EMDDataBank compte 6 358 reconstructions dont 2 331 PDB en juillet 2018) alors que l'ensemble des reconstructions issues de la cristallographie à rayon X et de la Résonance Magnétique Nucléaire permettent de générer des fichiers PDB. Cela donne environ 3% des volumes reconstruits par cryo-microscopie électronique. L'évolution du nombre de reconstruction issues de la microscopie électronique est illustré dans la figure 1.1.

Même si le pourcentage de cryo-microscopie électronique est encore bas, il est actuellement en augmentation car cette modalité a de nombreux d'avantages (en témoigne le prix Nobel décerné en 2017 à J. Dubochet, J. Frank et R. Henderson). Les avantages et les inconvénients des trois modalités principales sont décrits dans les parties suivantes.

1. Protein Data Bank , <https://www.rcsb.org>

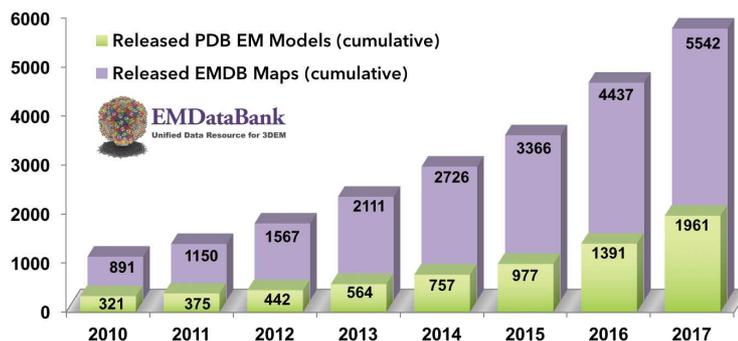


FIGURE 1.1 – Évolution du nombre de reconstruction en microscopie électronique. (Image provenant du site <http://www.emdatabank.org/statistics.html>).

1.1.1 Modalités d'imagerie

1.1.1.1 Cristallographie à rayon X

La cristallographie à rayon X repose sur la diffraction des rayons X par la matière ordonnée (1). Elle permet d'imager à l'échelle atomique des machines moléculaires cristallisées. L'acquisition est effectuée en bombardant un cristal formé de protéines par un faisceau parallèle de rayons X. L'agencement régulier du cristal diffracte le faisceau dans plusieurs directions pour donner un cliché de diffraction. La structure de la protéine est ensuite déterminée par la résolution d'un problème inverse.

La cristallographie à rayons X est la modalité la plus utilisée pour imager des protéines. Néanmoins la résolution de la reconstruction dépend fortement de la régularité du cristal, ce qui rend l'utilisation délicate voire impossible pour certaines protéines pour lesquelles il est difficile de former un cristal régulier. Enfin, il n'est pas possible d'étudier la dynamique des protéines déformables par cristallographie.

1.1.1.2 Résonance Magnétique Nucléaire

La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) est une modalité d'imagerie microscopique basée sur la résonance magnétique du spin de certains noyaux atomiques (2). Cette modalité permet d'imager des molécules qui contiennent des noyaux atomiques de spin nucléaire non-nuls, comme l'hydrogène, l'oxygène, le carbone ou le fer.

L'acquisition est effectuée en soumettant les molécules à observer à un champ magnétique constitué d'une composante stationnaire d'amplitude élevée (de l'ordre de plusieurs tesla) et d'une composante sinusoïdale. L'enregistrement des rayonnements magnétiques émis par les spins lors de leur désexcitation, une fois la composante sinusoïdale coupée, permet de remonter à la structure de la protéine. Contrairement à la cristallographie à rayons X, la RMN permet d'imager des structures dynamiques. Cette modalité est néanmoins plus coûteuse que la cristallographie et la cryo-microscopie électronique, et est limitée à des protéines de masse réduite, de

l'ordre de 10 à 30 kDa, sachant que certaines protéines ont des masses allant jusqu'à 3 900 kDa.

1.1.1.3 Cryo-Microscopie Électronique à particules isolées

Cette modalité d'imagerie repose sur la Microscopie Électronique à Transmission (MET) où le nuage électronique de la protéine est imagé par un faisceau d'électrons parallèle. La Cryo-MET permet d'observer des projections de la densité électronique des protéines, et n'est donc pas limitée par les tailles de la molécule imagée, ni par sa dynamique.

L'acquisition en Cryo-MET est faite en bombardant un échantillon de protéines cryogénisé avec un faisceau parallèle d'électrons. La cryogénisation est effectuée en plongeant un échantillon mince de protéines dans de l'éthane liquide à des températures inférieures à -160 degrés Celsius afin de les figer dans leur état natif. Cette étape immobilise les molécules dont les orientations variaient sous l'effet de l'agitation thermique. En cryo-MET à particules isolées (CMEPI), l'échantillon observé est formé d'un ensemble de protéines contenues dans une couche mince de substrat dont l'épaisseur est de l'ordre de grandeur de la taille des protéines. Chaque image est donc une projection d'un l'échantillon, dans lequel plusieurs spécimens d'une même protéine sont vus sous différentes orientations aléatoires et *a priori* inconnues. En CMEPI, la structure est ensuite obtenue par résolution d'un problème inverse sur un ensemble de sous-images de particules isolées.

Jusqu'en 2017, la limite inférieure sur la masse des molécules était de l'ordre de 200 kDa. Néanmoins, il a récemment été possible d'obtenir une reconstruction avec une résolution de $3,2 \text{ \AA}$ pour des protéines de 64 kDa (3). La CMEPI est une méthode de choix pour imager des structures dynamiques de masse arbitraire. La reconstruction en CMEPI forme le cadre des travaux de recherche présentés dans ce manuscrit. L'état de l'art pour cette modalité fait l'objet de la partie suivante.

1.1.2 Cryo-Microscopie Électronique à particules isolées

1.1.2.1 Chaîne de traitement

La cryo-microscopie électronique à particules isolées désigne l'ensemble de la chaîne d'acquisition et de traitement permettant d'estimer dans les 3 dimensions spatiales la densité électronique d'une macro-molécule à partir d'échantillons cryogénisés contenant une multitude de spécimens de la molécule à imager. L'acquisition est effectuée par cryo-MET pour donner une image de projection de la densité électronique d'un échantillon, comme illustré dans la figure 1.2.

Les particules sont ensuite identifiées, puis isolées dans des sous-images pour former un ensemble d'images de projection de la macro-molécule. Un algorithme de débruitage est appliqué à l'ensemble des projections afin d'améliorer la qualité des images et de faciliter la reconstruction tomographique. L'estimation de la densité

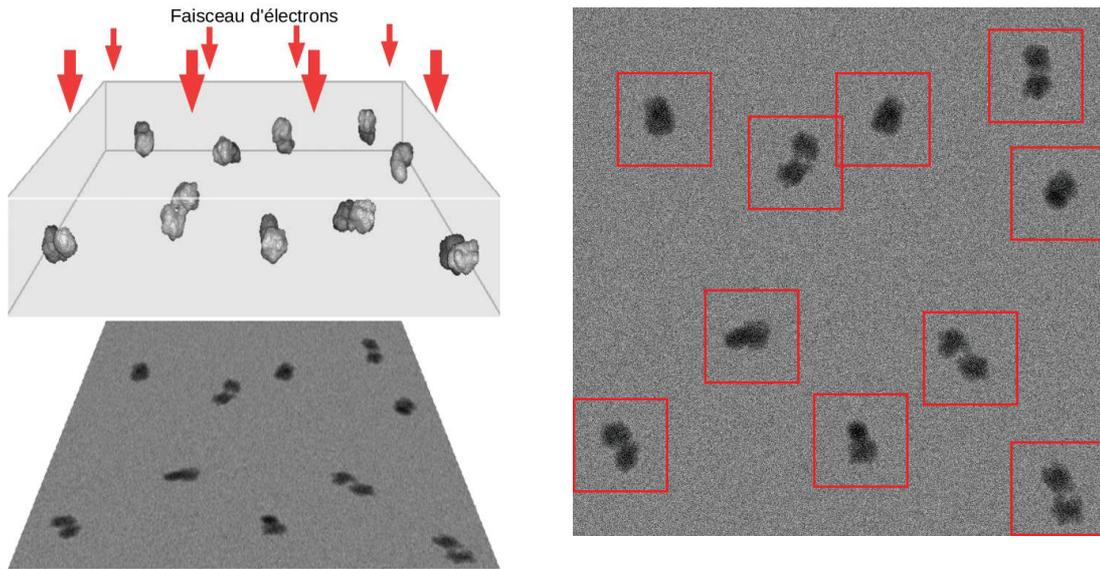


FIGURE 1.2 – Principe d’acquisition en CMEPI. Les protéines sont imagées (gauche) puis identifiées (droite). L’ensemble des sous-images encadrées en rouge est ensuite utilisé pour la reconstruction.

électronique de la particule est généralement effectuée en deux étapes successives (4). Une reconstruction dite *ab initio* donne une estimation faiblement résolue de la densité à partir d’un ensemble de projections moyennées. La reconstruction *ab initio* nécessite une estimation des orientations, qui peut être effectuée lors d’un premier traitement ou conjointement à la reconstruction. Cette première reconstruction est ensuite utilisée comme initialisation d’une étape dite de raffinement qui estime la densité électronique avec une résolution fine à partir de l’ensemble des projections afin d’atteindre des résolutions de l’ordre de l’angström.

Les projections moyennées sont obtenues en regroupant les projections issues d’orientations similaires à l’aide d’algorithmes de classification puis en alignant les projections similaires en translation et en rotation. Le calcul des moyennes, sur une centaine de projections par classe, permet d’augmenter suffisamment le rapport signal à bruit pour pouvoir utiliser des méthodes de reconstruction tomographique *ab initio* existantes. La chaîne de traitement standard est schématisée dans la figure 1.3.

Bien que la CMEPI puisse atteindre des résolutions quasiment atomiques pour certaines machines moléculaires, cette modalité est limitée par de nombreuses difficultés qui font encore aujourd’hui l’objet de recherches actives. L’amélioration de la résolution ainsi que l’augmentation du nombre de molécules pouvant être imagées sont dues à des développements effectués sur l’ensemble de la chaîne d’acquisition. Ces améliorations vont des techniques de purification et de préparation des échantillons, jusqu’aux algorithmes de traitement de l’information permettant de travailler sur des données plus volumineuses tout en complexifiant les modèles utilisés en pas-

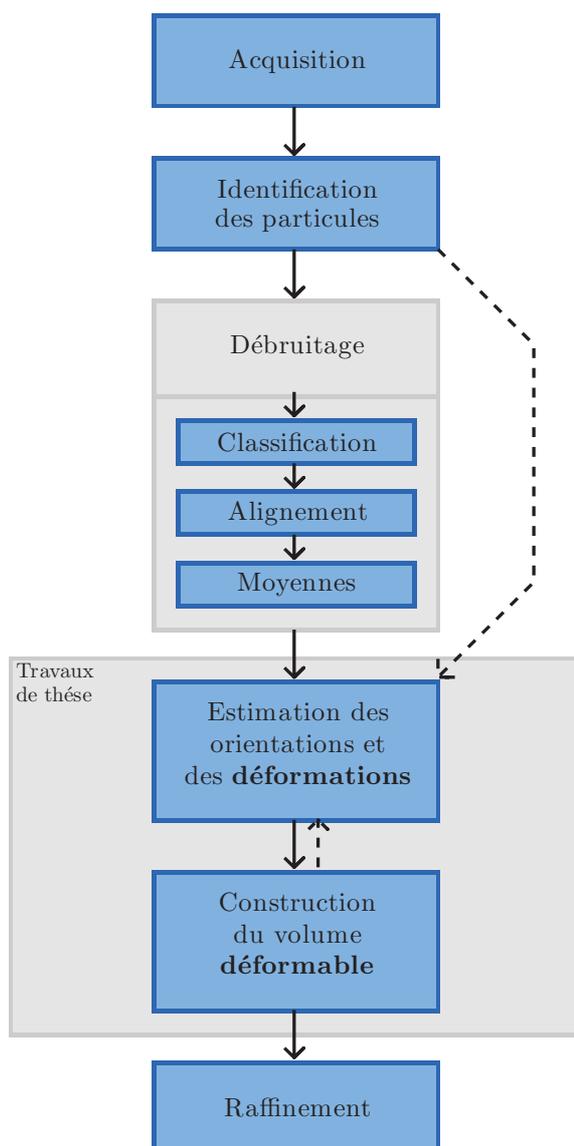


FIGURE 1.3 – Principe de reconstruction tomographique.

sant par les technologies d’acquisition, permettant aujourd’hui un comptage des électrons sous forme de vidéo.

Les enjeux des algorithmes de traitement de l’information utilisés dans l’ensemble de la chaîne de reconstruction tomographique sont détaillés dans la partie suivante.

1.1.2.2 Enjeux de la cryo-MET à particules isolées

L’information recherchée en CMEPI est un volume en 3 dimensions contenant la densité électronique en tout point de l’espace de la molécule imagée. Cette in-

formation est contenue dans l'ensemble des images de projection acquises par le microscope électronique. Cependant, l'information présente dans les images de projection est dégradée pour plusieurs raisons qui sont listées ci-dessous.

Fonction de transfert de contraste La formation des projections dans le plan focal du microscope électronique est spatialement modifiée par la fonction de transfert de contraste (CTF est l'acronyme anglais d'usage) du microscope. La fonction de transfert de contraste est une perturbation déterministe, il est donc possible de la corriger.

Cette perturbation est modélisée, dans la littérature par la convolution entre l'image de projection sans perturbation et une fonction radiale (4). La CTF dépend du microscope et de ses réglages, notamment la valeur de dé-focalisation. La correction de la CTF est effectuée lors d'un traitement préliminaire par déconvolution sur les projections prises pour différentes valeurs de dé-focalisation du microscope électronique. Les différentes dé-focalisation donnent différents zéros de la fonction de transfert, il est donc possible de retrouver l'information originale sur l'ensemble des fréquences.

Perturbation stochastique des projections Le signal enregistré lors de l'acquisition est également perturbé par la nature stochastique du faisceau d'électrons. En effet, afin de conserver la structure des protéines, les acquisitions sont effectuées avec des doses de l'ordre de 20 électrons par angström carré, et des surfaces de pixel inférieures à l'angström carré.

La quantité d'électrons collectée par pixel est modélisée par une loi de Poisson, souvent approchée, dans la littérature par un bruit additif gaussien centré. De plus, le facteur d'atténuation du faisceau d'électrons par les protéines est proche du facteur d'atténuation du faisceau par le substrat (eau). Le contraste de l'image de projection est donc fortement limité. Il en résulte des Rapports Signal à Bruit (RSB) pouvant être inférieurs à -20 dB, soit 100 fois plus de bruit que de signal en variance.

Le bruit sur les images de projection a un impact sur l'ensemble des traitements numériques. En effet, en plus de réduire le signal présent dans chacune des images, le bruit introduit des erreurs de classification lors de l'identification des particules isolées. Il existe donc des images de projection de particules isolées qui ne contiennent aucune particule. Ces images doivent être détectées pendant l'étape de débruitage ou pendant les différentes reconstructions afin d'améliorer la qualité de la reconstruction finale.

Les perturbations stochastiques sont prises en compte dans les algorithmes de reconstruction par le traitement statistique des données.

Hétérogénéité des projections La reconstruction tomographique a pour objectif d'estimer la densité électronique de la molécule imagée. Cependant les projections

des particules isolées ne proviennent pas d'un unique spécimen. Il existe donc une variabilité au sein de l'ensemble des spécimens présents dans l'échantillon (4).

Cette variabilité peut être intrinsèquement de nature discrète, lorsqu'il existe un ensemble fini de conformations de la macro-molécule imagée. Par exemple avec l'existence ou l'absence de molécules spécifiques dans un site actif de la molécule imagée. Les conformations représentées dans l'ensemble des projections peuvent également être discrètes lorsque la nature intrinsèque des déformations est continue mais que seul un nombre fini d'états sont statistiquement représentés. Par exemple, un mouvement d'ouverture ou de fermeture d'un site actif dont les états ouvert et fermé ont une énergie basse par rapport aux états intermédiaires. Les deux sources d'hétérogénéité discrète sont illustrées dans les figures 1.4 et 1.5



FIGURE 1.4 – Hétérogénéité discrète intrinsèque, (a) absence de molécule dans le site actif, (b) présence d'une molécule dans le site actif.

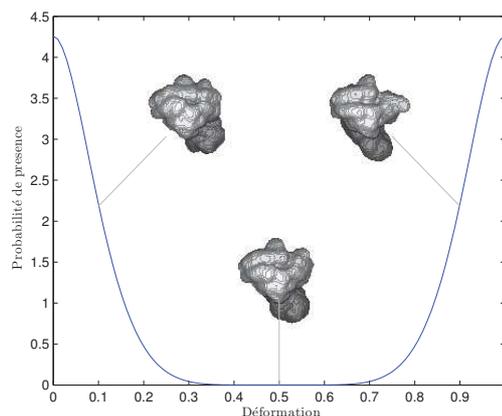


FIGURE 1.5 – Hétérogénéité discrète statistique

Il existe également des déformations continues de la molécule, qui correspondent au déplacement de plusieurs sous-ensembles de la molécule les uns par rapport aux autres. On parlera de déformations continue lorsque toutes les conformations sont statistiquement représentées dans l'ensemble des projections. La cryogénéisation de l'échantillon fixe pendant l'acquisition chaque spécimen dans une conformation donnée, tous les spécimens étant potentiellement dans des conformations différentes.

Lorsqu'il n'est pas possible de séparer les différents états par des procédés physique ou chimique, les images de projection acquises contiennent les différentes conformations. Les conformations doivent donc être séparées numériquement, sur les images de projection, avant la reconstruction afin de ne pas réduire la résolution ou créer des artefacts.

Paramètres de projection inconnus Les méthodes de reconstruction tomographique nécessitent au minimum la connaissance des orientations de chacune des projections. Lorsque les données sont hétérogènes, l'hétérogénéité doit être paramétrée et les paramètres doivent être estimés afin de classer les projections des particules isolées et de créer des sous-ensembles de projections homogènes.

L'ensemble de ces paramètres doivent être estimés en amont ou conjointement à la reconstruction tomographique *ab initio*. Cependant, le bruit présent sur les projections rend l'estimation des paramètres de projection difficile.

Coûts calculatoires élevés Les niveaux de bruits élevés et l'absence de connaissance *a priori* sur les paramètres de projection réduisent l'information présente dans chaque image de projection isolée. Un grand nombre de projections est donc nécessaire pour reconstruire le volume. Le nombre de projections utilisées pour les reconstructions avec des résolutions de quelques angströms est de l'ordre de plusieurs centaines de milliers d'images de projection. Par exemple, 175 374 images de projection sont utilisées dans (3) pour reconstruire un volume avec une résolution de 3,2 Å. De plus, afin d'améliorer la résolution du volume reconstruit, les images de projections doivent être fortement résolues, certains jeux de données pouvant dépasser les 500×500 pixels par image.

Les coûts calculatoires qui en résultent, pour une reconstruction tomographique, peuvent dépasser les 500 000 heure CPU sur des centres de calculs (5). La complexité algorithmique des méthodes de traitement est donc un paramètre crucial pour le développement de nouvelles méthodes.

L'ensemble des difficultés présentées sont rencontrées lors de la première étape de reconstruction tomographique. De plus, l'état de l'art effectué dans la partie suivante met en avant le peu de solutions existantes pour effectuer des reconstructions sur des ensembles de projections hétérogènes. Cela constitue la problématique de nos travaux. Les recherches que nous avons effectuées sur ce problèmes portent sur l'estimation des paramètres de projection et sur les algorithmes de reconstruction pour la reconstruction tomographique *ab initio*. Plusieurs algorithmes de reconstruction tomographiques *ab initio* existent dans la littérature. Ils sont donc présentés dans la partie suivante.

1.1.2.3 Reconstruction tomographique *ab initio*

Les reconstructions à haute résolution obtenues ces dernières années (6) sont générées à partir d’algorithmes de raffinement dépendant d’un modèle initial (7). Le volume initial est utilisé pour estimer l’orientation de chaque projection. Les orientations estimées sont ensuite utilisées pour améliorer le volume. Les étapes d’estimation des orientations et du volume sont itérées jusqu’à convergence. Cette approche converge généralement dans des optimums locaux, il est donc nécessaire d’utiliser un volume initial proche du volume recherché. La présence d’erreurs dans le volume initial induit une erreur de modèle dans le volume final (8). La reconstruction *ab initio* joue donc un rôle essentiel pour la reconstruction à haute résolution.

Le volume initial peut être issu de modalités d’imagerie complémentaires ou d’une reconstruction tomographique *ab initio* à partir des projections débruitées. Les méthodes de reconstruction tomographique nécessitent la connaissance des orientations. Les reconstructions *ab initio* sont généralement effectuées en deux étapes successives qui sont l’estimation des orientations suivi de la reconstruction tomographique. Un état de l’art sur les méthodes d’estimation des orientations et des méthodes de reconstruction existantes est présenté ci-dessous.

Utilisation d’une série d’inclinaison Il est possible, de projeter l’échantillon suivant une série d’inclinaisons successives dont les variations d’orientation sont contrôlées lors de l’acquisition, et donc connues (9; 10). La connaissance de plusieurs orientations pour un même spécimen permet, avec l’aide d’algorithmes de classification et de recalage en orientation, d’estimer les orientations pour chacune des projections. Ces orientations sont ensuite utilisées par des algorithmes de reconstruction tomographique pour obtenir le volume initial.

Néanmoins, l’acquisition suivant plusieurs orientations nécessite soit de soumettre les molécules à des doses d’électrons supérieures au risque de les dégrader et de perdre en résolution, soit de réduire la dose par acquisition et de perdre en RSB. Afin d’éviter les acquisition multiples, il est possible de reconstruire des volumes en *ab initio* directement à partir d’une unique acquisition, sans connaissance *a priori* sur les orientations des projections. Différentes propriétés de la transformée de Radon sont alors exploitées pour estimer les orientations.

Propriété de la ligne commune Lorsque les données sont homogènes, la transformée de Fourier d’une projection est égale à la transformée de Fourier du volume dans le plan orthogonal à l’axe de projection passant par le centre de rotation (11). Cette propriété est illustrée dans la figure 1.6. Il en résulte que chaque paire de projections possède une ligne commune dans le domaine de Fourier. La propriété de la ligne commune existe également dans le domaine spatial : pour toute paire de projections, il existe une projection 1D commune. Lorsque le nombre de projec-

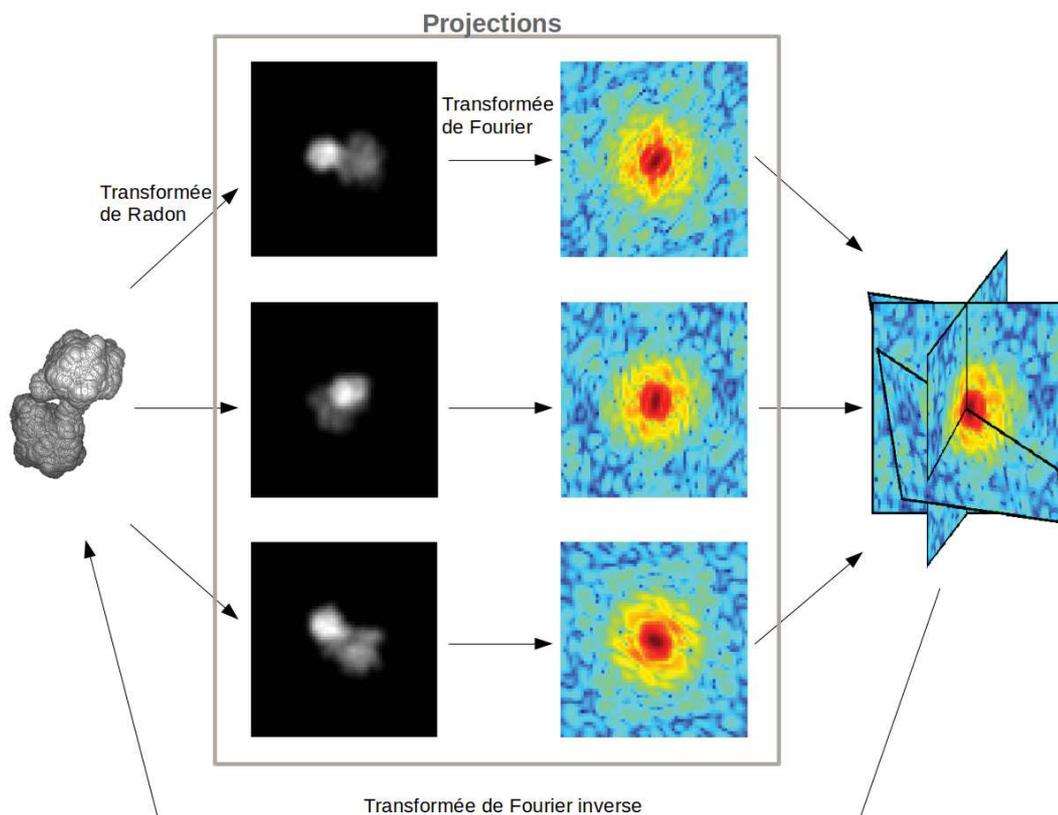


FIGURE 1.6 – Illustration de la propriété des lignes communes.

tions est supérieur ou égal à 3, il est possible d'estimer l'orientation relative des projections en utilisant leurs lignes communes (12). Il est ensuite possible d'estimer la transformée de Fourier du volume en interpolant les transformées de Fourier des projections dans l'espace, et donc de retrouver le volume dans le domaine spatial en appliquant la transformée de Fourier inverse au volume interpolé.

Moments des projections Une seconde approche repose sur la conservation du moment d'ordre 2 par la transformée de Radon (13; 14). Les moments d'ordre 2 sont utilisés pour définir une distance angulaire entre des projections dont les orientations sont similaires. Les voisinages sur les orientations sont déterminés de manière unique par les moments d'ordre supérieurs. Les distances angulaires entre voisins sont propagées avec un algorithme de plus court chemin afin d'estimer l'écart angulaire entre toutes les paires de projections. Les écarts angulaires sont ensuite utilisés pour la reconstruction tomographique. Cette approche, de la même manière que la précédente, repose sur l'hypothèse de données homogènes. Elle n'est donc pas applicable aux molécules déformables.

Réduction de dimension non-linéaire La réduction de dimension non-linéaire a également été proposée dans la littérature pour estimer les orientations (15; 16). En effet, les projections appartiennent à une variété riemannienne dont la dimension intrinsèque est faible devant la dimension de l'espace ambiant. La réduction

de dimension non-linéaire a été utilisée uniquement pour l'estimation de l'orientation dans le cas d'objets planaires statiques. Néanmoins l'hypothèse de variété ne demande aucun *a priori* sur l'homogénéité des données. La réduction de dimension est donc utilisable pour estimer les paramètres de projection d'objets continûment déformables et n'est pas limitée aux objets planaires. Une méthode d'estimation des paramètres de projections est proposée dans le chapitre 2. La reconstruction tomographique est ensuite effectuée avec la connaissance des orientations estimées.

Reconstruction conjointe Il est également possible d'estimer conjointement les orientations et le volume (17). La reconstruction est formalisée sous la forme d'un problème d'optimisation d'une fonction de coût dépendant des orientations et du volume. L'optimisation par la méthode du recuit simulé (18) rend possible la reconstruction du volume. Une méthode de reconstruction conjointe optimisée en ressources calculatoires est proposée dans le chapitre 4. La méthode de reconstruction développée lors de la thèse permet de reconstruire des structures dynamiques.

Une fois les orientations – et les déformations estimées – un algorithme de reconstruction tomographique est utilisé afin de reconstruire le volume, éventuellement pour différentes conformations. Les méthodes de reconstruction, regroupées en trois familles sont présentées ci-dessous.

Inversion de la transformée de Fourier La transformée de Fourier discrète d'une projection est égale à la transformée de Fourier discrète du volume dans le plan orthogonal à l'axe de projection passant par le centre de rotation (11). Il est donc possible de reconstituer la transformée de Fourier discrète du volume en interpolant un ensemble de transformées de Fourier discrète de projections placées dans le volume. La reconstruction est illustrée dans la figure 1.6. Le volume est ensuite déterminé dans le domaine spatial en appliquant la transformée de Fourier discrète inverse au volume interpolé.

Méthode de rétro-projection Les algorithmes de rétroprojection permettent de reconstruire l'objet en intégrant les projections suivant les axes de projections (19). Plusieurs variantes comme la rétro-projection filtrée (20) ont été proposées dans la littérature afin de pouvoir reconstruire l'objet sans biais.

Méthodes de reconstruction algébriques Les deux familles précédentes demandent une infinité de projections et une distribution uniforme pour converger. La famille des méthodes de reconstruction algébriques repose sur la linéarité de la transformée de Radon à l'origine des projections. En tomographie discrète, où le volume et les projections sont définis par un nombre fini de voxels ou de pixels, chaque pixel de chaque projection est une combinaison linéaire des voxels du volume. Les coef-

ficients des combinaisons linéaires sont déterminés par des formules géométriques dépendant de la position du pixel sur l'image de projection et de l'orientation de la projection. Le volume est donc obtenu en inversant le système linéaire. L'inversion exacte du système n'étant généralement pas possible, le volume est estimé avec des méthodes d'approximation comme Algebraic Reconstruction Technique (ART) ou Simultaneous Iterative Reconstruction Technique.

Les méthodes de reconstruction tomographiques *ab initio* existantes reposent toutes sur l'hypothèse de données homogènes afin d'utiliser les propriétés propres à la transformée de Radon. L'hétérogénéité est traitée en CMEPI en classant les données par conformations similaires afin de retrouver l'hypothèse de données homogènes sur les sous-ensembles de projections et pouvoir appliquer les algorithmes de reconstruction tomographique détaillés dans les paragraphes précédents (21). Cependant, il existe toujours des machines moléculaires dont la résolution reste limitée par l'hétérogénéité même après classification. C'est par exemple le cas de la protéine SAGA impliquée dans la transcription génétique, dont la résolution de certains sous-ensembles est nettement inférieure à la résolution des projections. La suite du mémoire est consacrée au développement de méthodes d'estimation des paramètres de projection et de reconstruction tomographiques *ab initio* qui prennent en compte les déformations continues dès la modélisation du problème.

Les travaux effectués reposent sur un ensemble de notations communes définies dans la partie suivante.

1.2 Notations

1.2.1 Modélisation de l'acquisition

Les images de projection sont modélisées par trois étapes successives qui sont la projection de la densité de l'objet, la discrétisation du projeté et une perturbation du signal.

1.2.1.1 Projection

Lors de l'acquisition, l'échantillon contenant les particules à imager est traversé par un faisceau d'électrons. Le faisceau est focalisé par un ensemble de lentilles magnétiques afin de le rendre parallèle. L'interaction entre le faisceau d'électrons et l'échantillon se fait sous forme d'une atténuation du faisceau (absorption des électrons par la matière) et diffusion du faisceau (déviations des trajectoires des électrons). Le phénomène de diffusion est faible devant l'atténuation du faisceau. La diffusion est donc négligée, ce qui conduit à modéliser l'image acquise en transmission par l'intégrale de la densité électronique de l'échantillon sur les lignes parallèles

formées par le faisceau.

Soit un objet statique, on suppose qu'il est observable à travers une fonction à support compact, ρ , de $\mathbb{R}^n \mapsto \mathbb{R}$ de classe C^∞ , où n est la dimension de l'espace ambiant. La dimension de l'espace, n , est limitée à 2, ce qui correspond à un cas simplifié de tomographie et à 3, utilisé pour modéliser les données en CMEPI. Dans le cas de la CMEPI, les macro-molécules sont observables par leur densité électronique. La densité électronique, ρ , n'est pas directement mesurable, seul un ensemble fini de projections discrètes sont accessibles. Par convenions, la densité électronique des objets et des projections sont données relativement à la densité moyenne du substrat afin de travailler avec des fonctions intégrables. Les parties de la molécule dont la densité électronique est plus faible que celle du substrat sont donc de valeurs négatives.

La projection de la densité est modélisée par la transformation de Radon de ρ . On note $\mathcal{B} = \{e_i, i \in \llbracket 1, n \rrbracket\}$ la base canonique de \mathbb{R}^n . Soit $X \in \mathbb{R}^n$, on note $X_{n-1} \in \mathbb{R}^{n-1}$ tel que $X = xe_1 + X_{n-1}$, avec $x \in \mathbb{R}$. L'ensemble des rotations de $\mathbb{R}^n \mapsto \mathbb{R}^n$, de centre 0_n est noté $\text{SO}(n)$, où 0_n est le vecteur nul. La transformée de Radon est définie pour toute orientation $\mathcal{R} \in \text{SO}(n)$ par :

$$\mathcal{P}(\rho, \mathcal{R}) : X_{n-1} \rightarrow \int_{\mathbb{R}} \rho(\mathcal{R}^{-1} \times (xe_1 + X_{n-1})) dx .$$

La transformée de Radon est illustrée, en dimension 3, par la figure 1.7.

L'opération de projection est généralisable aux objets déformables. Un objet est dit déformable s'il est représenté par un ensemble de fonctions de densité de cardinal supérieur à 1, éventuellement infini. On suppose qu'il existe un compact \mathcal{T} de dimension fini homéomorphe à l'ensemble des fonctions de densité. Les éléments $t \in \mathcal{T}$ paramètrent la déformation de l'objet, et sont appelés niveaux de déformations.

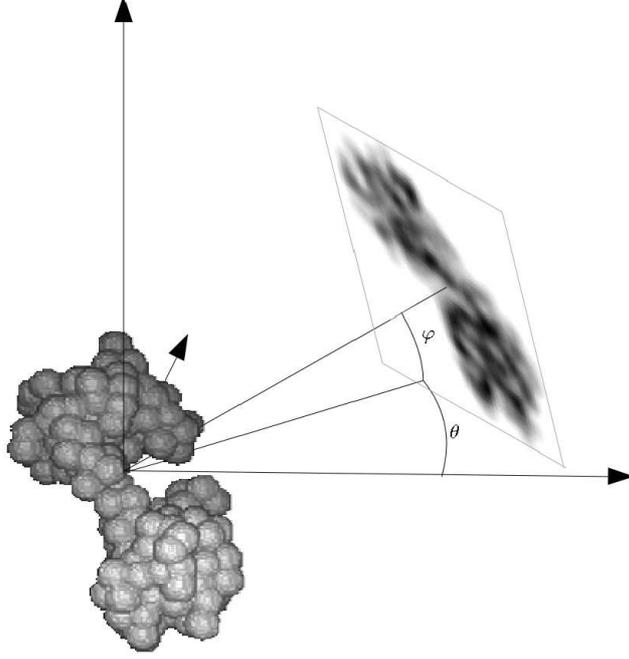
On généralise ρ aux objets déformables paramétrés par l'ensemble \mathcal{T} par la fonction de classe C^∞ , $\rho : \mathbb{R}^n \times \mathcal{T} \mapsto \mathbb{R}$ et les projections par :

$$\mathcal{P}(\rho, \mathcal{R}, t) : X_{n-1} \rightarrow \int_{\mathbb{R}} \rho(\mathcal{R}^{-1} \times (xe_1 + X_{n-1}), t) dx .$$

Remarquons que pour les objets statiques l'ensemble des paramètres de déformation, \mathcal{T} , est de cardinal 1. Si l'ensemble \mathcal{T} est de cardinal fini, les déformations sont dites discrètes. Si l'ensemble \mathcal{T} est connexe, les déformations sont dites continues. On supposera, pour les déformations continues que la distribution des déformations est uniforme sur \mathcal{T} et que la fonction $t \mapsto \rho(\cdot, t)$ est une isométrie pour la norme L_2 . Par simplification, la projection, $\mathcal{P}(\rho, \mathcal{R}, t)$, sera notée \mathcal{P} . La projection du volume est ensuite discrétisée lors de l'acquisition numérique des images de projection.

1.2.1.2 Discrétisation

Les détecteurs utilisés en microscopie électronique sont formés d'une matrice de capteurs élémentaires (pixels) répartis régulièrement sur une grille rectangulaire.

FIGURE 1.7 – Projection d'un volume 3D suivant l'orientation $(\theta, \varphi, 0)$.

Chaque image de projection est formée par une sous-image carrée de l'image acquise par le microscope. On suppose que l'étape d'identification des particules est parfaitement réalisée : la projection de la densité de l'objet est centrée sur l'image de projection. On note μ la largeur de l'image en pixels. En dimension 3, chaque pixel est indexé par le couple d'entiers $(i, j) \in \llbracket 0; \mu - 1 \rrbracket^2$. Soit τ la taille d'un pixel sur le capteur, on suppose que la frontière entre les pixels est d'épaisseur négligeable. L'intensité au pixel d'indice (i, j) , noté $\pi_{i,j}^0$, est donnée par la moyenne de l'intensité sur la surface du pixel donné par la formule :

$$\pi_{i,j}^0 = \int_{-(i+1-\frac{\mu}{2})\tau}^{-(i-\frac{\mu}{2})\tau} \int_{(j-\frac{\mu}{2})\tau}^{(j+1-\frac{\mu}{2})\tau} \mathcal{P}(x, y) dx dy .$$

La projection discrète π^0 est une matrice de fonctions dépendantes du volume, ρ , de l'orientation, \mathcal{R} , et du niveau de déformation, t . Pour chaque pixel, les erreurs dues à la quantification des intensités sont supposées négligeables par rapport à l'écart-type du bruit. La quantification n'est donc pas prise en compte dans les travaux présentés, et on suppose que pour tout couple (i, j) , $\pi_{i,j}^0$ est à valeur dans \mathbb{R} .

L'acquisition ne permet pas de capter l'information parfaite de la projection. Cette information est détériorée par des perturbations physiques qui sont décrites ci-dessous.

1.2.1.3 Perturbations

Les perturbations dans les données de microscopie électronique à particules isolées sont de nature variée. Les principales sources sont la fonction de transfert de contraste (CTF), le bruit et les données aberrantes (4). La formation des projections dans le plan focal du microscope électronique est spatialement modifiée par la CTF du microscope. Néanmoins, la fonction de transfert de contraste peut être corrigée. On suppose ici que la CTF a été corrigée sur l'ensemble des projections.

La perturbation stochastique des images de projection est modélisée par un bruit blanc, additif, centré et gaussien dont l'écart-type est noté σ . Les données sont normalisées, de sorte à ce que $\sigma = 1$ donne un RSB de 0 dB.

Les notations et modélisations relatives aux projections sont complétées par un ensemble de notations et propriétés spécifiques aux orientations, qui ont un rôle central dans la reconstruction tomographique.

1.2.2 Paramétrisation des orientations

Plusieurs paramétrisations ont été utilisées dans ces travaux pour paramétrer les orientations dans l'ensemble $SO(3)$. Le choix d'une paramétrisation dépend de la tâche en question. Les différentes paramétrisations de l'ensemble $SO(3)$ sont introduites dans cette partie afin de donner les avantages et inconvénients de chacune.

1.2.2.1 Paramétrisation des orientations par les angles

Les orientations sont paramétrables par les trois angles d'Euler ou les trois angles de Tait-Bryan. La paramétrisation choisie dans ces travaux pour orienter les objets et les projections est la paramétrisation de Tait-Bryan avec la convention "x-y'-z" (en rotations intrinsèques). La convention choisie permet de rendre compte intuitivement de l'orientation de l'objet, elle est donc utilisée pour l'ensemble des opérations de rotations. La matrice de rotation du repère objet au repère observateur est :

$$\mathcal{R}_{\theta,\varphi,\psi} = \begin{pmatrix} \cos(\theta) & -\sin(\theta) & 0 \\ \sin(\theta) & \cos(\theta) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \cos(\varphi) & 0 & -\sin(\varphi) \\ 0 & 1 & 0 \\ \sin(\varphi) & 0 & \cos(\varphi) \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\psi) & -\sin(\psi) \\ 0 & \sin(\psi) & \cos(\psi) \end{pmatrix} .$$

L'unicité de la paramétrisation étant faite en prenant les angles $(\theta, \varphi, \psi) \in \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z} \times [-\pi/2; \pi/2] \times \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}$ et en fixant $\theta = 0$ si $\varphi = \pm\pi/2$.

Notons qu'il existe une infinité de restrictions sur les angles, (θ, φ, ψ) , permettant de rendre la paramétrisation unique. En revanche, il est impossible de définir une paramétrisation par les angles qui est continue par rapport à l'orientation.

De plus, la paramétrisation par les angles rend difficile la comparaison entre deux orientations.

1.2.2.2 Orientation sur la sphère et orientation planaire

L'orientation peut être séparée en deux orientations qui sont l'orientation sur la sphère et l'orientation planaire.

L'orientation sur la sphère correspond à l'axe de projection. Pour la paramétrisation définie dans le paragraphe précédent, l'orientation sur la sphère est paramétrée de manière unique par les angles θ et φ .

Dans le cadre de la tomographie, il existe des objets tels que, pour deux orientations sur la sphère quelconques non opposées ($\theta_1 \not\equiv \theta_2 + \pi \pmod{2\pi}$ ou $\varphi_1 \neq -\varphi_2$), les projections ne sont pas égales à une transformation rigide près.

L'orientation planaire correspond à l'orientation de l'observateur par rapport à l'axe de projection. Elle est définie pour une orientation sur la sphère donnée. Quel que soit l'objet observé, pour deux projections prises avec les mêmes orientations sur la sphère, quel que soit les orientations dans le plan, il existe une transformation rigide telle que les projections soient égales. Deux projections prises suivant la même orientation sur la sphère contiennent donc la même information. Il est donc intéressant de séparer l'orientation sur la sphère et l'orientation dans le plan.

Toute orientation de $SO(3)$ peut être paramétrée de manière unique par son orientation sur la sphère et son orientation planaire.

1.2.2.3 Paramétrisation cartésienne des orientations

Des mesures de similarité entre les orientations sont nécessaires pour évaluer les algorithmes d'estimation des orientations. Cependant, la paramétrisation des orientations par les angles n'est pas adaptée à la comparaison des orientations. La paramétrisation cartésienne des orientations a pour objectif de faciliter la comparaison des orientations.

Les orientations sont paramétrées par deux vecteurs de \mathbb{R}^3 , U_r et U_s (6 scalaires contraints par $\|U_r\|_2 = 1$, $\|U_s\|_2 = 1$ et $\langle U_r | U_s \rangle = 0$, où $\langle . | . \rangle$ est le produit scalaire canonique associé à la norme euclidienne $\|\cdot\|_2$). Le vecteur U_r définit de manière unique l'orientation sur la sphère car il est, par définition, l'axe de projection.

Pour un axe de projection, U_r donné, le vecteur U_s définit de manière unique l'orientation planaire.

Formules de passage entre les paramétrisations Le passage entre la paramétrisation par les angles et la paramétrisation cartésienne est unique. Les formules de passage sont données ci-dessous dans le repère objet.

Passage de la paramétrisation par les angles à la paramétrisation cartésienne :

$$U_r^T = \mathcal{R}_{\theta,\varphi,\psi} \times (1, 0, 0)^T ,$$

$$U_s^T = \mathcal{R}_{\theta,\varphi,\psi} \times (0, 1, 0)^T .$$

Par analogie, on définit également

$$U_t^T = \mathcal{R}_{\theta,\varphi,\psi} \times (0, 0, 1)^T = U_r \wedge U_s .$$

Passage de la paramétrisation cartésienne à la paramétrisation par les angles :

$$\varphi = \arcsin(\langle U_r | (0, 0, 1) \rangle) ,$$

$$\begin{aligned} \theta &= \arg(\langle U_r | (1, 0, 0) \rangle + i \langle U_r | (0, 1, 0) \rangle) & \text{si } \varphi \neq \pm \frac{\pi}{2} \\ &= 0 & \text{si } \varphi = \pm \frac{\pi}{2} \end{aligned} ,$$

avec $i^2 = -1$ et $\arg(z)$ l'argument du nombre complexe $z \in \mathbb{C}$.

En posant $U_e^T = \mathcal{R}_{\theta,\varphi,0}^{-1} \times U_s^T$, on a :

$$\begin{aligned} U_e^T &= \mathcal{R}_{\theta,\varphi,0}^{-1} \times \mathcal{R}_{\theta,\varphi,\psi} \times (0, 1, 0)^T \\ &= \mathcal{R}_{0,0,\psi} \times (0, 1, 0)^T \end{aligned} ,$$

ce qui donne :

$$\psi = \arg(\langle U_e | (0, 1, 0) \rangle + i \langle U_e | (0, 0, 1) \rangle) .$$

La paramétrisation cartésienne des orientations est utilisée dans la suite pour définir deux distances entre les orientations : une première spécifique à l'orientation sur la sphère et une seconde spécifique à l'orientation planaire relative.

1.2.2.4 Distance entre deux orientations

La distance angulaire et l'orientation planaire relative sont définies dans cette partie. La distance angulaire entre deux orientations sur la sphère permet de quantifier la précision sur l'estimation de l'axe de projection. Cette distance, indépendante de la rotation dans le plan, est utilisée pour évaluer la similarité entre deux projections.

Cette distance est donnée en radian par la formule :

$$d_\alpha(\mathcal{R}_1, \mathcal{R}_2) = \arccos(\langle U_{r,1} | U_{r,2} \rangle) , \quad (1.1)$$

où \mathcal{R}_1 et \mathcal{R}_2 sont deux orientations avec $U_{r,1}$ et $U_{r,2}$ leur vecteurs d'orientation respectifs sur la sphère.

L'orientation planaire relative permet d'aligner les projections en rotation.

Définition 1 (Aligner). Soient deux orientations, $\mathcal{R}_1, \mathcal{R}_2 \in \text{SO}(3)$. L'orientation \mathcal{R}_2 est dite alignée avec l'orientation \mathcal{R}_1 s'il existe un réel γ tel que $\|U_{\gamma,1} - U_{\gamma,2}\|_2 = 0$, avec $U_{\gamma,k} = \cos(\gamma)U_{s,k} + \sin(\gamma)U_{t,k}$.

Cet alignement réduit la dimension intrinsèque de la variété formée par l'ensemble des projections suivant toutes les orientations de $\text{SO}(3)$ sans réduire la quantité d'information utile à la reconstruction tomographique. L'hypothèse de variété est définie dans la partie 2.3.1.1.

Proposition 1 (Alignement). Quelque soit $\mathcal{R}_1, \mathcal{R}_2 \in \text{SO}(3)$, il existe une orientation $\tilde{\mathcal{R}}_2 \in \text{SO}(3)$ de même orientation sur la sphère que \mathcal{R}_2 ($\tilde{U}_{r,2} = U_{r,2}$) telle que $\tilde{\mathcal{R}}_2$ et \mathcal{R}_1 soient alignées. L'opération qui permet de construire $\tilde{\mathcal{R}}_2$ à partir de \mathcal{R}_1 et \mathcal{R}_2 est appelée alignement de \mathcal{R}_2 sur \mathcal{R}_1 et est effectuée en prenant :

$$\tilde{U}_{s,2} = \cos(\beta)U_{s,2} + \sin(\beta)U_{t,2} \quad ,$$

avec

$$\begin{aligned} \beta &= \arg(\langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{s,2} \rangle + i \langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{t,2} \rangle) \\ &\quad - \arg(\langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{s,1} \rangle + i \langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{t,1} \rangle) \quad \text{si } U_{r,1} \neq U_{r,2} \quad , \\ \beta &= \arg(\langle U_{s,1} | U_{s,2} \rangle + i \langle U_{s,1} | U_{t,2} \rangle) \quad \text{sinon} \quad , \end{aligned}$$

Démonstration. Soient deux orientations, $\mathcal{R}_1, \mathcal{R}_2 \in \text{SO}(3)$.

Si $U_{r,1} = U_{r,2}$, le nombre γ utilisé dans la définition 1 peut être choisi arbitrairement. En posant $\gamma = 0$ on obtient l'égalité

$$\tilde{U}_{s,2} = \cos(\beta)U_{s,2} + \sin(\beta)U_{t,2} = U_{s,1} \quad ,$$

ce qui donne $\beta = \arg(\langle U_{s,1} | U_{s,2} \rangle + i \langle U_{s,1} | U_{t,2} \rangle)$.

Si $U_{r,1} \neq U_{r,2}$, s'il existe $\tilde{\mathcal{R}}_2$ de même orientation sur la sphère que \mathcal{R}_2 telle que $\tilde{\mathcal{R}}_2$ et \mathcal{R}_1 soient alignées, alors par définition, il existe γ tel que $\|U_{\gamma,1} - U_{\gamma,2}\|_2 = 0$. On a donc les égalités

$$\begin{cases} \tilde{U}_{s,2} = \cos(\beta)U_{s,2} + \sin(\beta)U_{t,2} \\ \tilde{U}_{\gamma,2} = \cos(\gamma)\tilde{U}_{s,2} + \sin(\gamma)\tilde{U}_{t,2} \\ U_{\gamma,1} = \cos(\gamma)U_{s,1} + \sin(\gamma)U_{t,1} \end{cases} \quad ,$$

En utilisant les deux premières égalités on a

$$\begin{aligned} \tilde{U}_{\gamma,2} &= \cos(\gamma) \left(\cos(\beta)U_{s,2} + \sin(\beta)U_{t,2} \right) + \sin(\gamma) \left(U_{r,2} \wedge \left(\cos(\beta)U_{s,2} + \sin(\beta)U_{t,2} \right) \right) \\ &= \left(\cos(\gamma) \cos(\beta) - \sin(\gamma) \sin(\beta) \right) U_{s,2} + \left(\cos(\gamma) \sin(\beta) + \sin(\gamma) \cos(\beta) \right) U_{t,2} \\ &= \cos(\gamma + \beta)U_{s,2} + \sin(\gamma + \beta)U_{t,2} \quad , \end{aligned}$$

ce qui donne

$$\beta + \gamma = \arg(\langle \tilde{U}_{\gamma,2} | U_{s,2} \rangle + i \langle \tilde{U}_{\gamma,2} | U_{t,2} \rangle) \quad .$$

La troisième équation donne

$$\gamma = \arg(\langle U_{\gamma,1} | U_{s,1} \rangle + i \langle U_{\gamma,1} | U_{t,1} \rangle)$$

De plus, $U_{\gamma,1}$ est une combinaison linéaire de $U_{s,1}$ et $U_{t,1}$ il est donc orthogonal à $U_{r,k}$, de même pour $\tilde{U}_{\gamma,2}$ qui est une combinaison linéaire de $\tilde{U}_{s,2}$ et $\tilde{U}_{t,2}$ il est donc orthogonal à $U_{r,2}$ car $\tilde{U}_{r,2} = U_{r,2}$.

L'égalité $U_{\gamma,1} = \tilde{U}_{\gamma,2}$ implique :

$$\tilde{U}_{\gamma,2} = U_{\gamma,1} = \varepsilon U_{r,1} \wedge U_{r,2} ,$$

où $\varepsilon \in \mathbb{R}^*$. Finalement,

$$\beta + \gamma = \arg(\langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{s,2} \rangle + i \langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{t,2} \rangle)$$

et

$$\gamma = \arg(\langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{s,1} \rangle + i \langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{t,1} \rangle)$$

Ce qui donne :

$$\begin{aligned} \beta &= \arg(\langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{s,2} \rangle + i \langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{t,2} \rangle) \\ &\quad - \arg(\langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{s,1} \rangle + i \langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{t,1} \rangle) , \end{aligned}$$

Pour toutes orientations, $\mathcal{R}_1, \mathcal{R}_2 \in \text{SO}(3)$ telles que $U_{r,1} \neq U_{r,2}$, l'angle β est défini car par construction, $U_{r,1} \wedge U_{r,2} \neq 0_3$ et il appartient aux plans $(0_3, U_{s,1}, U_{t,1})$ et $(0_3, U_{s,2}, U_{t,2})$. Il existe donc $\tilde{\mathcal{R}}_2$ de même orientation sur la sphère que \mathcal{R}_2 telle que $\tilde{\mathcal{R}}_2$ et \mathcal{R}_1 soient alignées. □

Cette propriété affirme qu'il est possible d'aligner une orientation sur une autre et qu'il existe une formule analytique permettant cette opération.

Pour la tomographie, l'alignement permet de réduire un degré de liberté en rendant le problème invariant par rotation des projections dans le plan.

Lemme 1 (Rappel : Théorème de la boule chevelue (22)). *Sur une sphère de dimension paire, tout champ de vecteurs continu tangent à la sphère admet une singularité (un point sur la sphère pour lequel le champ s'annule).*

Proposition 2 (Impossibilité d'un recalage absolu en rotation). *Il n'existe pas de fonction continue, $r : \text{SO}(3) \mapsto \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}$, qui à toute orientation (ou projection) donne une rotation planaire permettant d'aligner en rotation chaque paire de projections proches pour la distance angulaire d_α .*

Démonstration. L'existence d'une fonction r , respectant les conditions décrites ci-dessus, implique qu'il existe un champ de vecteur de référence \tilde{U}_s (de norme 1 et tangent à la sphère). Or, r est continue, car pour tout $\mathcal{R}_1 \in \text{SO}(3)$, la fonction qui à $\mathcal{R}_2 \in \text{SO}(3)$ associe $\tilde{\mathcal{R}}_2 \in \text{SO}(3)$, alignée sur \mathcal{R}_1 , est continue. Ce qui est contradictoire avec le théorème de la boule chevelue. □

Pour la tomographie, le recalage en orientation entre les projections ne peut pas être fait sur l'ensemble des projections en conservant la continuité des projections recalées par rapport à l'orientation sur la sphère. Le recalage n'a donc d'intérêt que pour les projections similaires.

Orientation planaire relative L'orientation planaire est donc définie de manière relative par la formule :

$$\beta(\mathcal{R}_2, \mathcal{R}_1) = \begin{cases} \arg(\langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{s,2} \rangle + i \langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{t,2} \rangle) \\ \quad - \arg(\langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{s,1} \rangle + i \langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{t,1} \rangle) \text{ si } U_{r,1} \neq U_{r,2} \\ \arg(\langle U_{s,1} | U_{s,2} \rangle + i \langle U_{s,1} | U_{t,2} \rangle) \text{ sinon} \end{cases}$$

Lorsque les axes de projections sont égaux ($U_{r,1} = U_{r,2}$), on retrouve $\beta(\mathcal{R}_2, \mathcal{R}_1) \equiv \psi_1 - \psi_2 \pmod{2\pi}$ et $\beta(\mathcal{R}_2, \mathcal{R}_1) \equiv -\beta(\mathcal{R}_1, \mathcal{R}_2) \pmod{2\pi}$.

En effet,

$$\begin{aligned} \beta(\mathcal{R}_2, \mathcal{R}_1) &= \arg(\langle U_{r,2} \wedge U_{r,1} | U_{s,2} \rangle + i \langle U_{r,2} \wedge U_{r,1} | U_{t,2} \rangle) \\ &\quad - \arg(\langle U_{r,2} \wedge U_{r,1} | U_{s,1} \rangle + i \langle U_{r,2} \wedge U_{r,1} | U_{t,1} \rangle) \\ &= \pi + \arg(\langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{s,2} \rangle + i \langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{t,2} \rangle) \\ &\quad - \pi - \arg(\langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{s,1} \rangle + i \langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{t,1} \rangle) \\ &= \arg(\langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{s,2} \rangle + i \langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{t,2} \rangle) \\ &\quad - \arg(\langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{s,1} \rangle + i \langle U_{r,1} \wedge U_{r,2} | U_{t,1} \rangle) . \end{aligned}$$

Donc

$$\beta(\mathcal{R}_1, \mathcal{R}_2) = -\beta(\mathcal{R}_2, \mathcal{R}_1) .$$

La paramétrisation par les angles de Tait-Bryan est utilisée pour manipuler les images de projection, simulées ou réelles, et pour générer des ensembles de données simulées. Les modèles utilisés pour générer les données simulées sont présentés en annexe A. La paramétrisation cartésienne des orientations est utilisée pour les méthodes d'estimation des orientations. Les distances définies dans cette partie sont utilisées pour évaluer les méthodes d'estimation des orientations.

1.3 Conclusion

La cryo-microscopie électronique à particules isolées présente les avantages de pouvoir être utilisée sur des particules hétérogènes de taille arbitraire, alors que les modalités concurrentes comme la cristallographie à rayon X et la résonance magnétique nucléaire sont limités à des structures statiques ou de taille réduite.

L'ensemble de la chaîne de reconstruction tomographique a été détaillée. La reconstruction tomographique d'objets déformables nécessite de modéliser et d'estimer les déformations dès la reconstruction *ab initio*. Cela constitue une limite des

méthodes existantes. La suite de ce manuscrit est donc consacrée aux méthodes d'estimation des déformations sans *a priori* et à la reconstruction tomographique pour les objets continûment déformables sous l'hypothèse de déformation uniformément distribuée.

Enfin, la modélisation des données hétérogènes ainsi que les outils utilisés pour le développement et l'évaluation des différentes méthodes proposées ont été définis. Ils seront utilisés comme références dans l'ensemble du mémoire.

Bibliographie

- [1] D. Friedmann, T. Messick, and R. Marmorstein, "Crystallization of macromolecules," *Curr. Protoc. Protein Sci.*, vol. 66, no. 1, pp. 1–26, 2011. 3
- [2] A. H. Kwan, M. Mobli, P. R. Gooley, G. F. King, and J. P. MacKay, "Macromolecular NMR spectroscopy for the non-spectroscopist," *FEBS J.*, vol. 278, no. 5, pp. 687–703, 2011. 3
- [3] M. Khoshouei, M. Radjainia, W. Baumeister, and R. Danev, "Cryo-EM structure of haemoglobin at 3.2 Å determined with the Volta phase plate," *Nat. Commun.*, vol. 8, pp. 1–6, 2017. 4, 9
- [4] J. Frank, *Three-Dimensional Electron Microscopy of Macromolecular Assemblies : Visualization of Biological Molecules in Their Native State*. Oxford University Press, 2006. 5, 7, 8, 16
- [5] D. Kimanius, B. O. Forsberg, S. H. Scheres, and E. Lindahl, "Accelerated cryo-EM structure determination with parallelisation using GPUS in RELION-2," *Elife*, vol. 5, pp. 1–21, 2016. 9
- [6] J. Vonck and D. J. Mills, "Advances in high-resolution cryo-EM of oligomeric enzymes," *Curr. Opin. Struct. Biol.*, vol. 46, pp. 48–54, 2017. 10
- [7] P. A. Penczek, R. A. Grassucci, and J. Frank, "The ribosome at improved resolution : New techniques for merging and orientation refinement in 3D cryo-electron microscopy of biological particles," *Ultramicroscopy*, vol. 53, no. 3, pp. 251–270, 1994. 10
- [8] R. Henderson, "Avoiding the pitfalls of single particle cryo-electron microscopy : Einstein from noise," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 110, no. 45, pp. 18037–18041, 2013. 10
- [9] M. Radermacher, T. Wagenknecht, A. Verschorr, and J. Frank, "Three-dimensional reconstruction from a single exposure, random conical tilt series applied to the 50S-ribosomal subunit of Escherichia coli," *Microscopy*, vol. 146, no. 2, pp. 113–136, 1987. 10

-
- [10] A. E. Leschziner and E. Nogales, “The orthogonal tilt reconstruction method : An approach to generating single-class volumes with no missing cone for ab initio reconstruction of asymmetric particles,” *J. Struct. Biol.*, vol. 153, no. 3, pp. 284–299, 2006. 10
- [11] F. Natterer, “The Mathematics of Computerized Tomography,” in *Math. Comput. Tomogr.* (C. i. A. Mathematics, ed.), vol. 32, pp. 1–284, Society for Industrial and Applied Mathematics, 2002. 10, 12
- [12] M. Van Heel, “Angular reconstitution : A posteriori assignment of projection directions for 3D reconstruction,” *Ultramicroscopy*, vol. 21, no. 2, pp. 111–123, 1987. 11
- [13] D. Salzman, “A method of general moments for orienting 2D projections of unknown 3D objects,” *Comput. Vis., Graph., Image Process.*, vol. 50, pp. 129–156, 1990. 11
- [14] M. S. Phan, É. Baudrier, L. Mazo, and M. Tajine, “Estimation of Angular Difference Between Tomographic Projections Taken at Unknown Directions in 3D,” *Int. Conf. Image Process.*, 2015. 11
- [15] Y. Fang, S. V. N. Vishwanathan, M. Sun, and K. Ramani, “sLLE : Spherical Locally Linear Embedding with Applications to Tomography,” in *Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit.*, pp. 1077–1129, 2011. 11
- [16] A. Singer and H.-T. Wu, “Two-Dimensional Tomography from Noisy Projections Taken at Unknown Random Directions,” *SIAM J. Imaging Sci.*, vol. 6, no. 1, pp. 136–175, 2013. 11
- [17] B. Ben Cheikh, É. Baudrier, and G. Frey, “Joint Direction And Volume Tomographical Ab Initio Reconstruction For Electron Microscopy,” in *Int. Symp. Biomed. Imaging*, pp. 1040–1043, 2015. 12
- [18] S. Kirkpatrick, C. Gelatt, and M. Vecchi, “Optimization by Simulated,” *Science*, vol. 220, no. 4598, pp. 671–680, 1983. 12
- [19] A. Kak and M. Slaney, *Principles of Computerized Tomographic Imaging*. 1988. 12
- [20] M. Radermacher, “Weighted Back-projection Methods,” in *Electron Tomogr. Methods Three-Dimensional Vis. Struct. Cell* (J. Frank, ed.), pp. 245–273, Springer, New York, 2006. 12
- [21] S. Jonić, “Cryo-electron Microscopy Analysis of Structurally Heterogeneous Macromolecular Complexes,” *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, vol. 14, pp. 385–390, 2016. 13

- [22] J. Milnor, “Analytic Proofs of the ”Hairy Ball Theorem” and the Brouwer Fixed Point Theorem,” *Math. Assoc. Am.*, vol. 85, no. 7, pp. 521–524, 1978. 20

Chapitre 2

Estimation des paramètres de projection basée sur l'apprentissage de variété

■ ■

Sommaire

2.1	Estimation des paramètres de projection	27
2.1.1	Contexte	27
2.1.2	Apprentissage de variété	29
2.1.2.1	Réduction de dimension paramétrique	30
2.1.2.2	Réduction de dimension basée sur les voisinages	31
2.2	Estimation des paramètres en tomographie 2D	33
2.2.1	Utilisation de l'apprentissage de variété	33
2.2.1.1	Hypothèse de variété en tomographie 2D	33
2.2.1.2	Problématique de l'estimation des paramètres	35
2.2.2	Comparaison des méthodes de réduction de dimension	37
2.2.2.1	Application à l'ensemble des projections	41
2.2.2.2	Application à des sous-ensembles de projections	42
2.2.3	Estimation des paramètres	42
2.2.3.1	Estimation des orientations	42
2.2.3.2	Estimation des niveaux de déformation	44
2.2.4	Évaluation	47
2.3	Estimation des paramètres en tomographie 3D	50
2.3.1	Hypothèse de variété en tomographie 3D	50
2.3.1.1	Projections continues	50
2.3.1.2	Projections discrètes	51

CHAPITRE 2. ESTIMATION DES PARAMÈTRES DE PROJECTION BASÉE SUR L'APPRENTISSAGE DE VARIÉTÉ

2.3.2	Estimation des paramètres de projection	52
2.3.2.1	Estimation des orientations	52
2.3.2.2	Estimation des déformations	53
2.3.3	Évaluation	56
2.3.3.1	Simulation de données bruitées	56
2.3.3.2	Évaluation de la méthode d'estimation	57
2.3.4	Comparaison des méthodes de réduction de dimension	59
2.4	Perspectives	63
2.4.1	Sensibilité au bruit	63
2.4.2	Améliorations futures	64
2.5	Conclusion	66

Ce chapitre présente une nouvelle méthode d'estimation des paramètres d'orientation et de déformation des projections basée sur la réduction de dimension non-linéaire. Dans la première partie de ce chapitre, l'hypothèse de variété et son application pour la tomographie d'objets déformables sont discutées afin de justifier l'utilisation de la réduction de dimension pour l'estimation des paramètres de projection.

Plusieurs méthodes de réduction de dimension ont été développées dans la littérature. Le choix de la méthode est appuyé par un état de l'art des méthodes existantes et par une étude comparative suivant des critères spécifiques à notre problème d'estimation.

La méthode d'estimation des paramètres développée est ensuite présentée dans le cas d'objets déformables planaires et volumiques. Les approches proposées sont évaluées sur des objets synthétiques pour différents niveaux de bruits. Une discussion sur les limites des approches basées sur la réduction de dimension clôt le chapitre.

2.1 Estimation des paramètres de projection

2.1.1 Contexte

La reconstruction tomographique *ab initio* nécessite à minima une première estimation des orientations afin de reconstruire le volume (voir chapitre 1 pour les détails). Plusieurs approches existent dans la littérature pour estimer les orientations de l'ensemble des projections. Mais, les méthodes basées sur les lignes communes (1) ou les méthodes basées sur la conservation des moments (2) sont limitées aux objets statiques. Or les machines moléculaires, observées en CMEPI ne sont pas statiques. De ce fait, la résolution des volumes reconstruits est limitée (3; 4).

Les outils de reconstruction tomographiques *ab initio* séparent les différentes conformations à partir d'algorithmes de classification appliqués sur les projections ou sur des ensembles de volumes reconstruits. La séparation de l'ensemble des projections en classes de conformations similaires permet d'assurer l'hypothèse d'objets statiques sur chacune des classes (3). Ces approches ont été largement étudiées dans la littérature. Elles sont détaillées dans (5) et sont implantées dans les logiciels de CMEPI comme SIMPLE (6), RELION (7) ou cryo-SPARC (8). En revanche, la classification implique de reconstruire un nombre fini d'états alors qu'il existe des machines moléculaires continûment déformables où l'ensemble des conformations est statistiquement représenté dans les images de projections acquises. C'est le cas par exemple du complexe SAGA, qui fait l'objet de recherches dans l'équipe de Patrick Schultz (9) à l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire dont certains états sont imagés sur la figure 2.1. Il a été proposé dans (10) d'utiliser l'analyse en composante principale sur l'ensemble, potentiellement continu, de volumes statiques. Cette approche permet de déterminer la matrice de covariance du

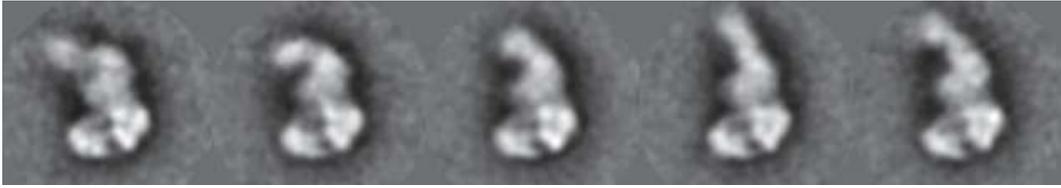


FIGURE 2.1 – Projections réelles moyennées du complexe SAGA acquises par l'équipe de Patrick Schultz à l'IGBMC.

volume déformable (formé par l'ensemble des volumes statiques) à partir de l'ensemble fini des projections. Le volume déformable reconstruit est ensuite donné par une combinaison linéaire du volume statique moyen et des composantes principales de l'ensemble des volumes. Les déformations continues peuvent également être modélisées par l'analyse des modes normaux de l'objet reconstruit (11; 12). Cependant, ces deux approches nécessitent la connaissance *a priori* d'un volume statique utilisé comme référence pour l'estimation des orientations, le calcul des matrices de covariances ou des modes normaux.

Seul des outils développés à partir de 2017 permettent de travailler en *ab initio* avec des déformations continues. La troisième version du logiciel RELION (13) permet de reconstruire des objets continûment déformables en reconstruisant indépendamment les différentes parties mobiles de l'objet à l'aide de masques. La position relative de chacune des parties mobiles par rapport aux autres est estimée indépendamment pour chaque projection.

Les méthodes basées sur la reconstruction conjointe permettent de reconstruire un volume déformable sans le décomposer en parties à partir d'un ensemble de projections (14). Le volume reconstruit étant un volume paramétré par le niveau de déformation. Cette approche fait l'objet du chapitre 4.

Il est également possible d'utiliser les méthodes d'apprentissage de variété. Ces approches ont été utilisées dans (15; 16) pour estimer les orientations à partir d'un ensemble de projections sans connaissance *a priori*. L'apprentissage de variété a également été utilisé pour réduire le bruit sur les projections avec des approches non-linéaires(17) ou pour mettre en évidence les déformations continues dans des ensembles de projections (18). En effet, les méthodes basées sur l'apprentissage de variété sont généralisables pour les objets continûment déformables. Cependant, l'apprentissage de variété n'a jusqu'ici été utilisé que pour estimer les paramètres de projection sur des objets planaires statiques. Un des objectifs de la thèse est donc d'utiliser les outils de réduction de dimension non-linéaire pour le développement d'une méthode d'estimation des paramètres de projection pour des objets continûment déformables. Le schéma général d'estimation des paramètres basé sur la réduction de dimension qui est proposé dans la littérature est présenté dans la figure 2.2.

On s'intéresse dans ce chapitre au cas spécifique où l'ensemble des projections

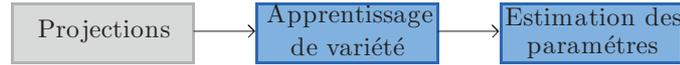


FIGURE 2.2 – Schéma des méthodes d'estimation des paramètres de projection basée sur l'apprentissage de variété.

sont issues d'un objet déformable dont les déformations sont paramétrables par un paramètre de déformation appartenant à un compact connexe, \mathcal{T} . La modélisation des projections est détaillée dans la partie 1.2.1.1.

L'apprentissage de variété est une étape centrale dans l'estimation des paramètres proposée dans ce chapitre, le concept général ainsi que les méthodes principales sont introduites dans la partie suivante.

2.1.2 Apprentissage de variété

L'apprentissage de variété, également appelé réduction de dimension non-linéaire consiste à représenter les données dans un espace de plus faible dimension que l'espace ambiant tout en conservant la topologie de la variété sous-jacente. Cette réduction de dimension ayant pour objectif de réduire la complexité de l'ensemble des données sans perdre l'information utile au problème en question.

En CMEPI, l'apprentissage de variété permet de représenter l'ensemble des projections dans un espace de dimension réduite par rapport à la dimension des projections discrètes, dans lequel les paramètres sont plus aisément estimables que dans l'espace d'origine. En effet, même si l'espace des projections discrètes est de grande dimension de l'ordre de plusieurs milliers, les projections éventuellement bruitées sont dans le voisinage d'un sous-ensemble dont la dimension intrinsèque est égale au nombre de paramètres de projection tomographique. L'hypothèse de variété pour les projections issues d'objets déformables planaires et volumiques est détaillée dans les parties 2.2.1.1 et 2.3.1.

On note m la dimension des projections discrètes dans lequel les données sont définies, et d la dimension intrinsèque des données. La dimension intrinsèque dépend de la modélisation des données : si les données sont modélisées par un modèle paramétrique dépendant de d paramètres indépendants, on supposera que la dimension intrinsèque des données est d .

Soit $\Pi \subset \mathbb{R}^m$, un ensemble fini composé de n_p points. L'objectif de la réduction de dimension est de déterminer une application $\gamma : \mathcal{E} \rightarrow \mathbb{R}^d$ optimale pour un critère fixé. Cette fonction sera appelée *fonction de réduction*. L'ensemble \mathcal{E} choisi est généralement $\mathcal{E} = \mathbb{R}^m$ ou $\mathcal{E} = \Pi$.

La réduction de dimension, si elle est mal adaptée au problème posé peut conduire à une perte importante d'information. Différentes approches, pour différents critères ont donc été proposés dans la littérature. Le choix des critères dépend des hypo-

thèses sur les données et de l'information pertinente pour le problème posé. Les deux méthodes d'estimation des orientations proposées dans la littérature diffèrent par l'outil de réduction de dimension utilisé (15; 16). Cependant, malgré la diversité des méthodes de réduction de dimension existantes, aucune étude comparative n'existe. Les différentes méthodes sont donc décrites dans cette partie et évaluées dans la partie 2.2.2 afin de choisir la méthode de réduction de dimension la plus appropriée pour l'estimation des paramètres de projection.

Les méthodes de réduction de dimension peuvent être classées en deux grandes familles : les méthodes paramétriques et les méthodes basées sur les voisinages. Les méthodes les plus utilisées dans la littérature sont présentées dans les parties suivantes. Le lecteur intéressé trouvera une description détaillée en annexe B, par ailleurs une implantation en Matlab des méthodes utilisées, nécessaire à la comparaison est disponible en ligne¹.

2.1.2.1 Réduction de dimension paramétrique

Dans le cas des méthodes paramétriques de réduction de dimension, la fonction de réduction γ est une fonction paramétrique de l'ensemble $\mathcal{E} = \mathbb{R}^m$ dans \mathbb{R}^d .

Les approches les plus utilisées dans la littérature, pour leur simplicité, sont les méthodes de réduction de dimension linéaire. L'hypothèse sous-jacente à la réduction de dimension linéaire est que l'ensemble des points, Π , suit une loi gaussienne multivariée. Néanmoins, l'hypothèse, moins restrictive, généralement faite est que l'information utile (pour le problème posé) est contenue dans un sous-espace affine de dimension $d < m$. La fonction γ est donc une projection sur un sous-espace affine. Cependant, l'ensemble des projections n'appartient pas à un espace affine. Il est donc nécessaire d'avoir recours à des approches non-linéaires.

Afin de prendre en compte la non-linéarité de l'ensemble des données, des approches non-linéaires appelées cartes topographiques ont été développées. Les cartes topographiques reposent sur l'hypothèse de variété, et nécessitent une carte discrète sous la forme d'un graphe de voisinage dans un espace de faible dimension. La définition de la carte demande un *a priori* sur la dimension et la topologie de la variété (19). Les cartes les plus utilisés dans la littérature sont des grilles régulières en dimension 1 ou 2, refermées ou non. Ce qui donne généralement des grilles sur des lignes, des rectangles, des cercles, des anneaux ou des tores. L'objectif des cartes topographiques est de cartographier l'ensemble des données en conservant les relations de voisinage de la carte en dimension réduite. La correspondance entre les cartes en grande dimension et en dimension réduite permet de réduire la dimension des données (19; 20). Un exemple de grille sur un carré et du résultat obtenu, sur un ensemble de points, avec les cartes auto-adaptatives est donné dans la figure 2.3.

Les méthodes développées dans la littérature sont les cartes auto-adaptatives

1. <https://git.unistra.fr/y.michels/DynamicComputerizedTomography>

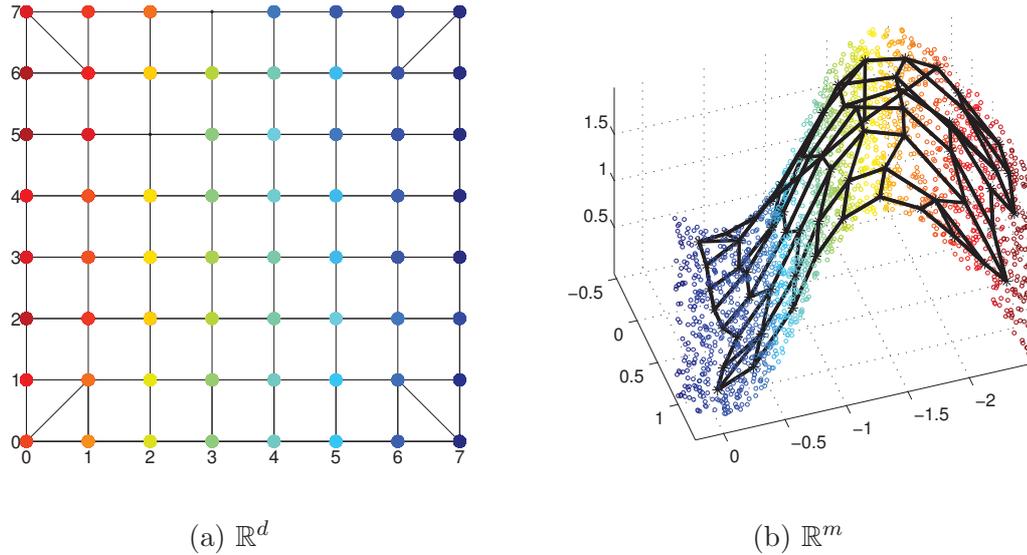


FIGURE 2.3 – Illustration des approches topographiques (ici cartes auto-adaptatives). (a) carte topographique latente, la couleur correspond à la région de l’espace représentée. (b) image réciproque par la fonction de réduction, γ , de la carte latente (en noir) après apprentissage sur Π (points colorés).

(SOM pour Self Organizing Map) (19) et les cartes topographiques génératives (GTM pour Generative Topographic Mapping) (20). Les cartographies respectent généralement les relations de voisinage de la carte en dimension réduite ; les images de deux sommets voisins sont proches dans \mathbb{R}^m . Néanmoins cette règle n’est pas assurée. En effet, pour les approches existantes, il n’est pas assuré que le résultat soit optimal pour le critère donné. La convergence vers des optimaux locaux peut induire des courts-circuits dans la cartographie. Un exemple de carte auto-adaptative ayant convergé dans un optimal local est donné dans la figure 2.4. De plus, les résultats dépendent fortement de l’*a priori* sur la topologie de la variété, détaillé dans la partie 2.2.2.

2.1.2.2 Réduction de dimension basée sur les voisinages

Par opposition aux méthodes paramétriques, les approches basées sur les voisinages ne nécessitent aucun autre *a priori* sur les données en dehors de l’hypothèse de clustering ou l’hypothèse de variété. Le critère général sous-jacent à ces méthodes est que l’application γ conserve l’information locale. L’information locale peut être définie par des similarités comme pour les méthodes Laplacian Eigenmap (21), Diffusion Map (22) ou t-Stochastic Neighborhood Embedding (23), la structure linéaire locale comme pour les méthodes Locally Linear Embedding (24) et Local Tangent Space Alignment (25) ou les distances comme pour les méthodes Sammon’s Mapping (26) et Isomap (27). Les approches les plus adaptées à l’estimation de paramètres sont décrites ci-dessous.

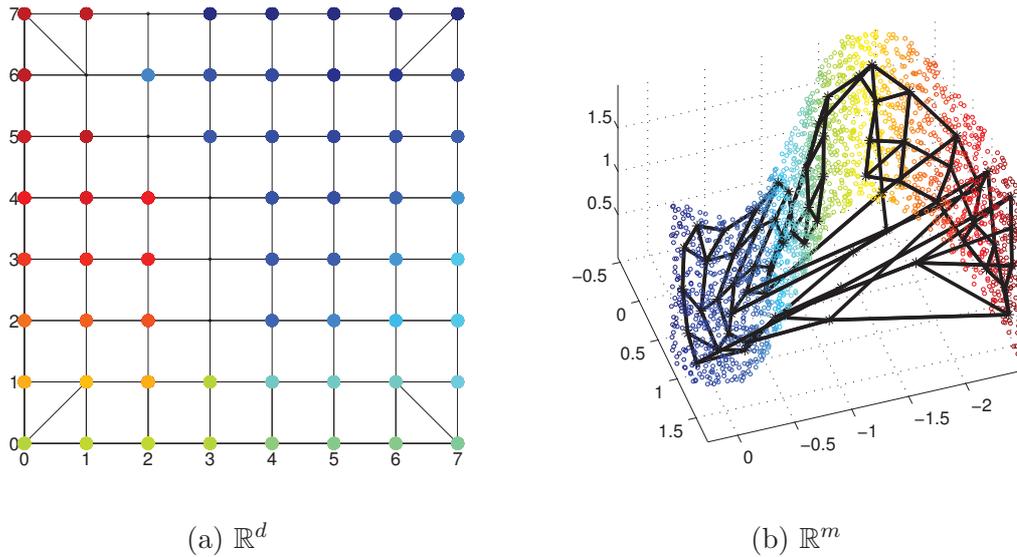


FIGURE 2.4 – Convergence d’une carte auto-adaptative dans un optimal local. (a) carte topographique latente, la couleur correspond à la région de l’espace représentée. (b) image réciproque par la fonction γ de la carte latente (en noir) après apprentissage sur Π (points colorés).

Linear Locally Embedding La méthode de réduction de dimension Linear Locally Embedding (LLE) repose sur l’hypothèse de variété, et conserve localement les angles. Cette approche repose sur la modélisation de chacun des points par une combinaison linéaire des points appartenant à son voisinage. La réduction de dimension est effectuée en conservant les coefficients de la combinaison linéaire entre l’espace d’origine, \mathbb{R}^m , et l’espace réduit, \mathbb{R}^d . Plusieurs variantes de LLE existent dans la littérature, dont le Hessian LLE (28), où le Hessien de la variété est estimé localement et conservé lors de la réduction de dimension.

Laplacian Eigenmap Les méthodes de réduction de dimension basées sur le graphe Laplacien (Laplacian Eigenmap et Diffusion Map) reposent sur la conservation des voisinages. Cette approche repose sur la diffusion sur la variété des points de l’ensemble Π . L’opérateur de diffusion discret utilisé est le laplacien de la matrice de similarité entre les points de l’ensemble Π (21). Lorsque les points ne sont pas uniformément distribués sur la variété (pour la distance géodésique), la géométrie de la représentation est perturbée par les zones de plus forte densité. Une généralisation est proposée dans (22), avec la matrice Laplacienne normalisée, rendant la représentation indépendante des variations de densité sur la variété.

Malgré la normalisation, ces approches n’assurent pas que les représentations des points éloignés sur la variété soient éloignées dans l’espace réduit. Notons que la proximité entre deux représentations issues de projections éloignées rend l’estimation des paramètres difficile. Cette difficulté est détaillée dans la partie 2.3.4.

Isomap La méthode de réduction de dimension Isomap repose sur l’hypothèse de variété, et est basée sur la conservation des distances géodésiques (27). L’ensemble des distances géodésiques est estimé avec un algorithme de plus court chemin sur le graphe de voisinage sur l’ensemble Π . La réduction de dimension est ensuite effectuée en cherchant l’ensemble des représentations en dimension réduite, \mathbb{R}^d , dont les distances euclidiennes sont les plus proches des distances géodésiques estimées dans l’espace de grande dimension, \mathbb{R}^m .

La réduction de dimension Isomap conserve les distances géodésiques, elle est donc adaptée pour l’estimation de paramètre uniquement lorsque la fonction qui passe de l’ensemble des paramètres à l’espace des données, $f : \mathcal{I} \rightarrow \mathcal{M}$, est une isométrie (f conserve les distances). Mais, de manière générale, la fonction qui, à une orientation donne une projection, n’est pas isométrique. Silvia et al. (29) proposent de normaliser les distances avant l’estimation des distances géodésiques (C-Isomap).

Les réductions de dimension Isomap et C-Isomap ont l’avantage de conserver les similarités et les dissimilarités, ce qui facilite l’estimation des paramètres de projection.

Les méthodes de réduction de dimension les plus appropriées pour l’estimation de paramètres sous l’hypothèse de variété ont été décrites. Elles seront utilisées dans l’étape d’apprentissage de variété. Dans la méthode que nous proposons, cette étape est suivie par l’estimation des paramètres de projection qui est décrite dans la partie suivante

2.2 Estimation des paramètres en tomographie 2D

Il a été montré, dans (15; 16), que dans le cadre de la tomographie planaire, l’orientation des projections est estimable après réduction de dimension non-linéaire. Ces approches reposent uniquement sur l’hypothèse de variété. Elles sont donc généralisables aux objets déformables.

Une nouvelle méthode d’estimation des paramètres, pour les objets plans déformables, basée sur la réduction de dimension et une étude comparative des méthodes de réduction de dimension existantes sont proposées dans cette partie. L’évaluation sur 10 ensembles de projections synthétiques issus d’objets continûment déformables avec plusieurs niveaux de bruit montre la capacité de la méthode proposée à estimer les paramètres d’orientation et de déformation.

2.2.1 Utilisation de l’apprentissage de variété

2.2.1.1 Hypothèse de variété en tomographie 2D

L’hypothèse de variété est faite lorsque le sous-ensemble est connexe et que le voisinage en tout point de la variété est homéomorphe à un espace euclidien dont la

dimension est inférieure à la dimension des projections discrètes, m . Cette hypothèse permet de simplifier le problème via l'utilisation d'algorithmes d'apprentissage de variété. Cette partie justifie l'hypothèse de variété pour les données issues de la tomographie d'objets déformables.

Soit la densité, $\rho : \mathbb{R}^n \times \mathcal{T} \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction à support compact de classe C^∞ et $\pi^0(\rho, \mathcal{R}, t)$ la projection discrète de $\rho(\cdot, t)$ suivant l'orientation \mathcal{R} , où $n = 2$ ou 3 est la dimension de l'objet imagé.

Chaque projection discrétisée dépend de son orientation $\mathcal{R} \in \text{SO}(n)$ et de son niveau de déformation, $t \in \mathcal{T}$. Soit ρ une fonction de densité fixée, on note $f_{\pi^0} : \text{SO}(n) \times \mathcal{T} \rightarrow \mathbb{R}^m$ la fonction qui a un jeu de paramètres donne la projection discrétisée $\pi^0(\rho, \mathcal{R}, t)$. On note ϕ la fonction qui a un couple (\mathcal{R}, t) , d'orientation et de niveau de déformation donne le volume orienté $\phi : C^\infty(\mathbb{R}^3 \times [0, 1], \mathbb{R}) \rightarrow C^\infty(\mathbb{R}^3 \times [0, 1], \mathbb{R})$ définie par $\phi(\rho) = (X, t) \mapsto \rho(\mathcal{R}^{-1} \times X, t)$. La densité, ρ , étant une fonction de classe C^∞ à support compact, la fonction ϕ est également C^∞ . Comme les opérations de projection et de discrétisation sont définies par des intégrales de fonctions de classe C^∞ à support compact, la fonction qui passe de l'objet orienté à la projection discrète est également C^∞ . La fonction f_{π^0} est donc C^∞ , comme composition de fonctions C^∞ . L'ensemble $\mathcal{M} = f_{\pi^0}(\text{SO}(n) \times \mathcal{T})$ est donc une variété riemannienne munie de la distance géodésique, $d_{\mathcal{M}}$, relative à d_E . On note $\mathcal{I} = \text{SO}(n) \times \mathcal{T}$ l'ensemble des paramètres intrinsèques à la variété.

On suppose, dans la suite, que la fonction f_{π^0} est injective, et donc bijective de \mathcal{I} dans \mathcal{M} . Cette hypothèse est nécessaire pour l'estimation des paramètres intrinsèques à la variété (rotation et niveau de déformation). L'hypothèse d'injectivité implique que les objets dont la densité électronique est symétrique, au moins pour un état $t \in \mathcal{T}$, ne sont pas étudiés. Hormis les objets symétriques, l'expérience montre que cette hypothèse est peu restrictive sur les molécules imagées. On suppose également que les paramètres de projection sont distribués uniformément sur \mathcal{I} . L'hypothèse sur la distribution des paramètres de projection est détaillée dans la partie 2.4.2. On suppose également, pour des soucis de simplicité, que l'ensemble des paramètres de déformation est homéomorphe à un segment. On prendra donc comme ensemble de déformation, $\mathcal{T} = [0, 1]$. Cette restriction sur les déformations permet de simplifier les méthodes développées afin de fournir des preuves de concept en étant peu restrictive sur les molécules observées. En effet, un grand nombre de molécules ont une déformation à un degré de liberté dont l'amplitude est nettement plus élevée que celles des déformations secondaires (17; 18). Les approches proposées peuvent néanmoins être généralisées à des ensembles de paramètres de dimension supérieures, moyennant des développements supplémentaires, plus de ressources informatiques et plus de données.

Dans le cadre de la tomographie planaire, la dimension de l'objet imagé est $n = 2$. Les orientations, $\mathcal{R} \in \text{SO}(2)$, sont paramétrables par un angle, $\theta \in \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}$. Compte tenu des hypothèses faites sur l'objet, la variété \mathcal{M} est C^∞ -difféomorphe

à $\mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z} \times [0, 1]$. Un exemple de variété issue de projections tomographiques d'un objet planaire déformable est représenté dans la figure 2.5.

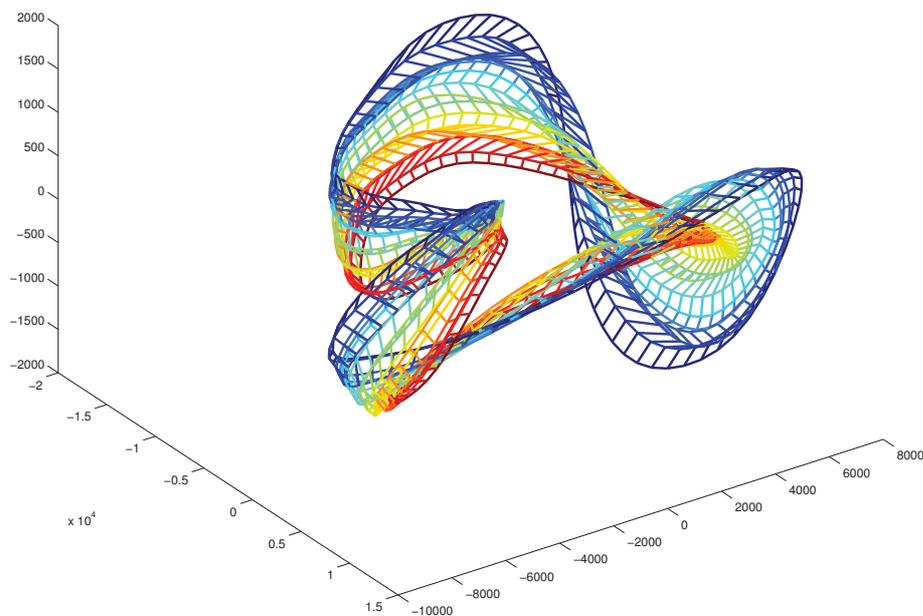


FIGURE 2.5 – Projection (algébrique) sur les 3 composantes principales de la variété des projections d'un objet planaire déformable. L'échelle de couleur met en évidence le niveau de déformation. Les couleurs bleu et rouge correspondent respectivement à $t = 0$ et $t = 1$.

L'hypothèse de variété est généralisée aux projections issues d'objets 3D dans la partie 2.3.

2.2.1.2 Problématique de l'estimation des paramètres

On note m la dimension de l'espace des projections discrètes. Soit $\Pi = \{\pi_k = f_{\pi^0}((\theta_k, t_k)) + \eta_k, k \in \llbracket 1, n_p \rrbracket\}$ un ensemble fini de n_p projections bruitées, où η_k est une réalisation d'un bruit blanc multivarié de dimension m .

On cherche à estimer, pour chaque projection $\pi_k \in \Pi$, le paramètre d'orientation, $\theta_k \in \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}$ et le paramètre de déformation, $t_k \in [0, 1]$ sans connaissances *a priori* sur la densité de l'objet, ρ .

L'approche proposée est de réduire de manière non-linéaire la dimension des projections discrètes afin de les représenter dans un espace dans lequel les paramètres sont estimables directement. Idéalement, la réduction de dimension non-linéaire représente l'ensemble des projections sur un cylindre dont la position sur les deux

premières dimensions contient l'information sur l'orientation (15; 16), et la troisième dimension contient l'information sur la déformation.

Les représentations obtenues avec les méthodes existantes, sont présentées dans la figure 2.6.

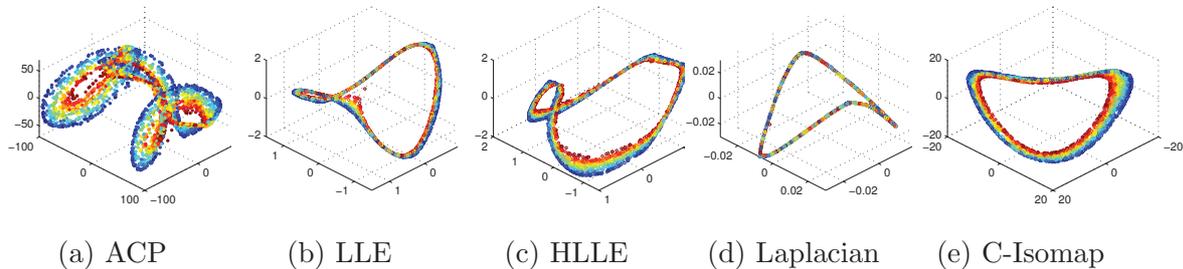


FIGURE 2.6 – Réduction en dimension 3 d'un ensemble de 3 000 projections discrètes de dimension 217. L'échelle de couleur correspond au niveau de déformation.

On observe sur la figure 2.6 que les paramètres de projections sont estimables dans l'espace réduit. En effet, pour les méthodes ACP, LLE, HLLE et C-Isomap, les niveaux de déformation, mis en évidence par l'échelle de couleur, sont séparés, et pour les méthodes de réduction non-linéaires, LLE, HLLE, Laplacian et C-Isomap, l'orientation est estimable sur les deux premières dimensions.

Dans un premier temps, nous avons donc cherché à estimer les paramètres d'orientation et de déformation à partir d'une réduction de dimension effectuée sur l'ensemble des projections, Π . Cependant, les distances géodésiques relatives aux déformations ne sont pas du même ordre de grandeur que les distances géodésiques relatives aux orientations. En effet, les déformations correspondent à des déplacements, généralement des rotations de sous-ensembles d'atomes de la molécule imagée les uns par rapport aux autres. La rotation de sous-ensemble induit donc des distances plus faibles qu'une rotation de l'ensemble de la molécule. Sur les données synthétiques utilisées, la distance géodésique entre deux projections issue de deux orientations similaires avec des niveaux de déformation extrêmes, 0 et 1 sont plus faibles d'un facteur moyen d'environ 10 que les distances géodésiques entre des projections prises pour des niveaux de déformation égaux avec des orientations qui diffèrent d'un angle de π . Comme toutes les distances peuvent ne pas être conservées par la fonction de réduction, γ , les différences entre les distances dues aux déformations et les distances dues aux orientations induisent un risque de pincement local après réduction de dimension. Il y a pincement lorsque l'ensemble des points est localement situé dans le voisinage d'une courbe de dimension 1, et donc que les paramètres d'orientation et de déformation sont confondus.

Dans ce cas, le paramètre de déformation n'est pas estimable. Les niveaux de déformation sont donc estimés sur des sous-ensembles de projections. On observe, sur la figure 2.2.3, que les paramètres de déformation peuvent être estimés à partir de représentations sur des sous-ensembles de projections, même si il ne sont pas esti-

mables à partir d'une réduction de dimension appliquée à l'ensemble des projections.

L'approche proposée est donc une estimation en deux étapes successives qui sont : l'estimation des orientations sur les deux premières dimensions puis l'estimation des niveaux de déformation sur des sous-ensembles de projections. L'approche est illustrée dans la figure 2.7.

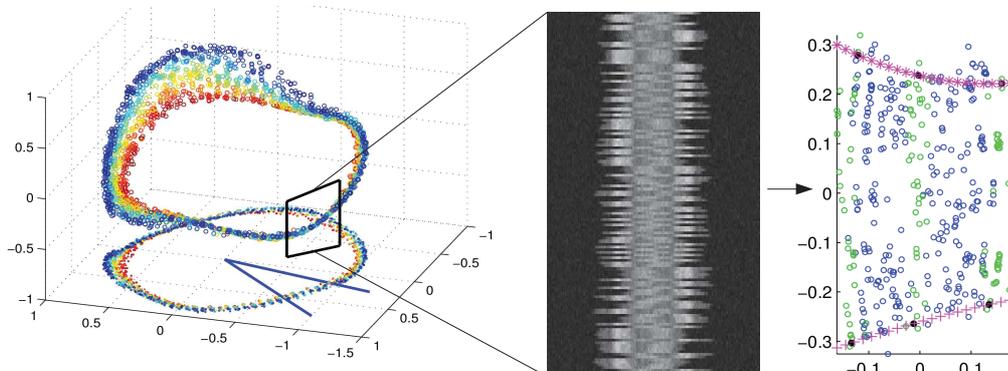


FIGURE 2.7 – Estimation des paramètres d'orientation et de déformation. Les orientations sont estimées sur les deux premières dimensions des représentations (représentations à gauche). Les orientations estimées sont ensuite utilisées pour extraire des sous-ensembles de projections issues d'orientations similaires (au centre) sur lesquels un algorithme d'apprentissage de variété est utilisé afin d'estimer les niveaux de déformation (à droite).

L'estimation des paramètres de projection nécessite donc que les paramètres d'orientation et de déformation soient séparables, au moins sur des sous-ensembles de projections. Ce critère de séparabilité est formalisé et utilisé pour le choix des méthodes de réduction de dimension. Une étude comparative des méthodes de réduction de dimension est faite dans la partie suivante.

2.2.2 Comparaison des méthodes de réduction de dimension

La réduction de dimension non-linéaire a été utilisée dans (15; 16) pour l'estimation des orientations. Néanmoins, le choix de la méthode de réduction de dimension vis-à-vis des méthodes existantes n'est justifié dans aucun des articles. Une évaluation des méthodes d'apprentissage de variété a donc été effectuée dans le but de déterminer l'approche la plus appropriée pour l'estimation des paramètres d'orientation et de déformation.

La méthode t-Stochastique Neighborhood Embedding et les cartes topographiques ne conservent pas les voisinages (30). L'estimation des paramètres dans l'espace réduit n'est donc pas possible.

L'algorithme SOM a été utilisé sur des ensembles de projections issues d'objets planaires statiques et déformables. Les cartes latentes utilisées sont des cercles, qui permettent de représenter les projections dans un espace de dimension réduite $d = 2$ afin de mettre en évidence les orientations, et des cylindres qui permettent de représenter les projections dans un espace de dimension réduite $d = 3$ afin de mettre

en évidence les orientations et les déformations. On observe sur la figure 2.8 qu'il n'est pas possible d'estimer les paramètres de projection après réduction de dimension avec SOM. En effet, les cartes connectent des projections éloignées sur la variété, ce qui est visible sur la figure 2.8(a) par les arêtes en noir connectant les projections colorées en rouge avec les projections colorées en cyan, qui sont issues d'orientations opposées. Ces arêtes induisent des discontinuités par rapport aux paramètres intrinsèques dans l'espace réduit visible sur la figure 2.8(b), ce qui rend impossible l'estimation des orientations. On observe la même difficulté pour les projections issues d'un objet planaire déformable où les représentations ne sont pas continues par rapport aux paramètres intrinsèques. De plus, le résultat dépend fortement de la carte discrète utilisé comme *a priori*, ce qui est visible par les différences entre les réductions de dimension illustrées sur les sous-figures 2.8(c, d) et 2.8(e, f).

Pour ces raisons, seules les approches basées sur les graphes de voisinage ont été évaluées quantitativement. L'étude comparative des méthodes de réduction de dimension est effectuée sur des ensembles de 3 000 projections issues d'objets planaires déformables générées avec des paramètres suivant une grille régulière de 20 niveaux de déformation et 150 orientations. Les graphes de voisinage utilisés pour la réduction de dimension sont construits avec l'intersection des 25 plus proches voisins définis dans la partie B.0.4.1.

La méthode d'estimation des paramètres de projection estime successivement les paramètres d'orientation sur l'ensemble des projections et les paramètres de déformation sur des sous-ensembles de projections. L'évaluation de la réduction de dimension est donc effectuée séparément sur la capacité à estimer les orientations sur l'ensemble des projections et sur la capacité à estimer les déformations sur des sous-ensembles de projections.

Évaluation sur l'ensemble des projections Les méthodes de réduction de dimension sont évaluées sur la possibilité d'estimer les orientations à partir de l'ensemble des projections. Les orientations sont estimées sur l'ensemble des projections avec la méthode proposée dans (15; 16). Afin d'être indépendante de la rotation globale éventuelle de l'objet en fonction du niveau de déformation, l'erreur d'orientation est calculée indépendamment sur chacun des 20 niveaux de déformation.

Évaluation sur des sous-ensembles des projections L'estimation des niveaux de déformation sur des sous-ensembles de projections nécessite que les paramètres d'orientation et de déformation soient séparés dans l'espace réduit. Aucune évaluation quantitative de la séparabilité des paramètres intrinsèques après réduction de dimension n'a été présentée dans la littérature.

Ce paragraphe propose donc un score de séparabilité. Afin de pouvoir séparer et estimer les orientations et les déformations, l'ensemble des représentations de chaque sous-ensemble de projections doit :

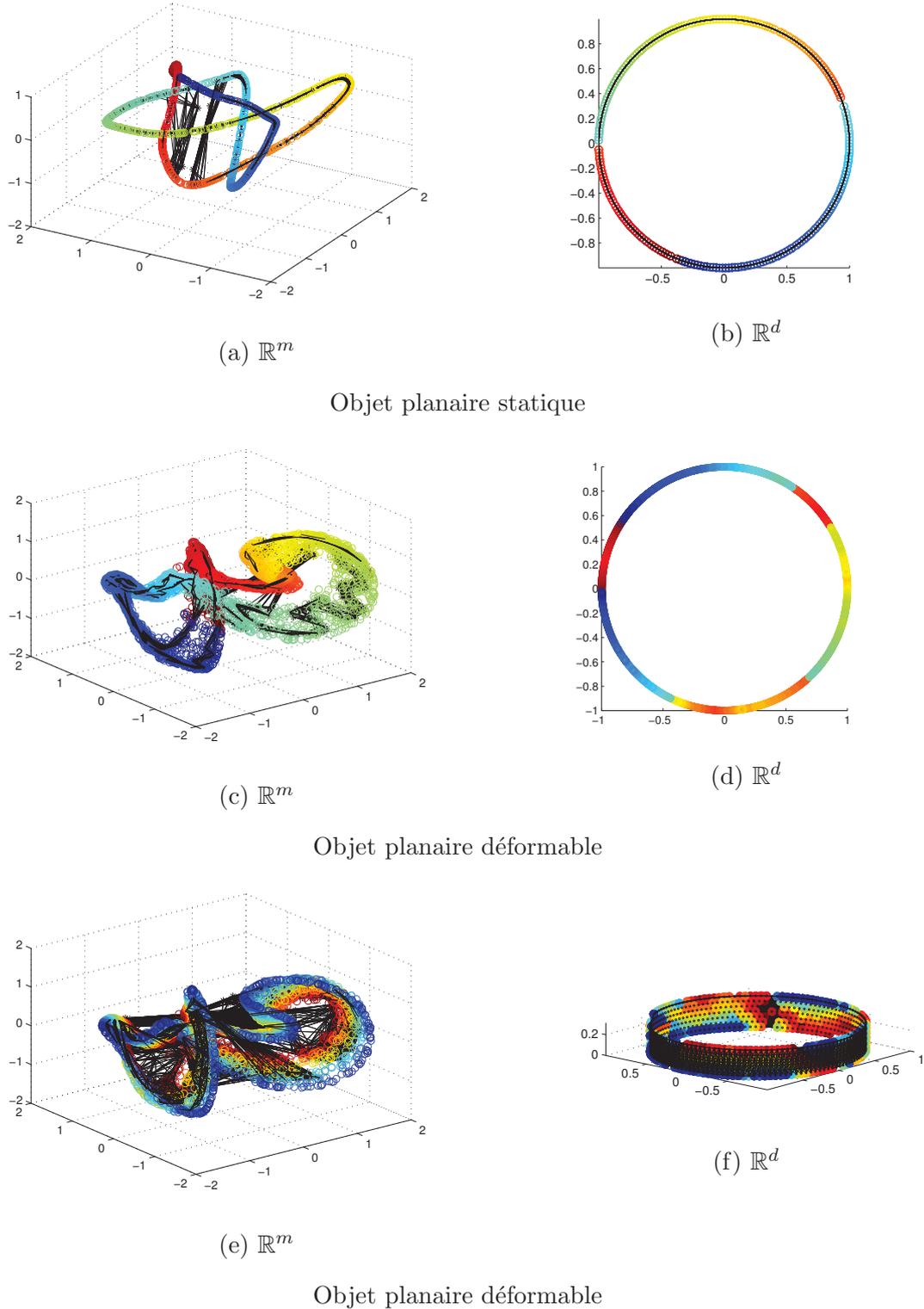


FIGURE 2.8 – Cartographie avec l’algorithme SOM appliqué à la tomographie planaire. Les ensembles de projections (\mathbb{R}^m) avec $m = 217$ sont représentés à gauche, seule les 3 composantes principales sont affichées. Les représentations, interpolées sur les cartes latentes (\mathbb{R}^d) avec $d = 2$ ou $d = 3$ sont à droite de l’image. L’échelle de couleur représente l’orientation de la projection tomographique sur les figures (a, b, c, d) et le niveau de déformation sur les figures (e, f).

- aligner les représentations issues d'orientations égales ;
- aligner les représentations issues de niveaux de déformation égaux ;
- avoir les axes des représentations d'iso-orientation et d'iso-déformation orthogonaux ;
- conserver l'ordre des niveaux de déformation sur les iso-orientation.

Ces critères sont formalisés ci-dessous afin de formuler un critère global.

Soit θ_0 et t_0 des paramètres d'orientation et de déformation. On définit $S_t(\theta_0) = \{\gamma(\pi(\theta_0, t)) , t \in [0, 1]\}$, et $S_\theta(t_0) = \{\gamma(\pi(\theta, t_0)) , \theta \in [\theta_0 - \alpha, \theta_0 + \alpha]\}$, où $\alpha > 0$. $S_t(\theta_0)$ et $S_\theta(t_0)$ sont des ensembles de représentations de projections suivant respectivement des orientations égales et des niveaux de déformation égaux. Ces ensembles sont illustrés dans la figure 2.9. On note a_θ et b_θ , respectivement a_t et b_t les deux axes principaux de S_θ , respectivement S_t obtenus par une analyse en composante principale. On définit les élongations des ensembles S_θ , respectivement S_t par les grandeurs $E_\theta = \frac{\|a_\theta\|_2}{\|b_\theta\|_2}$, respectivement $E_t = \frac{\|a_t\|_2}{\|b_t\|_2}$. On définit la colinéarité entre les ensembles S_θ et S_t par $C = |\langle a_\theta | a_t \rangle|$. La facilité d'estimation des paramètres de déformation est quantifiée par l'erreur d'estimation obtenue en classant les représentations de S_t suivant a_t . La réduction de dimension est d'autant meilleure qu'elle obtient des valeurs d'élongation, E_θ et E_t , élevées, une corrélation, C , faible et une erreur d'estimation, ϵ , faible. On propose d'évaluer la qualité de la réduction de dimension à travers le score :

$$\omega = (1 - C)\sqrt{E_\theta E_t}(0.5 - \epsilon) .$$

Plus ω est élevé, meilleure est la séparabilité, ω étant à valeur dans \mathbb{R}_+ . Les scores de séparabilité sont calculés après réduction de dimension dans des espaces de dimension réduite $d = 2$. Différents algorithmes de réduction de dimension appliqués à un même ensemble de projections ainsi que les scores obtenus sont donnés dans la figure 2.9.

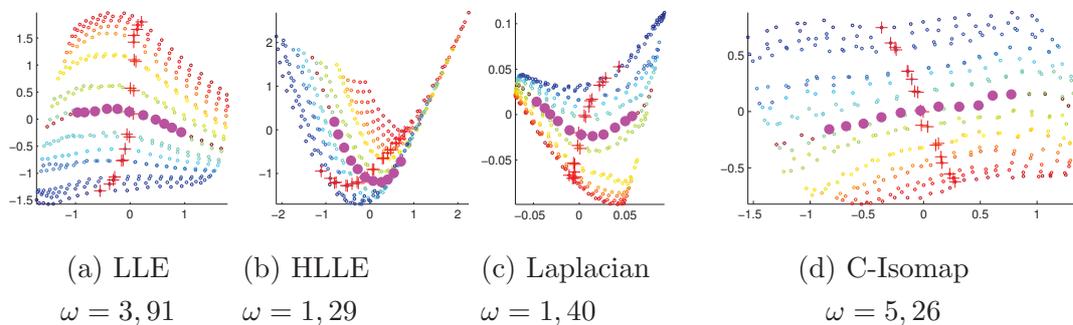


FIGURE 2.9 – Comparaison des méthodes de réduction de dimension sur un même sous-ensemble de 380 projections. Les représentations de S_θ sont marquées par les croix rouges et les éléments de S_t sont marqués par les disques magenta. L'échelle de couleur correspond au niveau de déformation.

2.2.2.1 Application à l'ensemble des projections

L'évaluation des méthodes de réduction de dimension sur leurs capacités à rendre les orientations estimables a été effectuée sur des ensembles de 3 000 projections issus de 10 objets planaires déformables. L'expérience est faite pour 4 niveaux de bruit différents. Lorsque les données sont bruitées ($\sigma > 0$), l'expérience a été répétée 10 fois par objet. Des exemples de réduction de dimension sur des espaces de dimension réduite $d = 2$ sont donnés dans la figure 2.10 et les erreurs moyennes d'estimation des orientations sont données dans le tableau 2.1. La méthode de réduction de dimension T-Isomap est une variante d'Isomap adaptée à l'estimation des orientations. Elle est détaillée dans la partie 2.2.3.

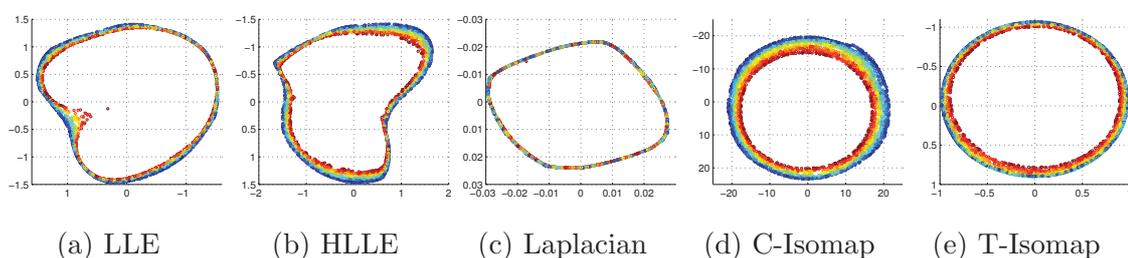


FIGURE 2.10 – Réduction en dimension 2 d'un ensemble de 3 000 projections de taille $\mu = 217$. L'échelle de couleur correspond au niveau de déformation.

σ	LLE	HLLE	Laplacian	C-Isomap	T-Isomap
0	1,65 $\pm 0,16$	3,16 $\pm 0,32$	1,81 $\pm 0,18$	1,42 $\pm 0,14$	1,41 $\pm 0,14$
0,1	1,89 $\pm 0,95$	7,98 $\pm 18,59$	1,81 $\pm 0,024$	1,54 $\pm 0,087$	1,44 $\pm 0,34$
0,2	2,36 $\pm 3,33$	\emptyset	12,90 $\pm 29,02$	2,60 $\pm 5,47$	2,28 $\pm 2,15$
0,5	71,15 $\pm 13,03$	\emptyset	\emptyset	75,63 $\pm 8,15$	10,16 $\pm 10,52$

TABLEAU 2.1 – Erreurs moyennes d'estimation de l'orientation pour les méthodes de réduction de dimension testées.

Les méthodes de réduction de dimension HLLE et Laplacian eigenmap ne permettent pas de réduire la dimension des projections discrètes lorsque la variance relative du bruit est supérieure à un certain seuil. Les erreurs moyennes élevées obtenues pour le niveau de bruit $\sigma = 0,5$ sont dues à la présence de courts-circuits dans le graphe de voisinage. Les erreurs d'estimation des orientations les plus faibles sont obtenues pour la méthode T-Isomap qui est aussi moins sensible aux courts-circuits (59% des reconstructions ont des erreurs d'estimations inférieures à 10 degrés contre aucune pour les méthodes basées sur la distance euclidienne). L'augmentation de la robustesse au bruit de la variante T-Isomap, décrite dans la partie suivante est due à l'utilisation de propriétés sur les projections dans la construction du graphe de voisinage qui augmente virtuellement le nombre de projections d'un facteur 2. De plus, la distance utilisée dans T-Isomap, définie dans l'équation (2.1) implique que

les arêtes entre les projections prises suivant des orientations opposées, qui sont des courts-circuits pour la distance euclidienne, ne sont pas des courts-circuits pour la distance (2.1).

2.2.2.2 Application à des sous-ensembles de projections

Les méthodes de réduction de dimension sont évaluées sur leur capacité à rendre, localement, les paramètres d'orientation et de déformation séparables et estimables. Les évaluations sont faites sur 150 sous-ensembles issus d'un ensemble de 3 000 projections. Chaque sous-ensemble est composé de 380 projections régulièrement distribuées sur 20 niveaux de déformation et 19 orientations. Le score global est calculé en moyennant les scores sur les 150 sous-ensembles avec $t_0 = 10/19$, $\theta_0 \in \{\frac{2\pi k}{150}, k \in \llbracket 0, 149 \rrbracket\}$ et $\alpha = 0.42$, afin d'avoir des ensembles de 380 projections.

	LLE	HLLE	Laplacian	C-Isomap
C	0,279	0,458	0,548	0,205
E_θ	9,38	6,11	7,36	8,55
E_t	8,95	2,87	5,18	15,49
ϵ	0,0356	0,0592	0,169	0,0387
ω	3.648	1.348	0.960	4.056

TABLEAU 2.2 – Évaluation des représentations locales obtenues avec les méthodes LLE, HLLE, Laplacian eigenmap et C-Isomap.

Les résultats présentés dans le tableau 2.2 montrent que la méthode C-Isomap permet la meilleure séparation des paramètres. Elle est donc la plus adaptée pour l'estimation des paramètres de déformation. Par construction, C-Isomap est moins sensible aux variations de densité que les autres méthodes, ce qui est illustré sur la figure 2.9. La méthode C-Isomap est donc utilisée pour la réduction de dimension.

La méthode d'estimation des paramètres de projection est détaillée dans la partie suivante.

2.2.3 Estimation des paramètres

2.2.3.1 Estimation des orientations

Les orientations sont estimées avec la méthode proposée dans (15; 16). Soit $\gamma : \Pi \rightarrow \mathbb{R}^2$ la fonction de réduction obtenue sur l'ensemble Π . Les expériences faites sur les ensembles de projections montrent que sur les deux premières dimensions, les représentations sont positionnées dans le voisinage d'un cercle; lorsque le barycentre des représentations est confondu avec l'origine, le rapport entre la distance maximale et minimale à l'origine est proche de 1. Pour toute projection, $\pi_k \in \Pi$, on définit l'angle ϕ_k par l'argument de l'affixe du point $\gamma(\pi_k)$. Lorsque les

orientations sont uniformément réparties sur $\mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}$, l'orientation estimée est donnée par $\hat{\theta}_k = 2\pi \frac{\text{rg}(\phi_k)}{n_p}$, où $\text{rg}(\phi_k)$ est le rang de l'angle $\phi_k \in [0, 2\pi[$ parmi l'ensemble des n_p angles classés par ordre croissant.

Les méthodes de réduction de dimension existantes permettent d'estimer les orientations, néanmoins, l'utilisation de connaissances *a priori* permet d'améliorer la représentation des projections dans l'espace réduit. Ces informations sont prises en compte dans le calcul des distances géodésiques afin de définir une variante d'Isomap adaptée à la tomographie, T-Isomap.

Les projections issues d'orientations opposées sont symétriques :

$$\mathcal{P}(\theta + \pi)(s) = \mathcal{P}(\theta)(-s) .$$

La matrice des distances, W_0 , utilisée pour l'estimation des distances géodésiques est donc remplacée par une matrice des distances invariante par symétrie :

$$W_0(i, j) = \min \left(d_E(\pi_i, \pi_j), d_E(\pi_i, S \times \pi_j) \right) , \quad (2.1)$$

où S est la matrice anti-diagonale telle que $S_{i, m-i+1} = 1$, $S_{i, j} = 0$ ailleurs.

La réduction de dimension Isomap et ses variantes sont basées sur la conservation des distances. Néanmoins, les distances utilisées dans l'espace d'origine sont les distances géodésiques alors que les distances utilisées dans l'espace de petite dimension sont les distances euclidiennes, ce qui engendre des oscillations non souhaitées dans les dimensions supérieures à 2, illustrées dans la figure 2.11. Sous l'hypothèse que les distances géodésiques entre les projections prises suivant la même orientation sont faibles devant les distances géodésiques entre les projections prises pour le même niveau de déformation, la conservation des distances géodésiques donne un cylindre dont la hauteur est faible devant le rayon. Or sur un cercle de rayon 1 (lorsque le rapport hauteur sur rayon tend vers 0), la distance euclidienne est calculable analytiquement en fonction de la distance géodésique par la formule :

$$d_E(x_i, x_j) = \sqrt{2 - 2 \cos \left(d_{\mathcal{M}}(x_i, x_j) \right)} , \quad (2.2)$$

où $d_{\mathcal{M}}$ est la distance géodésique sur le cercle de rayon 1.

Les distances géodésiques estimées sur le graphe G_0 sont donc normalisées pour que la distance maximale soit égale à π , puis les distances euclidiennes correspondantes dans l'espace réduit sont estimées avec la formule (2.2).

On observe sur la figure 2.11 que les paramètres d'orientation et de déformation sont mieux séparés avec T-Isomap qu'avec C-Isomap. En effet, l'amplitude des oscillations présentes sur la troisième dimension est nettement réduite, et le niveau de déformation est estimable, pour des projections non-bruitées, sur la troisième dimension. De plus, les distances estimées dans l'espace de grande dimension, \mathbb{R}^m sont mieux conservées après réduction de dimension. La conservation des distances est mesurée par la racine carrée de l'erreur quadratique moyenne entre les

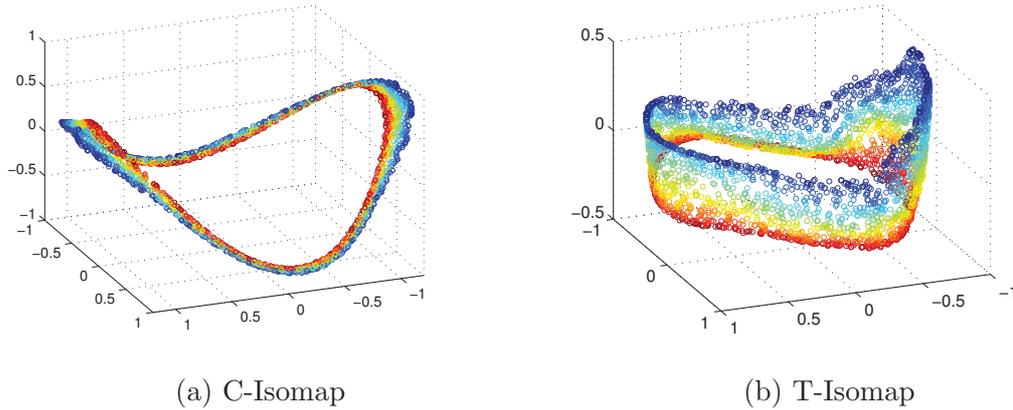


FIGURE 2.11 – Représentation d'un ensemble de 3 000 projections avec (a) C-Isomap, (b) T-Isomap. L'échelle de couleur correspond au niveau de déformation.

distances euclidiennes entre les représentations et les distances calculées dans l'espace de grande dimension avec ou sans la correction donnée par la formule (2.2). Les erreurs moyennes obtenues sur 20 ensembles de 3 000 projections issues d'objets statiques (seul un niveau de déformation a été utilisé) sont de $0,296 \pm 5 \cdot 10^{-4}$ pour C-Isomap et $0,003 \pm 1,5 \cdot 10^{-3}$ pour T-Isomap. La figure 2.12 donne un exemple de matrice des distances calculées sur les projections, de matrice des distances euclidiennes entre les représentations et l'ensemble des représentations pour les méthodes C-Isomap et T-Isomap. On observe que les distances sont mieux conservées avec la variante T-Isomap.

En revanche, on observe sur la figure 2.7 que lorsque les données sont bruitées, les paramètres de déformation ne sont pas estimables à partir d'une réduction de dimension sur l'ensemble complet des projections, malgré le gain apporté par la variante T-Isomap. Une approche locale pour estimer les paramètres de déformation a donc été développée.

2.2.3.2 Estimation des niveaux de déformation

Soit, $\{\hat{\theta}_k, k \in \llbracket 1, n_p \rrbracket\}$, l'ensemble des orientations estimées. On définit un recouvrement sur l'ensemble des projections où chaque sous-ensemble est donné par :

$$\Pi_l^L = \left\{ \pi_k \in \Pi \mid \hat{\theta}_k \in \left[2\pi \frac{l-1}{L}, 2\pi \frac{l+1}{L} \right[\pmod{2\pi} \right\}, \quad (2.3)$$

où L est le nombre de sous-ensembles de projection.

Pour chacun des sous-ensembles, la dimension des projections discrètes est réduite à 2 dimensions afin de représenter les 2 paramètres : orientation et niveau de déformation. La variété sur les sous-ensembles n'est plus homéomorphe à un cylindre, la formule (2.2) n'est donc pas utilisable sur les sous-ensembles de projections. La méthode de réduction de dimension utilisée est donc C-Isomap en utilisant la distance (2.1).

On note $\gamma_l^L : \Pi_l^L \rightarrow \mathbb{R}^2$ la fonction de réduction du sous-ensemble de projections Π_l^L .

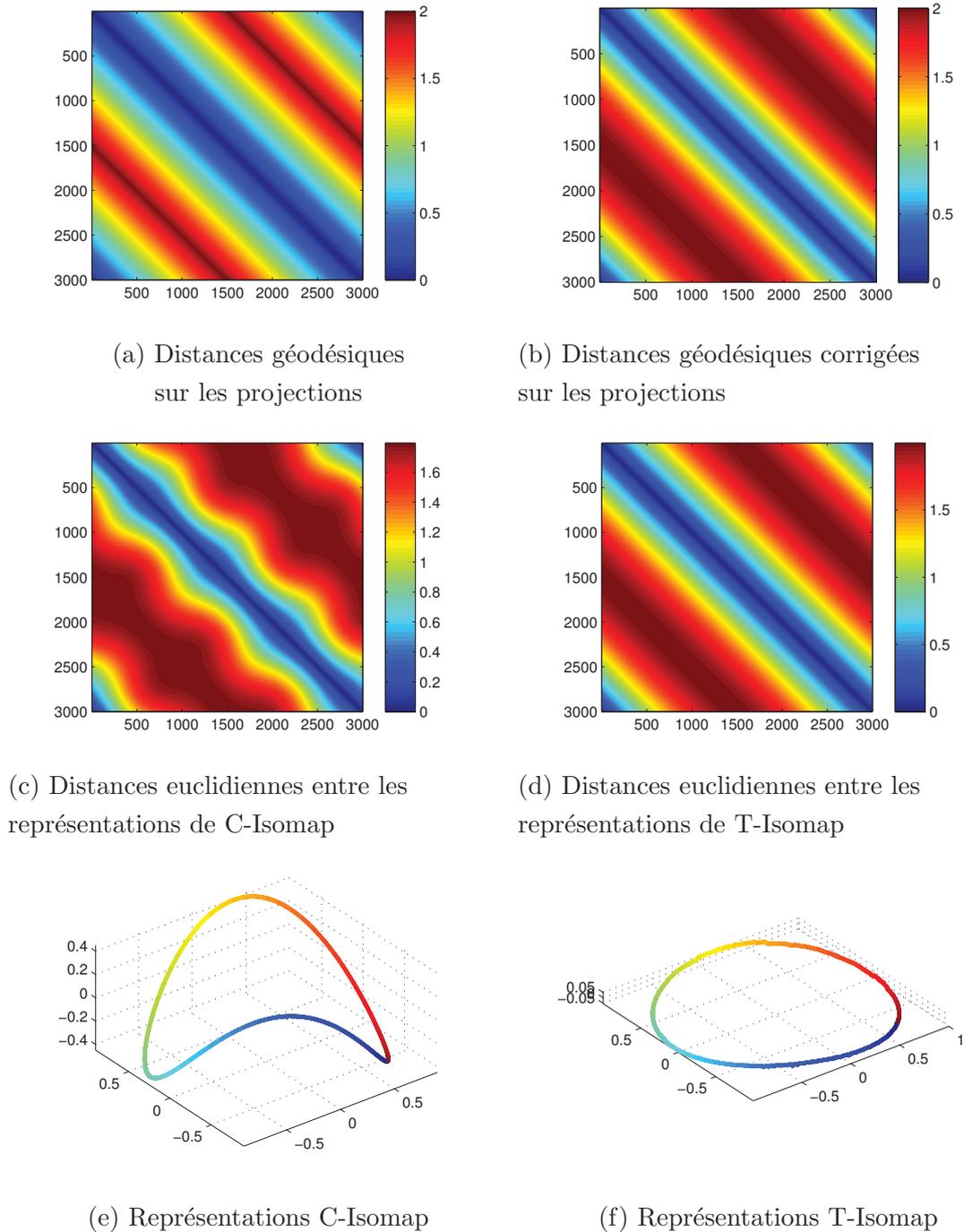


FIGURE 2.12 – Comparaison des distances entre C-Isomap et T-Isomap sur un ensemble de 3 000 projections issues d'un objet statique planaire. (a,b,c,d) matrices de distances, (e,f), représentation des projections.

Pour l'évaluation présentée dans 2.2.2, la méthode de réduction de dimension C-Isomap, les axes principaux des iso-orientations et iso-déformations sont quasiment orthogonaux (corrélation moyenne de 0,2), ce qui est visible sur la figure 2.9. Les orientations et les déformations sont donc estimables, en première approximation, en projetant les représentations sur deux axes orthogonaux. Les axes de projection sont *a priori* inconnus. Ils doivent donc être estimés.

Soit $\mathcal{R} \in \text{SO}(2)$ une matrice de rotation, les axes de projections correspondant aux orientations et aux déformations sont donnés par $\mathcal{R} \times e_1$ et $\mathcal{R} \times e_2$ où e_1 et e_2 sont les vecteurs de la base canonique de \mathbb{R}^2 . On cherche l'orientation qui minimise l'erreur d'estimation des orientations :

$$\hat{\mathcal{R}} = \underset{\mathcal{R}}{\operatorname{argmin}} \left(\sum_{k=1}^{n_p} (\hat{\theta}_k - \hat{\theta}_k^l(\mathcal{R}))^2 \right) ,$$

où $\hat{\theta}_k^l(\mathcal{R})$ est l'orientation estimée et $\hat{\theta}_k$ l'orientation estimée avec la première étape. L'orientation $\hat{\theta}_k^l(\mathcal{R})$ est estimée en projetant la normalisation $\gamma_t^L(\Pi_t^L)$ sur $\mathcal{R} \times e_1$ puis en la normalisant afin d'obtenir des angles dans l'intervalle $[2\pi \frac{L-1}{L}, 2\pi \frac{L+1}{L}[$ (modulo 2π) utilisé pour extraire le sous-ensemble de projections. L'ensemble des représentations est ensuite orienté pour aligner les axes d'estimation avec les axes de la base canonique ; $\hat{\mathcal{R}}^{-1} \times \gamma_t^L(\Pi_t^L)$.

Après rotation, les courbures des iso-déformations sont corrigées par une transformation non-rigide afin de réduire l'erreur d'estimation des niveaux de déformation. La transformation a les propriétés suivantes :

- la transformation est une fonction continue de \mathbb{R}^2 dans \mathbb{R}^2 .
- L'image de l'iso-déformation $t = 0$, respectivement $t = 1$, est la fonction nulle, respectivement la fonction constante égale à 1.
- La transformation ne modifie pas l'abscisse des points.
- La transformation est une fonction affine sur les ordonnées.

On suppose que les enveloppes (iso-déformations $t = 0$ et $t = 1$) sont des courbes de classe C^∞ de \mathbb{R} dans \mathbb{R} . Les enveloppes sont approximées par des fonctions polynomiales de degré 2, marquées en magenta sur la figure 2.13 et donnés par l'équation :

$$y = C(x - x_m)^2 + S(x - x_m) + y_m ,$$

où l'ordonnée, y , est donnée en fonction de l'abscisse x . Les coefficients de la courbe sont détaillés ci-dessous :

$$C = \frac{(y_p - y_m)(x_g - x_m) - (y_g - y_m)(x_p - x_m)}{(x_p - x_m)^2(x_g - x_m) - (x_g - x_m)^2(x_p - x_m)} ,$$

et

$$S = \frac{(y_p - y_m)(x_g - x_m)^2 - (y_g - y_m)(x_p - x_m)^2}{(x_p - x_m)(x_g - x_m)^2 - (x_g - x_m)(x_p - x_m)^2} .$$

Les points (x_p, y_p) , (x_m, y_m) et (x_g, y_g) sont calculés à partir des ensembles de points marqués en vert sur la figure 2.13. Ces ensembles sont définis respectivement par les 10% des projections les plus petites, les plus médianes et les plus grandes suivant les orientations croissantes sur $[0, 2\pi[$.

L'estimation des niveaux de déformation est faite en projetant sur e_2 les représentations corrigées. On note \hat{t}_k^l le niveau de déformation de la projection π_k estimé

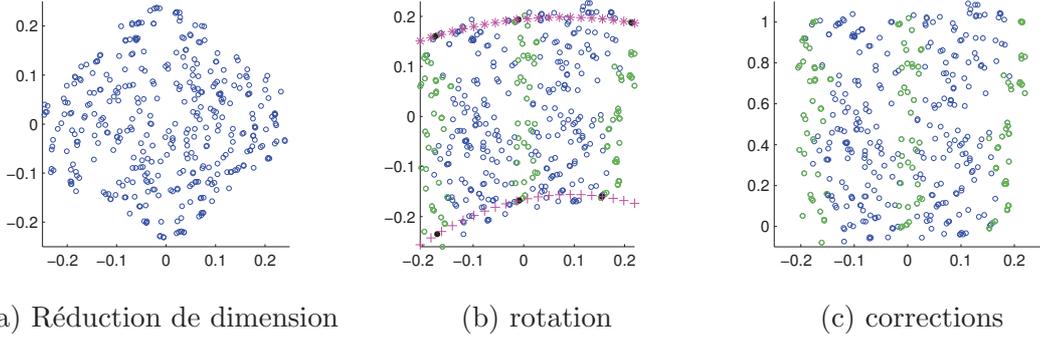


FIGURE 2.13 – Réduction en dimension d’un sous-ensemble de projections et corrections géométriques des représentations. (a) réduction de dimension avec C-Isomap, (b) rotation des représentations et estimation des enveloppes haute et basse, (c) représentation après transformation non-rigide. Les représentations utilisées pour l’estimation des enveloppes sont marquées en vert, et les enveloppes en magenta.

à partir du sous-ensemble Π_t^L . Remarquons que pour le recouvrement défini dans l’équation (2.3), le niveau de déformation de chaque projection est estimé 2 fois.

Les estimations faites sur 8 sous-ensembles de projections disjoints parmi $L = 16$, concaténées, sont représentées dans la figure 2.14. On observe une discontinuité du niveau de déformation. En effet, la paramétrisation des déformations est arbitraire, les niveaux de déformation sont donc estimés, pour chaque sous-ensemble, à l’équivalence $t \sim (1 - t)$ près. Pour chaque sous-ensemble, les niveaux de déformation sont donc uniformisés afin de minimiser la somme des erreurs quadratiques entre les différentes estimations faites sur une même projection.

On note T_k l’ensemble des indices des sous-ensembles contenant la projection π_k .

$$\{I_l, l \in \llbracket 2, L \rrbracket\} = \underset{\{I_l \in \{t \rightarrow t, t \rightarrow 1-t\}, l \in \llbracket 2, L \rrbracket\}}{\operatorname{argmin}} \sum_{k=1}^{n_p} \sum_{i,j \in T_k} \left(I_i(\hat{t}_k^i) - I_j(\hat{t}_k^j) \right)^2,$$

avec $I_1 = t \mapsto t$, et \hat{t}_k^i le niveau de déformation estimée pour la projection π_k sur le sous-ensemble Π_t^L .

Pour chaque projection, le niveau de déformation global estimé est donné par la moyenne des niveaux de déformation uniformisés estimés sur les sous-ensembles ; $\hat{t}_k = \sum_{i \in T_k} I_i(\hat{t}_k^i)$.

Les résultats des étapes d’estimation de l’orientation et du niveau de déformation dépendent de la méthode de réduction de dimension non-linéaire utilisée. Une étude comparative des méthodes implantées est donc faite dans la partie suivante.

2.2.4 Évaluation

La méthode d’estimation des paramètres d’orientation et de déformation a été évaluée sur 10 ensembles de 4096 projections de taille 217 dont les orientations et les

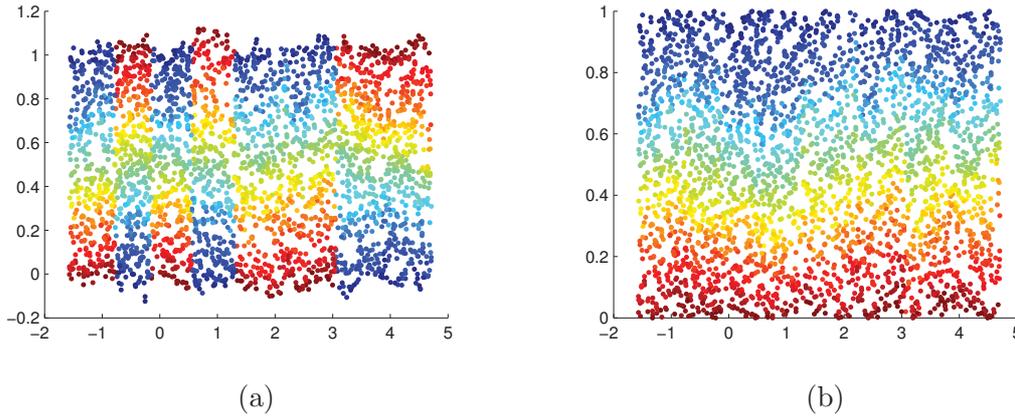


FIGURE 2.14 – Estimation globale des niveaux de déformation. (a) Concaténation des estimations sur 8 sous-ensembles de projections disjointes, (b) estimation des paramètres d'orientation et de déformation après uniformisation. L'échelle de couleur correspond au niveau de déformation.

niveaux de déformation ont été tirés uniformément sur $\mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z} \times [0, 1]$. Chaque ensemble de projections est généré à partir d'un objet déformable synthétique différent. Un exemple d'objet planaire déformable est présenté dans la figure 2.15.

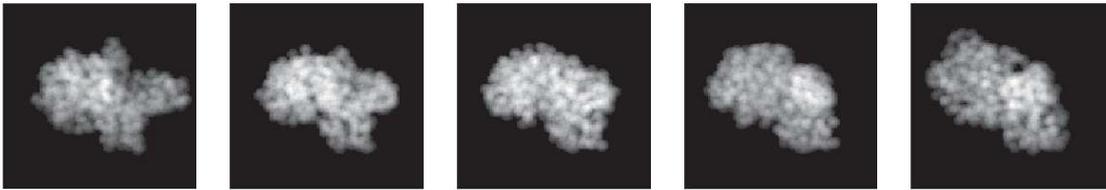


FIGURE 2.15 – Exemple d'objet planaire déformable. Les 5 niveaux de déformation présentés sont $t \in \{0; 0, 25; 0, 5; 0, 75; 1\}$.

L'évaluation porte sur la justesse de l'estimation des paramètres, mesurée par la moyenne des erreurs absolues faites pour les 10×4096 projections. Les erreurs d'estimation sont calculées pour différents niveaux de bruit quantifiés par le rapport signal à bruit (RSB) dont la formule est $RSB_{dB} = -10 \log \left(\frac{\sigma_{\Pi}^2}{\sigma^2} \right)$, où σ_{Π}^2 est la variance de l'ensemble des projections non bruitées et σ^2 la variance du bruit.

On observe sur la figure 2.16 que les performances se dégradent pour des RSB inférieur à 7dB ($\sigma = 0, 2$), les erreurs d'estimation augmentent fortement. Cette augmentation de l'erreur d'estimation est principalement due à la présence de courts-circuits dans le graphe de voisinage utilisé pour la réduction de dimension. Un premier débruitage, sur les projections, permet de réduire la probabilité de présence de courts-circuits. La réduction du bruit sur les projections est faite avec un algorithme basée sur les graphes (31), décrit ci-dessous.

Soit $\pi_k = \pi_k^0 + \eta_k$ une réalisation bruitée de la projection π_k^0 où η_k est une réalisation d'un bruit blanc gaussien. Il est équivalent de modéliser la projection π_k par la diffusion de la projection π_k^0 suivant une loi gaussienne. Il a été montré dans

(32) que le graphe Laplacien est un estimateur discret de l'opérateur de diffusion. L'équation de diffusion est donc de la forme :

$$\partial M_{\Pi} = -\gamma L M_{\Pi} ,$$

où M_{Π} est la matrice des projections de taille n_p par m , L est la matrice du graphe Laplacien dont la formule est donnée dans l'annexe B.0.4.3 et $\gamma > 0$ la constante de diffusion.

Le processus de débruitage est effectué en inversant itérativement l'équation de diffusion par un schéma d'Euler implicite :

$$M_{\Pi}^{(i+1)} = (I_{n_p} + \delta t \gamma L)^{-1} M_{\Pi}^{(i)} ,$$

où I_{n_p} est l'identité en dimension n_p et δt le pas utilisé pour la résolution. Le paramètre γ est fixé à 1 pour ne conserver que le paramètre δt .

Les paramètres utilisés pour le débruitage sont $n_v = 25$ plus proches voisins pour le calcul du graphe Laplacien et $\delta t = 0,1$. Les résultats des estimations avec le débruitage sont présentés dans la figure 2.16.

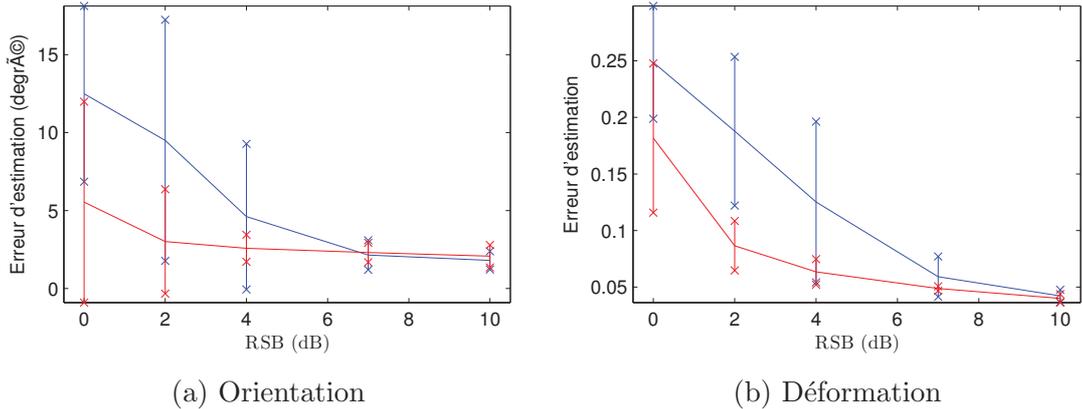


FIGURE 2.16 – Erreur d'estimation des paramètres d'orientation et de déformation. Les courbes rouge et bleue correspondent aux erreurs d'estimation moyennes obtenues respectivement avec et sans débruitage.

Lorsque le nombre de projections est suffisamment élevé (empiriquement $n_p > 2500$), l'erreur d'estimation moyenne est inférieure à 2 degrés (0,035 radian) et 5% de l'amplitude des déformations pour des RSB supérieurs à 7 dB ($\sigma/\sigma_{\Pi} = 0,2$). Lorsque le nombre de projections est faible ou que le niveau de bruit est élevé, l'estimation est biaisée, par la présence de courts-circuits dans le graphe de voisinage, avec ou sans débruitage des projections. la présence d'arêtes erronées que l'on appelle courts-circuits est un obstacle sérieux au développement de la méthode dans le cadre bruité. Nous nous sommes donc concentré sur ce point. Un algorithme de détection et de suppression des courts-circuits est proposé dans le chapitre 3.

La reconstruction tomographique d'objets planaires pour la CMEPI est un cas simplifié, qui a été utilisé dans le but de développer une preuve de concept en s'affranchissant de la contrainte des coûts calculatoires. L'approche proposée est généralisée,

dans la suite du chapitre, au cas d'objets volumiques déformables qui modélisent plus fidèlement les données réelles.

2.3 Estimation des paramètres en tomographie 3D

L'estimation des paramètres d'orientation ou de déformation dans le cas d'objet volumique est un domaine encore non exploré dans la littérature. La généralisation de la méthode précédente apporte une nouvelle approche pour l'estimation *ab initio* des paramètres de projection dans le cas d'objets continûment déformables sous l'hypothèse d'une distribution uniforme des paramètres de projection.

2.3.1 Hypothèse de variété en tomographie 3D

2.3.1.1 Projections continues

En CMEPI à particules isolées, la dimension des objets imagés est $n = 3$, et les orientations, $\mathcal{R} \in \text{SO}(3)$, sont paramétrables par 3 angles décrits dans la partie 1.2.2.1. La variété, \mathcal{M} , est C^∞ -difféomorphe à $\text{SO}(3) \times [0, 1]$.

Néanmoins, le problème de l'estimation de l'orientation est séparable en deux sous-problèmes qui sont l'estimation de l'orientation sur la sphère et l'estimation des orientations planaires relatives. En effet, pour une paramétrisation donnée, l'orientation est décomposable en un produit, unique, d'une orientation sur la sphère et une orientation dans le plan de projection (partie 1.2.2.2), et les orientations planaires relatives sont estimables entre les projections deux à deux. La séparation en deux estimations distinctes réduit la complexité de chacune des estimations.

Estimation de l'orientation planaire relative Soit un niveau de déformation, t , deux orientations, \mathcal{R}_1 et \mathcal{R}_2 et leurs projections continues correspondantes, \mathcal{P}_1 et \mathcal{P}_2 . L'orientation dans le plan de projection de la projection 1 est estimable, relativement à la projection 2 par :

$$\beta(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2) = \underset{\tilde{\beta} \in \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}}{\operatorname{argmin}} \left(d_E(\mathcal{P}_1 \circ \mathcal{R}_{\tilde{\beta}}^{-1}, \mathcal{P}_2) \right) ,$$

où $\mathcal{R}_{\tilde{\beta}} \in \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2$ est une rotation de centre 0_2 et d'angle $\tilde{\beta}$.

Estimation de l'orientation sur la sphère On note \mathcal{S} la sphère de dimension 2. On cherche à restreindre l'ensemble des projections continues de manière à ce que la variété dans ce nouvel ensemble soit homéomorphe à $\mathcal{S} \times [0, 1]$. Cette restriction permet de supprimer une dimension intrinsèque à la variété et donc de réduire la complexité de l'estimation des paramètres, qui sont maintenant l'orientation sur la sphère et le niveau de déformation.

On définit la distance recalée, d_a , par :

$$d_a(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2) = \min_{\beta \in \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}} \left(d_E(\mathcal{P}_1 \circ \mathcal{R}_\beta^{-1}, \mathcal{P}_2) \right) . \quad (2.4)$$

Par construction, cette distance est indépendante de la rotation planaire. On définit la relation d'équivalence $\overset{a}{\sim}$ sur $C^\infty(\mathbb{R}^{n-1}, \mathbb{R})$ par :

$$\mathcal{P}_1 \overset{a}{\sim} \mathcal{P}_2 \iff d_a(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2) = 0 .$$

Proposition 3 (distance recalée). *La projection de l'application d_a sur l'espace quotient $C^\infty(\mathbb{R}^{n-1}, \mathbb{R}) / \overset{a}{\sim}$ est une distance.*

Démonstration. On montre que la projection de d_a est symétrique, séparable et respecte l'inégalité triangulaire.

— d_a est symétrique car d_E l'est :

$$\begin{aligned} d_a(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2) &= d_E(\mathcal{P}_1 \circ \mathcal{R}_{\beta(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2)}^{-1}, \mathcal{P}_2) \\ &= d_E(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2 \circ \mathcal{R}_{\beta(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2)}) \\ &= d_E(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2 \circ \mathcal{R}_{-\beta(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2)}^{-1}) \\ &= d_a(\mathcal{P}_2, \mathcal{P}_1) \end{aligned}$$

— Par construction de la relation $\overset{a}{\sim}$, L'application d_a est séparable :

$$\forall (\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2) \in \left(C^\infty(\mathbb{R}^{n-1}, \mathbb{R}) \right)^2, \quad d_a(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2) = 0 \iff \mathcal{P}_1 \overset{a}{\sim} \mathcal{P}_2 .$$

— Soit $\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2$ et \mathcal{P}_3 dans $C^\infty(\mathbb{R}^{n-1}, \mathbb{R})$. Par définition de l'application d_a , on a :

$$\begin{aligned} d_a(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2) + d_a(\mathcal{P}_2, \mathcal{P}_3) &= d_E(\mathcal{P}_1 \circ \mathcal{R}_{\beta(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2)}^{-1}, \mathcal{P}_2) + d_E(\mathcal{P}_2, \mathcal{P}_3 \circ \mathcal{R}_{\beta(\mathcal{P}_3, \mathcal{P}_2)}^{-1}) \\ &\geq d_E(\mathcal{P}_1 \circ \mathcal{R}_{\beta(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2)}^{-1}, \mathcal{P}_3 \circ \mathcal{R}_{\beta(\mathcal{P}_3, \mathcal{P}_2)}^{-1}) \\ &\geq d_E(\mathcal{P}_1 \circ \mathcal{R}_{\Delta_\beta}^{-1}, \mathcal{P}_3), \quad \Delta_\beta = \beta(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_2) - \beta(\mathcal{P}_3, \mathcal{P}_2) \\ &\geq d_a(\mathcal{P}_1, \mathcal{P}_3) \end{aligned}$$

□

La distance recalée, d_a , est utilisable par les outils de réduction de dimension pour déterminer l'orientation sur la sphère.

Les données utilisées en CMEPI sont sous forme d'images, les projections sont donc discrètes. La notion de variété et la distance recalée, d_a , sont adaptées aux données réelles dans la partie suivante.

2.3.1.2 Projections discrètes

Par analogie au cas planaire, l'ensemble des projections est noté Π , et chaque projection, $\pi_i \in \Pi$ est une image carrée dans un espace de dimension $m = \mu \times \mu$. Les hypothèses sur les projections discrètes ont été faites dans la partie 1.2.1.2.

La fonction $f_{\pi^0} : \text{SO}(3) \times \mathcal{T} \rightarrow \mathbb{R}^m$ est de classe C^∞ car pour tout paramètre de projection, (\mathcal{R}, t) , la valeur de f_{π^0} en chaque pixel est donné par l'intégrale sur un compact de la projection $\mathcal{P}(\mathcal{R}, t) : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$, qui est une fonction de classe C^∞ . La variété $\mathcal{M} = f_{\pi^0}(\text{SO}(3) \times \mathcal{T})$ est donc une variété riemannienne dans un espace de dimension fini. On suppose de la même manière que dans les parties précédentes que la fonction f_{π^0} est injective.

La rotation planaire des projections discrètes est définie pour une fonction d'interpolation donnée. Quelque soit l'interpolation utilisée, l'opération de rotation d'image n'est pas bijective, même pour les pixels inclus dans le cercle inscrit dans l'image. La distance d_a n'est donc pas généralisable aux projections discrètes.

Il est néanmoins possible d'estimer la distance d_a à partir des projections discrètes afin de l'utiliser pour les méthodes d'apprentissage de variété.

2.3.2 Estimation des paramètres de projection

De la même manière que précédemment, les paramètres de projection sont estimés de manière successive avec une première estimation des orientations sur l'ensemble des projections suivie par une estimation des niveaux de déformation sur des sous-ensembles de projections. Les niveaux de déformation sont ensuite uniformisés afin de proposer une estimation globale des paramètres d'orientation et de déformation utilisable par la suite par des algorithmes de reconstruction tomographiques *ab initio*.

2.3.2.1 Estimation des orientations

On a vu, dans la partie 2.3.1.1 que le problème d'estimation des orientations est séparables en deux sous-problèmes indépendants qui sont l'estimation de l'orientation planaire relative entre les projections et l'estimation des orientations sur la sphère.

L'estimation de l'orientation planaire relative entre deux projections, π_i et π_j est effectuée en recherchant la rotation, $\beta_{i,j}$, qui minimise la distance euclidienne entre les deux images recalées :

$$\hat{\beta}_{i,j} = \underset{\beta \in \mathbb{R}/2\pi\mathbb{Z}}{\operatorname{argmin}} \left(d_E(\pi_i, \mathcal{R}_\beta(\pi_j)) \right),$$

où $\mathcal{R}_\beta(\cdot)$ est une fonction de rotation appliquée aux images de taille $\mu \times \mu$, d'angle β et de centre de rotation, le centre de l'image.

Le résultat de l'estimation dépend de la méthode d'interpolation utilisée dans la fonction de rotation. Les erreurs d'estimation sur 100 couples de projections de taille 128×128 pour chacun des 7 objets 3D sont inférieures à 0.012 radian (1.4 degré) pour les méthodes d'interpolation bilinéaire, bicubique et basée sur les plus proches

voisins. L'interpolation bilinéaire offre le meilleur compromis entre l'erreur d'estimation et le coût calculatoire. Elle sera donc utilisée pour les rotations d'images.

La recherche des orientations sur la sphère est ensuite effectuée après réduction de dimension non-linéaire appliquée à l'ensemble des projections. La recherche de l'ensemble des rotations planaires relatives entre les couples de projections de l'ensemble Π permet également de construire la matrice des distances recalées, W_0 , avec $W_0(i, j) = d_a(\pi_i, \pi_j)$. Afin de réduire les coûts calculatoires d'un facteur 2, on néglige l'erreur d'approximation de l'orientation planaire, et on prend $\hat{\beta}_{j,i} = -\hat{\beta}_{i,j}$ et $d_a(\pi_j, \pi_i) = d_a(\pi_i, \pi_j)$.

La matrice des distances recalées, W_0 , est utilisée pour la réduction de dimension de l'ensemble Π . L'utilisation de cette distance limite les méthodes de réduction de dimensions à Laplacian Eigenmap et aux variantes d'Isomap.

On note $\gamma : \Pi \rightarrow \mathbb{R}^3$ la fonction de représentation obtenue par la méthode de réduction de dimension non-linéaire. Contrairement aux objets planaires, les orientations sur la sphère ne peuvent pas être totalement ordonnées. Elles sont donc estimées en projetant les représentations sur la sphère unité, ce qui donne :

$$\hat{U}_{r(k)} = \frac{\gamma(\pi_k)}{\|\gamma(\pi_k)\|_2},$$

où $\hat{U}_{r(k)}$ est le vecteur d'orientation sur la sphère estimé pour la projection π_k . Les vecteurs d'orientation sur la sphère sont détaillés dans la partie 1.2.2.2.

Les niveaux de déformation sont ensuite estimés à partir des orientations estimées.

2.3.2.2 Estimation des déformations

Les niveaux de déformation sont estimés sur des sous-ensembles de projections. Soit $\{\hat{U}_{r(k)}, k \in \llbracket 1, n_p \rrbracket\}$ l'ensemble des vecteurs d'orientation sur la sphère estimés. On définit un recouvrement sur l'ensemble des projections où chaque sous-ensemble est donné par :

$$\Pi_l^L = \{\pi_k \in \Pi \mid \|\hat{U}_{r(k)} - U_{r(l)}^0\|_2 < s\},$$

où L est le nombre de sous-ensemble de projections, $\{U_{r(l)}^0, l \in \llbracket 1, L \rrbracket\}$, un ensemble de vecteurs de référence sur la sphère et s un réel positif. Un exemple de recouvrements pour $L = 162$ et $s = 0.3$ est donné dans la figure 2.17.

La définition de l'ensemble de vecteurs d'orientation de référence, $\{U_{r(l)}^0, l \in \llbracket 1, L \rrbracket\}$, est détaillé dans la partie 4.2.3. L'objectif étant de recouvrir au mieux l'ensemble des orientations sur la sphère.

On note $\gamma_l^L : \Pi_l^L \rightarrow \mathbb{R}^3$ la fonction de représentation du sous-ensemble de projections Π_l^L . La méthode d'estimation des niveaux de déformation est similaire à celle développée dans le cas planaire : le sous-ensemble des représentations $\mathcal{X} = \gamma_l^L(\Pi_l^L)$

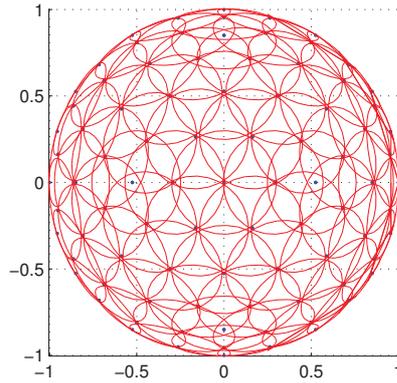


FIGURE 2.17 – Recouvrement sur la sphère.

est orienté afin d'aligner les axes correspondant aux orientations et aux déformations, puis une correction des courbures des iso-déformations est effectuée à l'aide d'une transformation non-rigide appliquée au sous-ensemble orienté.

L'orientation \mathcal{R} du sous-ensemble de représentation, \mathcal{X} , est effectuée en maximisant la corrélation entre les orientations et leurs projections sur le plan de base $(0_3, e_1, e_2)$ donnée par :

$$C = \sum_{x \in \mathcal{X}} \frac{d_{U_r}(x) - \bar{d}_{U_r}}{\sqrt{\text{var}(d_{U_r})}} \frac{d_2(x) - \bar{d}_2}{\sqrt{\text{var}(d_2)}} ,$$

avec $d_{U_r}(x) = \|U_{r(l)}^0 - \hat{U}_{r(k)}\|_2$, où $\hat{U}_{r(k)}$ est l'orientation sur la sphère estimée de la projection représentée par x et l l'indice du vecteur de référence sur la sphère, $d_2(x)$ est la norme de la projection de x sur le plan $(0_3, e_1, e_2)$ sur lequel on veut aligner les projections, les opérateurs $\bar{\cdot}$ et $\text{var}(\cdot)$ sont la moyenne et la variance sur \mathcal{X} . Un exemple de sous-ensemble de représentations orientées et non-orientées est présenté dans la figure 2.18(a,b).

On note $\mathcal{X}_{\mathcal{R}}$ l'ensemble des représentations orientées. Après rotation, les courbures des iso-déformations sont corrigées par une transformation non-rigide qui respecte les mêmes propriétés que la correction appliquée dans le cas planaires. La correction est effectuée en deux étapes. Une première correction de la courbure moyenne de l'ensemble des représentations du sous-ensemble de projections, $\gamma_l^L(\Pi_l^L)$, en cherchant les 6 coefficients du polynôme d'ordre 2, $P : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$, qui minimisent la distance au sous-ensemble de représentations, $\gamma_l^L(\Pi_l^L)$:

$$C_P = \sum_{x \in \gamma_l^L(\Pi_l^L)} |P(x_1, x_2) - x_3| ,$$

où $x = (x_1, x_2, x_3)$. La correction de la courbure moyenne est appliquée à l'ensemble orienté $\mathcal{X}_{\mathcal{R}}$ en retranchant la valeur $P(x_1, x_2)$ à la composante x_3 de chacune des représentations orientée. On note \mathcal{X}_P l'ensemble des représentations dont la courbure moyenne est corrigée. Une normalisation locale est ensuite appliquée aux représentations de l'ensemble \mathcal{X}_P afin de rendre l'estimation des niveaux de déformation

indépendant des variations des distances géodésiques entre les états extrêmes, en fonction de l'orientation. Cette normalisation est illustrée dans la figure 2.18(c,d). On note \mathcal{X}_N l'ensemble des représentations corrigées.

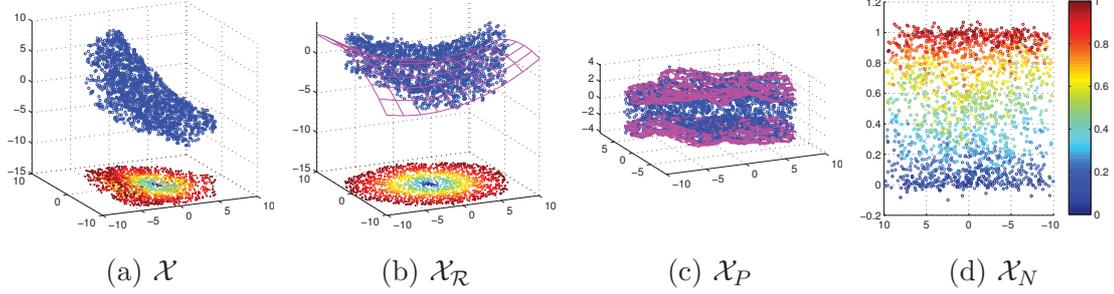


FIGURE 2.18 – Représentation d'un sous-ensemble de projections, (a) représentation avec C-isomap, (b) après orientation de l'ensemble des représentations, (c) après correction de la courbure moyenne, (d) après correction min/max locales. Les représentations sont marqués par des cercles, bleu sur les figures (a,b,c) coloré par niveau de déformation (vérité terrain) sur la figure (d). L'échelle de couleur utilisée sur le projeté des ensembles \mathcal{X} et \mathcal{X}_R (a,b) correspond à la distance angulaire, $d_\alpha(U_{r(k)}, U_{r(l)}^0)$. Les graphes magenta mettent en évidence les transformations globale et locale appliquées pour corriger les courbures des iso-déformations.

Les niveaux de déformation sont ensuite estimés en classant les projetés de l'ensemble \mathcal{X}_N sur la composante e_3 .

On note \hat{t}_k^l le niveau de déformation de la projection π_k estimé à partir du sous-ensemble Π_l^L .

De la même manière que dans le cas planaire, les niveaux de déformation sont estimés à l'équivalence $t \sim (1-t)$ près. Les niveaux de déformation sont donc uniformisés pour chaque sous-ensemble afin de minimiser la somme des erreurs quadratiques entre les différentes estimations faites sur une même projection.

On note T_k l'ensemble des indices des sous-ensembles contenant la projection π_k .

$$\{I_l, l \in \llbracket 2, L \rrbracket\} = \underset{\{I_l \in \{t \mapsto t, t \mapsto 1-t\}, l \in \llbracket 2, L \rrbracket\}}{\operatorname{argmin}} \sum_{k=1}^{n_p} \sum_{i,j \in T_k} \left(I_i(\hat{t}_k^i) - I_j(\hat{t}_k^j) \right)^2,$$

avec $I_1 = t \mapsto t$, et \hat{t}_k^i le niveau de déformation estimée pour la projection π_k sur le sous-ensemble Π_l^L .

L'optimisation pour la recherche des indices, $\{I_l, l \in \llbracket 2, L \rrbracket\}$ est effectuée par recuit simulé.

Pour chaque projection, le niveau de déformation global estimé est donné par la moyenne des niveaux de déformation uniformisés estimés sur les sous-ensembles :

$$\hat{t}_k = \sum_{i \in T_k} I_i(\hat{t}_k^i).$$

La méthode d'estimation des paramètres de projection développée dans cette partie est évaluée dans la partie suivante.

2.3.3 Évaluation

La méthode d'estimation des paramètres d'orientation et de déformation a été évaluée sur 7 ensembles de 20 000 projections de taille 64×64 dont les orientations et les niveaux de déformation sont tirés uniformément sur $SO(3) \times [0, 1]$. Le jeu de données est détaillé dans l'annexe A.4.1. Un exemple de volume pour différents niveaux de déformation est présenté dans la figure 2.19.



FIGURE 2.19 – Surface de l'objet volumique déformable D1. Les 5 niveaux de déformation présentés sont $t \in \{0; 0, 25; 0, 5; 0, 75; 1\}$.

L'évaluation porte sur la précision de l'estimation des paramètres de projection sur les différents volumes pour différents niveaux de bruit. Les réductions de dimension sont effectuées avec la méthode C-Isomap où les 15 plus proches voisins ont été utilisés pour la construction du graphe de voisinage avec la distance d_a . Le choix de C-Isomap est justifié en fin de partie. Le recouvrement utilisé pour l'estimation des déformations est composé de $L = 162$ sous-ensembles paramétrés par le seuil $s = 0, 5$.

2.3.3.1 Simulation de données bruitées

La construction du graphe de voisinage est une étape coûteuse en temps de calcul. Les matrices de distances ont donc été calculées une unique fois par objet en absence de bruit. La dimension des projections discrètes est suffisamment élevée ($m = 4\,096$) pour que l'impact du bruit sur la matrice des distances soit modélisé par un bruit additif, blanc et gaussien appliqué indépendamment à chacune des distances. L'espérance et la variance du bruit appliqué aux distances est donné par :

$$E[d_E(\pi_i, \pi_j)^2] = d_E(\pi_i^0, \pi_j^0)^2 + 2m\sigma^2 . \quad (2.5)$$

$$\text{var}[d_E(\pi_i, \pi_j)^2] = 8\sigma^2 d_E(\pi_i^0, \pi_j^0)^2 + 8m\sigma^4 .$$

Cette modélisation ne prend pas en compte les erreurs d'estimation des orientations planaires relatives utilisées pour le calcul des distances recalées, d_a . Néanmoins, le tableau 2.3 montre que les erreurs d'estimation des orientations restent inférieures à 5 degrés (0,087 rad) pour des niveaux de bruit inférieurs à $\sigma = 1$ (0dB).

On observe sur la figure 2.20 que les écarts moyens sur les distances sans bruit dus aux erreurs d'orientation sont négligeables par rapport aux écarts sur des distances

σ	0	0,1	0,2	0,5	1	2	4
Δ_β	$0,016 \pm 0,013$	$0,017 \pm 0,014$	$0,020 \pm 0,015$	$0,037 \pm 0,029$	$0,071 \pm 0,057$	$0,274 \pm 0,396$	$1,08 \pm 1,10$

TABLEAU 2.3 – Erreurs d’estimations de l’orientation planaire relative en fonction du niveau de bruit.

dus au bruit. L’estimation théorique des distances moyennes obtenue par la formule (2.5) diffère d’environ 20% des distances réelles moyennes, quel que soit les niveaux de bruit entre $\sigma = 0,1$ (20dB) et $\sigma = 4$ (-12.04dB). Pour l’évaluation, le bruit sera donc modélisé sur la matrice des distances.

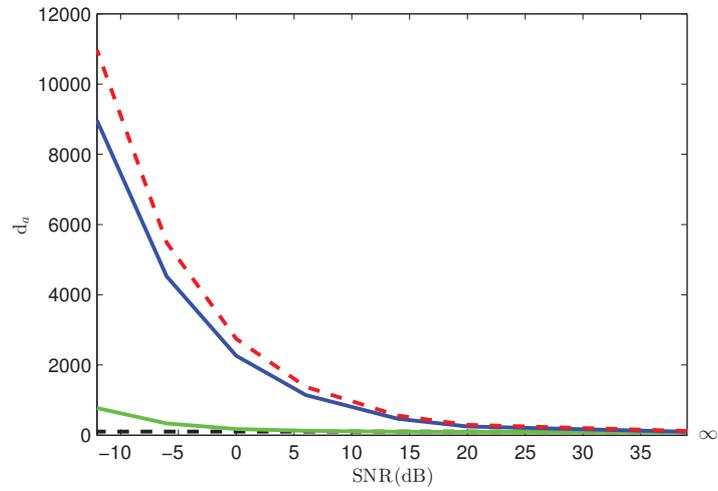


FIGURE 2.20 – Distances moyennes entre les projections voisines en fonction du rapport signal à bruit. Les courbes en pointillé noir et continu vert correspondent aux distances moyennes entre les projections non-bruitées orientées avec les orientations planaires réelles et aux distances moyennes entre les projections non-bruitées orientées avec les orientations planaires estimées. Les distances entre les projections bruitées recalées avec l’orientation planaire estimée est en continue bleu et la distance moyenne théorique donnée par la formule (2.5) est en pointillé rouge.

2.3.3.2 Évaluation de la méthode d’estimation

L’évaluation de la méthode porte sur la précision de l’estimation des paramètres d’orientation et de déformation. L’erreur d’estimation de l’orientation sur la sphère est quantifiée par l’écart angulaire moyen entre les orientations estimées et les orientations réelles.

$$\Delta_{U_r} = \min \left(\min_{\mathcal{R} \in \text{SO}(3)} \sum_{i=1}^{n_p} \text{acos}(\langle U_{r(i)} | \mathcal{R} \cdot \hat{U}_{r(i)} \rangle), \right. \\ \left. \min_{\mathcal{R} \in \text{SO}(3)} \sum_{i=1}^{n_p} \text{acos}(\langle U_{r(i)} | \mathcal{R} \cdot S \cdot \hat{U}_{r(i)} \rangle) \right), \quad (2.6)$$

où S est l'opérateur de symétrie par rapport au plan $(0_3, e_y, e_z)$:

$$S = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Les erreurs d'estimation des déformations, Δ_t , sont mesurées par la moyenne des erreurs absolues entre les niveaux de déformation estimés et réels. Les erreurs d'estimation des orientations et des niveaux de déformation sont données, pour chacun des objets, dans le tableau 2.4.

Objet	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Δ_{U_r}	0,745 \pm 0,66	0,055 \pm 0,029	0,112 \pm 0,054	0,029 \pm 0,015	0,100 \pm 0,052	0,091 \pm 0,045	0,110 \pm 0,079
Δ_t	0,220 \pm 0,181	0,046 \pm 0,045	0,046 \pm 0,040	0,264 \pm 0,175	0,027 \pm 0,022	0,075 \pm 0,081	0,039 \pm 0,033

TABLEAU 2.4 – Erreurs d'estimation des orientations et des niveaux de déformation. Chaque colonne correspond à un objet déformable.

Les résultats obtenus pour des objets volumiques dépendent fortement de l'objet imagé. En effet, les erreurs moyennes d'estimation des orientations peuvent varier d'un facteur 5. Ces variations sur les erreurs d'estimation des orientations sont généralement dues à la présence ou à l'absence de courts-circuits dans le graphe de voisinage utilisé pour la réduction de dimension. Deux représentations de l'ensemble des projections, avec et sans courts-circuits sont données en exemple dans la figure 2.21.

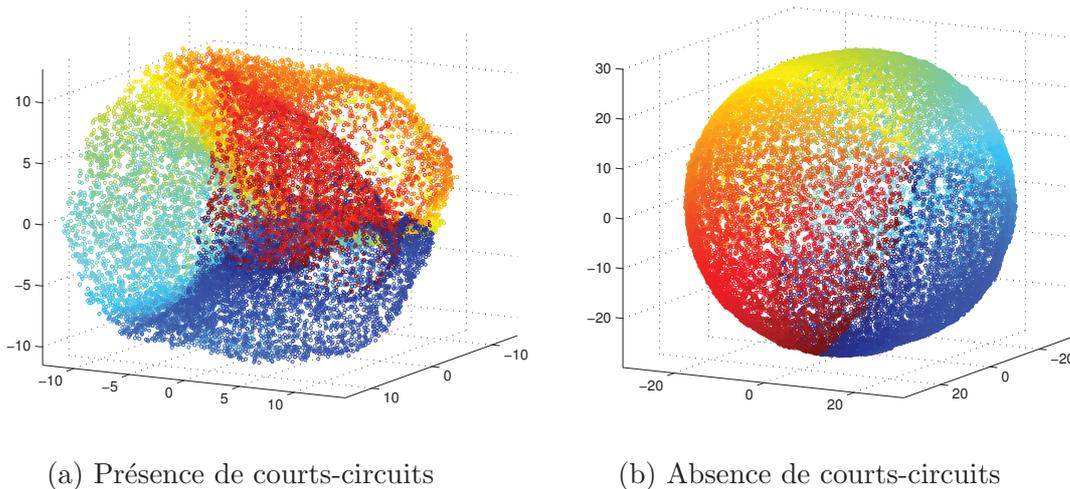


FIGURE 2.21 – Représentation par C-Isomap de l'ensemble des projections 3D pour les objets (a) D1,(b) D4. L'échelle de couleur correspond à l'angle θ .

Le tableau 2.4 montre qu'il est possible, pour certains objets, d'estimer les paramètres de projection. En effet, hormis les objets D1 et D4, les orientations sur la sphère sont estimées avec une précision de l'ordre de 0,1 radians (5,7 degrés)

et les niveaux de déformation sont estimés avec des erreurs d'estimation moyennes inférieures à 7,5% de l'amplitude des déformations.

Les résultats en présence de bruit sont donnés dans le tableau 2.5. Pour des ni-

σ	Δ_{U_r}			Δ_t		
	0,05	0,1	0,15	0,05	0,1	0,15
D1	\emptyset	$0,741_{\pm 0,660}$	\emptyset	\emptyset	$0,217_{\pm 0,174}$	\emptyset
D2	$0,057_{\pm 0,030}$	$0,060_{\pm 0,032}$	$0,060_{\pm 0,031}$	$0,051_{\pm 0,044}$	$0,058_{\pm 0,051}$	$0,069_{\pm 0,062}$
D3	$0,113_{\pm 0,056}$	$0,114_{\pm 0,056}$	$0,111_{\pm 0,062}$	$0,050_{\pm 0,043}$	$0,053_{\pm 0,045}$	$0,057_{\pm 0,049}$
D4	$0,030_{\pm 0,015}$	$0,031_{\pm 0,016}$	\emptyset	$0,266_{\pm 0,173}$	$0,265_{\pm 0,173}$	\emptyset
D5	$0,102_{\pm 0,053}$	$0,103_{\pm 0,053}$	$0,105_{\pm 0,054}$	$0,029_{\pm 0,023}$	$0,030_{\pm 0,024}$	$0,032_{\pm 0,025}$
D6	$0,094_{\pm 0,047}$	$0,095_{\pm 0,048}$	$0,094_{\pm 0,046}$	$0,081_{\pm 0,084}$	$0,085_{\pm 0,089}$	$0,091_{\pm 0,093}$
D7	$0,099_{\pm 0,034}$	$0,110_{\pm 0,075}$	$0,243_{\pm 0,070}$	$0,040_{\pm 0,034}$	$0,043_{\pm 0,036}$	$0,243_{\pm 0,268}$

TABLEAU 2.5 – Erreurs d'estimation des orientations et des niveaux de déformation en présence de bruit. Chaque ligne correspond à un objet déformable. La notation \emptyset est utilisée lorsque l'estimation n'a pas pu être effectuée.

veaux de bruit inférieurs ou égaux à $\sigma = 0,15$, les estimations des orientations sont peu impactées par le bruit, en effet les écarts angulaires moyens en présence de bruit sont similaires aux écarts angulaires moyens sans bruit. En revanche, les estimations des déformations se dégradent en présence de bruit. Cette différence entre les erreurs d'estimation des orientations et des niveaux de déformation sont dues aux similarités entre les projections issues de niveaux de déformation différents. Ainsi, les distances engendrées par des variations d'orientations sont plus grandes que les distances engendrées par des variations de niveau de déformation. Une seconde limite sur l'estimation des déformations est l'impossibilité de réduire la dimension de certains sous-ensembles de projections en présence de bruit. Les déformations des projections issues des objets D1 et D4 n'ont par exemple pas pu être estimées pour le niveau de bruit $\sigma = 0,15$, qui correspond à un RSB de 16,5dB, et seul les paramètres des projections issues des objets D2, D3 et D6 ont pu être estimées pour $\sigma = 0,2$ (RSB de 14dB).

Cette évaluation est complétée par une comparaison des outils de réduction de dimension présentée dans la partie suivante.

2.3.4 Comparaison des méthodes de réduction de dimension

Les méthodes de réduction basées sur les distances, Laplacian Eigenmap et les variantes d'Isomap ont été évaluées afin de vérifier que les résultats obtenus dans la section 2.2.2 pour les objets planaires soient vrais pour les objets volumiques simulés. Les réductions de dimension sont effectuées sur les matrices de distances présentées dans l'évaluation précédente. Les représentations sont évaluées sur la

CHAPITRE 2. ESTIMATION DES PARAMÈTRES DE PROJECTION BASÉE SUR L'APPRENTISSAGE DE VARIÉTÉ

justesse des orientations estimées, mesurées par l'écart angulaire moyen, Δ_{U_r} , donnée dans l'équation (2.6) et sur l'aspect sphérique de l'ensemble des représentations des projections à travers l'écart au rayon moyen donné par :

$$\Delta_r = \sqrt{\sum_{k=1}^{n_p} \left(\frac{r_k}{\bar{r}} - 1 \right)^2},$$

où r_k est la norme L_2 de la représentation $\gamma(\pi_k)$ et \bar{r} la moyenne des normes des représentations sur l'ensemble des représentations. Lorsque les représentations sont situées sur une sphère centrée alors $\Delta_r = 0$.

L'objet D1, présenté dans la figure 2.19 est quasi-symétrique. Les graphes de voisinage formés des 15 et 25 plus proches voisins contiennent donc des arêtes courts-circuits qui connectent des projections issues d'orientation non-similaires. On observe dans le tableau 2.4 que les orientations estimées sont aberrantes. Il a donc été exclu du test. Les méthodes de réduction de dimension non-linéaire ont donc été comparées dans le tableau 2.6 sur 6 des 7 ensembles de projections issus des objets déformables simulés non-symétriques.

	Δ_{U_r}		Δ_r	
	15 voisins	25 voisins	15 voisins	25 voisins
Laplacian	0,143 \pm 0,027	0,142 \pm 0,027	0,164 \pm 0,055	0,166 \pm 0,056
Isomap	0,513 \pm 0,231	0,512 \pm 0,265	0,364 \pm 0,152	0,352 \pm 0,167
C-Isomap	0,077\pm0,034	0,077\pm0,035	0,074\pm0,023	0,074\pm0,025

TABLEAU 2.6 – Évaluation des outils de réduction de dimension non-linéaire sur des ensembles de projections d'objets volumiques.

Le tableau 2.6 montre que sur les 6 objets évalués, la méthode C-Isomap représente l'ensemble des projections dans le voisinage d'une sphère, les valeurs moyennes de Δ_r sont proches de 0 et plus faibles que les autres méthodes. Il en résulte que les orientations estimées sont plus précises que les autres méthodes, avec une erreur d'estimation moyenne de l'ordre de 0,077 radians (4,4 degrés).

Les représentations des ensembles de projections illustrés dans la figure 2.22 permettent de comparer visuellement les différentes méthodes. La distribution souhaitée de l'ensemble des représentations est une distribution uniforme sur la sphère. On souhaite également que les paramètres d'orientation des projections représentées varient continûment dans l'espace réduit, ce qui se traduit par une variation continue de l'échelle de couleur utilisée dans la figure 2.22.

On observe que la méthode de réduction de dimension Laplacian Eigenmap n'est pas adaptée à l'estimation des paramètres de projection selon des critères décrits ci-dessus. Une raison possible est que cette méthode n'assure pas que les représentations des projections éloignées dans l'espace des projections soient éloignées dans l'espace de faible dimension. De plus, la présence de zones anguleuses dans le nuage de points des représentations rend l'estimation des orientations difficile.

On observe également la sensibilité de la méthode Isomap aux variations des distances entre les plus proches voisins en fonction de l'orientation. Ces variations se répercutent directement sur les représentations. La méthode C-Isomap n'est pas sensible à ces variations. Néanmoins, la normalisation des distances sur les plus proches voisins suppose une distribution uniforme des paramètres de projection. Les limites des méthodes d'estimation des paramètres de projection basées sur les outils d'apprentissage de variété sont discutées dans la partie suivante.

CHAPITRE 2. ESTIMATION DES PARAMÈTRES DE PROJECTION BASÉE SUR L'APPRENTISSAGE DE VARIÉTÉ

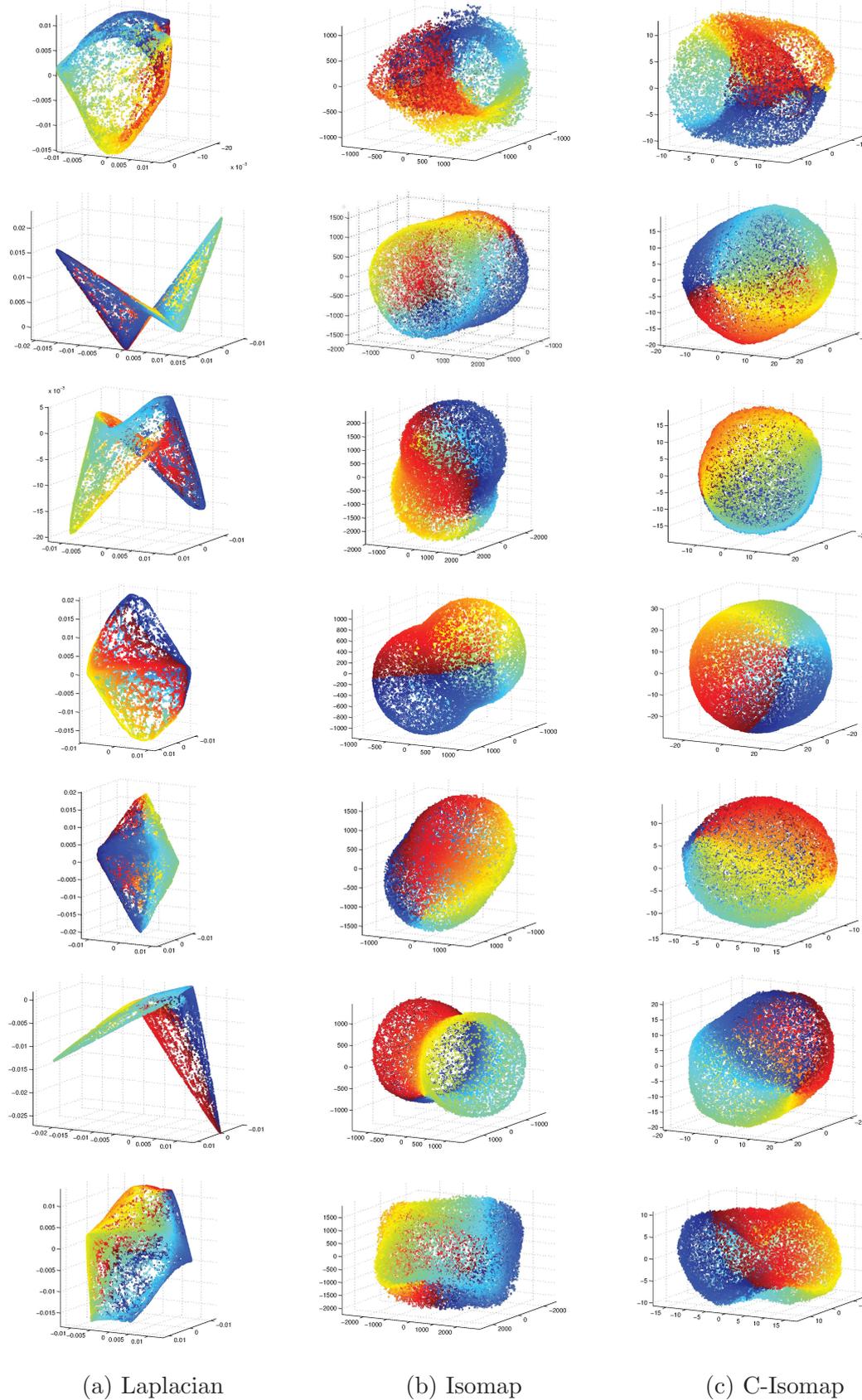


FIGURE 2.22 – Représentation des 7 ensembles de 20 000 projections issues des objets volumiques déformables avec différentes méthodes de réduction de dimension. Chaque ligne correspond à un même ensemble de projections issus des objets D1 en haut à D7 en bas. L'échelle de couleur correspond à l'angle θ .

2.4 Perspectives

L'estimation des paramètres de projection basée sur la réduction de dimension non-linéaire ne dépend pas du modèle physique de projection. En opposition aux méthodes basées sur les moments ou sur la ligne commune, qui reposent sur des propriétés de la transformée de Radon, cette approche n'est pas limitée aux objets statiques. Néanmoins, l'indépendance de la réduction de dimension au modèle de projection la rend sensible au bruit et à la distribution des projections sur la variété. Ces deux points sont détaillés dans les parties suivantes.

2.4.1 Sensibilité au bruit

Les méthodes de réduction de dimension utilisées reposent sur la construction d'un graphe de voisinage. En présence de bruit, les graphes de voisinage contiennent des arêtes dites courts-circuits qui connectent des projections éloignées sur la variété. Ces arêtes induisent des erreurs dans les similarités mesurées et modifient la topologie de la variété, à travers l'introduction de cycles dans le graphe de voisinage. Un exemple de graphe de voisinage contenant un court-circuit est donné dans la figure 2.23.

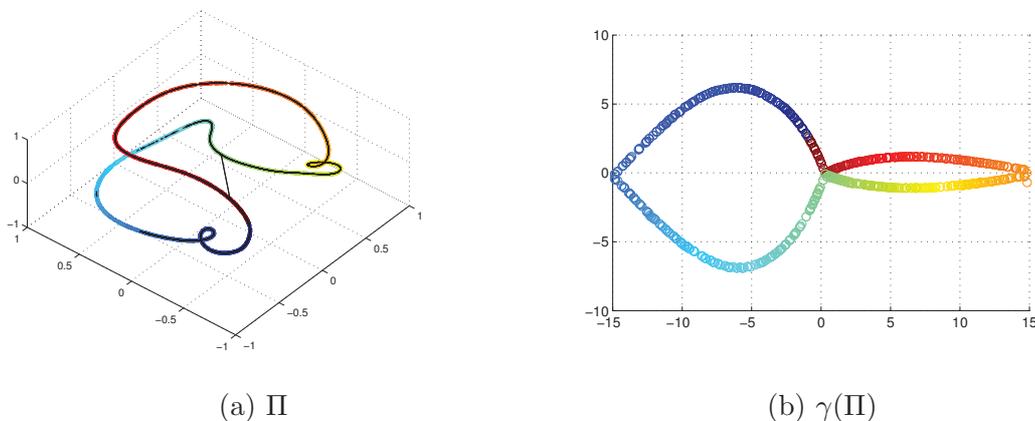


FIGURE 2.23 – Impact d'un court-circuit sur la réduction de dimension non-linéaire. La fonction de réduction, γ , est obtenue par Isomap.

On voit que la présence d'un unique court-circuit suffit à modifier la topologie de la variété après réduction de dimension et donc fausser l'estimation des paramètres de projection. En effet, les résultats de l'évaluation présentés dans la partie 2.2.4 et le tableau 2.1 montrent que la présence de courts-circuits augmente fortement les erreurs d'estimation.

Il est possible de réduire le bruit avec des algorithmes de débruitage. A. Singer et H. Wu proposent une méthode de débruitage basée sur l'Analyse en Composante Principale (ACP) et le filtre de Wiener (15). Ce filtre consiste à filtrer les projections suivant les composantes principales de l'ensemble des projections. Les atténuations

du signal sur les différentes composantes sont données par le filtre de Wiener. En supposant que le signal (projection non bruité) est conservé par le filtre, le rapport signal à bruit des projections débruitées est donné en décibels par :

$$RSB_{den} = RSB_0 + 10\log\left(\frac{m}{m_r}\right) ,$$

où RSB_0 est le Rapport Signal à Bruit (RSB) des données, RSB_{den} est le RSB de l'ensemble des projections débruitées, m le nombre de pixels des projections et m_r la somme des coefficients du filtre de Wiener décrit dans (15). Les expériences faites sur les données synthétiques montrent que m_r varie entre 20 et 50 pour des projections de taille 64×64 . Le gain en RSB est donc de l'ordre de 20dB. Or, les projections réelles ont des RSB de l'ordre de -10 dB, comme les RSB limites pour la méthode d'estimation des paramètres en 3D sont supérieurs à 15dB, il est nécessaire de rendre la méthode d'estimation plus robuste au bruit.

Afin d'augmenter la robustesse au bruit de la méthode d'estimation développée dans ce chapitre, les courts-circuits doivent être détectés et supprimés du graphe de voisinage avant la réduction de dimension. Le chapitre 3 est consacré à cette problématique.

La présence de bruit dans les données a également un impact sur le recalage des projections, en orientation planaire et en translation. Les erreurs de recalage peuvent également introduire des courts-circuits dans le graphe de voisinage.

D'autres problématiques sont à prendre en compte pour l'amélioration des méthodes d'estimation des paramètres de projection basées sur la réduction de dimension non-linéaire.

2.4.2 Améliorations futures

Les hypothèses nécessaires à la méthode d'estimation proposée sont que l'ensemble des projections est issu d'une variété riemannienne, et que chaque projection est paramétrée par son orientation et son niveau de déformation. Cette hypothèse implique que toutes les projections soient centrées sur un unique centre de rotation. Or, cette hypothèse n'est pas vérifiée pour les données réelles. Chaque projection présente donc deux degrés de liberté supplémentaires qui correspondent aux translations horizontale et verticale de la projection dans l'image. La présence de ces dimensions supplémentaires nécessite de réduire la dimension des sous-ensembles de projections dans un espace de dimension supérieure à 3 et de développer une méthode pour séparer le paramètre de déformation des paramètres supplémentaires.

La seconde hypothèse nécessaire à l'utilisation de méthodes de réduction de dimension est la distribution uniforme des paramètres de projection. En effet, en absence de connaissance *a priori*, l'information utilisée pour estimer les paramètres est limitée à la distribution des données dans l'espace des projections, \mathbb{R}^m . Or, cette

distribution dépend de la distribution des projections et de la fonction de projection, f_{π^0} , définie dans la partie 2.3.1.2.

Soit \mathcal{I} l'ensemble des paramètres, $D_{\mathcal{I}}$ la fonction de densité de la loi d'échantillonnage des paramètres sur \mathcal{I} et $f_{\pi^0} : \mathcal{I} \rightarrow \mathcal{M}$ la fonction de projection. La fonction de densité de la loi d'échantillonnage sur la variété est donnée par le théorème du changement de variable :

$$D_{\mathcal{M}} = \det(J_{f_{\pi^0}^{-1}}) D_{\mathcal{I}}(f_{\pi^0}^{-1}) ,$$

où $\det(J_{f_{\pi^0}^{-1}})$ est le déterminant de la matrice Jacobienne de la fonction $f_{\pi^0}^{-1}$, et $f_{\pi^0}^{-1}$ la fonction réciproque de la fonction bijective f_{π^0} . La connaissance de $D_{\mathcal{M}}$ n'est pas suffisante pour retrouver la loi de distribution $D_{\mathcal{I}}$. Un exemple en dimension 1 est donné dans la figure 2.24. Les deux densités $D_{\mathcal{M}_1}$ et $D_{\mathcal{M}_2}$ sont égales alors que les

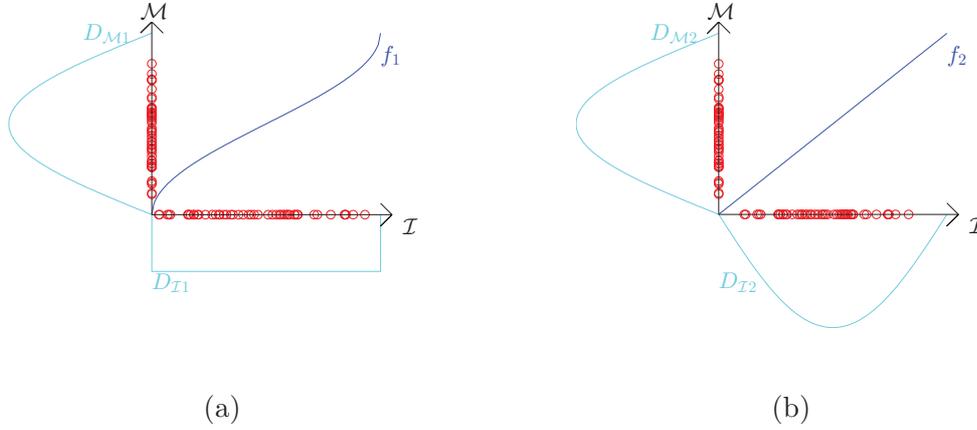


FIGURE 2.24 – Densités de probabilité sur l'ensemble des paramètres et sur la variété. Les densités de probabilité sont marquées en cyan et les fonctions de \mathcal{I} dans \mathcal{M} sont en bleu. Des ensembles de 50 points, tirés suivant les différentes lois, sont représentés par des cercles rouges.

distributions sur les paramètres, $D_{\mathcal{I}_1}$ et $D_{\mathcal{I}_2}$ sont différentes. Il est donc nécessaire de formuler une hypothèse sur la distribution des paramètres de projection. En absence de connaissance *a priori*, la distribution choisie est la moins informative ; la distribution uniforme. Cependant, les macro-molécules peuvent avoir des orientations préférentielles, dues aux interactions avec le substrat dont l'épaisseur est du même ordre de grandeur que la taille des molécules observées. De plus, les molécules continûment déformables ont des conformations préférentielles, correspondant aux niveaux d'énergie les plus faibles. La distribution des paramètres de projection sur $SO(3) \times \mathcal{T}$ n'est donc pas toujours uniforme.

Le classement utilisé pour l'estimation des paramètres de projection implique que les paramètres estimés soient uniformément distribués. Des erreurs d'estimation sont introduites lorsque l'hypothèse de distribution uniforme n'est pas vérifiée. Lorsque des orientations préférentielles existent, le graphe de voisinage peut être non-connexe, et les algorithmes de réduction de dimension utilisés ne permettent plus

d'estimer les paramètres de projection. Il est donc nécessaire de prendre en compte les limitations décrites dans cette partie pour le développement futur d'algorithmes de reconstruction tomographique *ab initio* basé sur la réduction de dimension.

2.5 Conclusion

Une nouvelle méthode d'estimation *ab initio* des paramètres de projection a été introduite dans ce chapitre. Cette approche, basée sur les outils de réduction de dimension non-linéaire permet d'estimer les paramètres d'orientation et de déformation pour un ensemble de projections issues d'un objet planaire ou d'un objet volumique continûment déformable.

Une étude comparative des méthodes de réduction de dimension non-linéaire a été effectuée afin de sélectionner celle qui conserve au mieux les caractéristiques essentielles à l'estimation des paramètres de projection. Les résultats de cette étude montrent que la réduction de dimension basée sur la conservation des distances géodésiques est la plus appropriée pour notre méthode d'estimation. La méthode d'estimation proposée a été évaluée sur un ensemble de données synthétiques issus d'objets déformables planaires et volumiques avec différents niveaux de bruit. Les résultats des évaluations montrent qu'il est possible d'estimer les paramètres de projection après réduction de dimension.

Néanmoins, la sensibilité au bruit des outils de réduction de dimensions non-linéaire basés sur les voisinages induit une forte dégradation des performances lorsque les données sont bruitées. La présence de courts-circuits dans les graphes de voisinages, induits par le bruit fait partie des limitations majeures de l'approche basée sur la réduction de dimension. Une partie des travaux, détaillée dans le Chapitre 3, a donc été consacrée à la problématique de la détection des courts-circuits.

Bibliographie

- [1] F. Natterer, "The Mathematics of Computerized Tomography," in *Math. Comput. Tomogr.* (C. i. A. Mathematics, ed.), vol. 32, pp. 1–284, Society for Industrial and Applied Mathematics, 2002. 27
- [2] M. S. Phan, É. Baudrier, L. Mazo, and M. Tajine, "Estimation of Angular Difference Between Tomographic Projections Taken at Unknown Directions in 3D," *Int. Conf. Image Process.*, 2015. 27
- [3] J. Frank, *Three-Dimensional Electron Microscopy of Macromolecular Assemblies : Visualization of Biological Molecules in Their Native State*. Oxford University Press, 2006. 27

-
- [4] S. Jonić, “Computational methods for analyzing conformational variability of macromolecular complexes from cryo-electron microscopy images,” *Current opinion in structural biology*, vol. 43, pp. 114–121, 2017. 27
- [5] S. Jonić, “Cryo-electron Microscopy Analysis of Structurally Heterogeneous Macromolecular Complexes,” *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, vol. 14, pp. 385–390, 2016. 27
- [6] D. Elmlund and H. Elmlund, “SIMPLE : Software for ab initio reconstruction of heterogeneous single-particles,” *J. Struct. Biol.*, vol. 180, no. 3, pp. 420–427, 2012. 27
- [7] S. H. W. Scheres, “RELION : Implementation of a Bayesian approach to cryo-EM structure determination,” *J. Struct. Biol.*, vol. 180, no. 3, pp. 519–530, 2012. 27
- [8] A. Punjani, J. L. Rubinstein, D. J. Fleet, and M. A. Brubaker, “cryoSPARC : algorithms for rapid unsupervised cryo-EM structure determination,” *Nat. Methods*, vol. 14, no. 3, pp. 290–296, 2017. 27
- [9] A. Durand, J. Bonnet, M. Fournier, V. Chavant, and P. Schultz, “Mapping the Deubiquitination Module within the SAGA Complex,” *Structure*, vol. 22, no. 11, pp. 1553–1559, 2014. 27
- [10] H. D. Tagare, A. Kucukelbir, F. J. Sigworth, H. Wang, and R. Murali, “Directly reconstructing principal components of heterogeneous particles from cryo-EM images,” *Journal of Structural Biology*, vol. 191, no. 2, pp. 245–262, 2015. 27
- [11] Q. Jin, C. O. S. Sorzano, J. M. de la Rosa-Trevín, J. R. Bilbao-Castro, R. Núñez-Ramirez, O. Llorca, F. Tama, and S. Jonić, “Iterative elastic 3D-to-2D alignment method using normal modes for studying structural dynamics of large macromolecular complexes,” *Structure*, vol. 22, no. 3, pp. 496–506, 2014. 28
- [12] C. O. S. Sorzano, J. M. de la Rosa-Trevín, F. Tama, and S. Jonić, “Hybrid Electron Microscopy Normal Mode Analysis graphical interface and protocol,” *Journal of Structural Biology*, vol. 188, pp. 134–141, 2014. 28
- [13] T. Nakane, D. Kimanius, E. Lindahl, and S. H. Scheres, “Characterisation of molecular motions in cryo-EM single-particle data by multi-body refinement in RELION,” *bioRxiv*, pp. 1–18, 2018. 28
- [14] R. R. Lederman and A. Singer, “Continuously heterogeneous hyper-objects in cryo-EM and 3-D movies of many temporal dimensions,” *arXiv*, pp. 1–33, 2017. 28

- [15] A. Singer and H.-T. Wu, “Two-Dimensional Tomography from Noisy Projections Taken at Unknown Random Directions,” *SIAM J. Imaging Sci.*, vol. 6, no. 1, pp. 136–175, 2013. 28, 30, 33, 36, 37, 38, 42, 63, 64
- [16] Y. Fang, S. V. N. Vishwanathan, M. Sun, and K. Ramani, “sLLE : Spherical Locally Linear Embedding with Applications to Tomography,” in *Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit.*, pp. 1077–1129, 2011. 28, 30, 33, 36, 37, 38, 42
- [17] P. Schwander, R. Fung, G. N. Phillips, and a. Ourmazd, “Mapping the conformations of biological assemblies,” *New J. Phys.*, vol. 12, 2010. 28, 34
- [18] J. Frank and A. Ourmazd, “Continuous changes in structure mapped by manifold embedding of single-particle data in cryo-EM,” *Methods*, vol. 100, pp. 61–67, 2016. 28, 34
- [19] T. Kohonen, “The self-organizing map,” *Proc. IEEE*, vol. 78, no. 9, pp. 1464–1480, 1990. 30, 31
- [20] C. M. Bishop and C. K. I. Williams, “GTM : The Generative Topographic Mapping,” *Neural Comput.*, vol. 10, no. 1, pp. 215–234, 1998. 30, 31
- [21] M. Belkin and P. Niyrogi, “Laplacian Eigenmaps for Dimensionality Reduction and Data Representation,” *Neural Comput.*, vol. 15, no. 6, pp. 1373–1396, 2003. 31, 32
- [22] R. Coifman, S. Lafon, A. B. Lee, M. Maggioni, B. Nadler, F. Warner, and S. W. Zucker, “Geometric diffusions as a tool for harmonic analysis and structure definition of data : Multiscale methods,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 102, no. 21, pp. 7432–7437, 2005. 31, 32
- [23] L. Van Der Maaten and G. Hinton, “Visualizing high-dimensional data using t-sne,” *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 9, pp. 2579–2605, 2008. 31
- [24] S. T. Roweis and L. K. Saul, “Nonlinear dimensionality reduction by locally linear embedding,” *Science*, vol. 290, no. 5500, pp. 2323–2326, 2000. 31
- [25] Z. Zhang and H. Zha, “Nonlinear Dimension Reduction via Local Tangent Space Alignment,” *4th Int. Conf. IDEAL 2003*, vol. 2690, pp. 477–481, 2003. 31
- [26] J. W. Sammon, “A Nonlinear Mapping for Data Structure Analysis,” *IEEE Trans. Comput.*, vol. C-18, no. 5, pp. 401–409, 1969. 31
- [27] J. B. Tenenbaum, “A Global Geometric Framework for Nonlinear Dimensionality Reduction,” *Science*, vol. 290, no. 5500, pp. 2319–2323, 2000. 31, 33
- [28] D. L. Donoho and C. Grimes, “Hessian eigenmaps : locally linear embedding techniques for high-dimensional data.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 100, no. 10, pp. 5591–5596, 2003. 32

- [29] V. D. Silva and J. B. Tenenbaum, “Global Versus Local Methods in Nonlinear Dimensionality Reduction,” *Adv. Neural Inf. Process. Syst.*, vol. 15, pp. 705–712, 2003. 33
- [30] A. Gisbrecht and B. Hammer, “Data visualization by nonlinear dimensionality reduction,” *Wiley Interdiscip. Rev. Data Min. Knowl. Discov.*, vol. 5, no. 2, pp. 51–73, 2015. 37
- [31] M. Hein and M. Maier, “Manifold Denoising,” *Adv. Neural Inf. Process. Syst.* 19, pp. 561–568, 2007. 48
- [32] M. Hein, J.-Y. Audibert, and U. Von Luxburg, “From Graphs to Manifolds - Weak and Strong Pointwise Consistency of Graph Laplacians,” pp. 470–485, 2005. 49

Chapitre 3

Détection des courts-circuit basée sur la densité



Sommaire

3.1 Définitions	73
3.1.1 Semi-métrie relative à une variété	73
3.1.2 Court-circuit et coupure	76
3.1.3 Largeur critique	77
3.2 Méthode de détection des courts-circuits	79
3.2.1 Détermination des sommets du graphe squelette	80
3.2.1.1 Initialisation	82
3.2.1.2 Optimisation	84
3.2.2 Détermination des arêtes du graphe squelette	84
3.2.2.1 Recherche des plus proches voisins	85
3.2.2.2 Recherche des connexions denses	85
3.2.2.3 Augmentation de la connectivité	87
3.2.3 Suppression des courts-circuits dans le graphe de voisinage	88
3.3 Implantation et évaluation	92
3.3.1 Implantation	92
3.3.1.1 Réglage des paramètres	92
3.3.1.2 Correction des effets de la dimension	93
3.3.2 Évaluation	93
3.3.2.1 Variétés synthétiques	94
3.3.2.2 Tomographie planaire	97
3.3.2.3 Robotique	98
3.3.3 Complexité algorithmique	100

CHAPITRE 3. DÉTECTION DES COURTS-CIRCUIT BASÉE SUR LA DENSITÉ

3.3.4 Limites sur les approches basées sur les graphes 101

3.4 Conclusion 104

La présence de bruit sur les données introduit des courts-circuits dans le graphe de voisinage utilisé dans le bloc de réduction de dimension de la méthode d'estimation développée. Ces courts-circuits sont des arêtes qui relient des points (projections) associés à des paramètres intrinsèques (orientation et déformation) non-voisins.

Après avoir défini formellement la notion de court-circuit et introduit le cadre de la détection des courts-circuits, ce chapitre présente une nouvelle méthode de débruitage de graphe. Elle est appelée Débruitage de Graphe basée sur la Densité et notée DGD dans la suite. L'objectif de la méthode développée est de construire un graphe de voisinage, sans courts-circuits, sur un sous-ensemble fini sous l'hypothèse de variété décrite dans le chapitre 2. L'évaluation de la méthode proposée, sur un ensemble de variétés synthétiques et réelles montre sa capacité à détecter plus de courts-circuits et pour des coûts de calculs plus faibles que ceux de l'état de l'art.

3.1 Définitions

Soit un entier positif m , représentant la dimension de l'espace des données. Dans l'ensemble de ce chapitre, les données appartiennent à l'espace \mathbb{R}^m muni de la distance euclidienne, notée d_E et de la topologie usuelle. Soit $d \leq m$ un entier, $\mathcal{I} \subset \mathbb{R}^d$ un compact connexe et f une fonction injective de classe C^∞ de \mathcal{I} dans \mathbb{R}^m . On note \mathcal{M} la variété issue de l'image de \mathcal{I} par f . Par définition, \mathcal{M} est une variété riemannienne munie de sa distance géodésique, $d_{\mathcal{M}}$. La dimension intrinsèque de la variété est d .

Soit Θ un sous-ensemble de $\mathcal{I} \subset \mathbb{R}^d$ de cardinal fini, n_p . On note $\Pi = \{f(\theta) + \eta, \theta \in \Theta \text{ et } \eta \sim \mathcal{N}(\sigma)\}$, où $\mathcal{N}(\sigma)$ est une loi de probabilité en dimension m , centrée de variance σ^2 . On suppose que la densité de probabilité de $\mathcal{N}(\sigma)$ est radiale et décroît avec la distance à l'origine. Les ensembles Θ et Π correspondent respectivement à l'ensemble des paramètres et à l'ensemble des images bruités de ces paramètres.

La distance géodésique, $d_{\mathcal{M}}$, associée à \mathcal{M} est définie uniquement sur $\mathcal{M} \times \mathcal{M}$. En revanche, les données, Π , n'appartiennent pas forcément à la variété, il est donc indispensable d'étendre la définition de la distance géodésique à $\mathbb{R}^m \times \mathbb{R}^m$.

3.1.1 Semi-métrie relative à une variété

La définition suivante généralise la notion de distance géodésique aux points hors de la variété.

Soit $x \in \mathbb{R}^m$, on note $P_{\mathcal{M}}(x)$ l'ensemble des projections de x sur la variété, défini par :

$$P_{\mathcal{M}}(x) = \underset{x_{\mathcal{M}} \in \mathcal{M}}{\operatorname{argmin}} \left(d_E(x, x_{\mathcal{M}}) \right) .$$

Définition 2 (semi-métrie géodésique). Soit $\mathcal{M} \subset \mathbb{R}^m$ une variété riemannienne munie de sa distance géodésique, $d_{\mathcal{M}}$. On définit pour tout couple de points $(x, y) \in \mathbb{R}^m \times \mathbb{R}^m$, la semi-métrie géodésique $\tilde{d}_{\mathcal{M}}(x, y)$ par :

$$\tilde{d}_{\mathcal{M}}(x, y) = \begin{cases} \min_{x^* \in P_{\mathcal{M}}(x), y^* \in P_{\mathcal{M}}(y)} \left(d_{\mathcal{M}}(x^*, y^*) + \right. \\ \left. d_E(x, y) \frac{d_E(x^*, x) + d_E(y^*, y)}{d_E(x^*, x) + d_E(y^*, y) + d_{\mathcal{M}}(x^*, y^*) + d_E(x, y)} \right), & \text{si } x \neq y \\ 0, & \text{si } x = y \end{cases} .$$

La semi-métrie géodésique, illustrée dans la figure 3.1, est définie pour respecter les propriétés énumérées dans la proposition 4. La semi-métrie géodésique n'est pas une distance car elle ne respecte pas forcément l'inégalité triangulaire, et n'est pas forcément continue. On appelle axe médian l'ensemble défini par $\{x \in \mathbb{R}^m \mid \text{card}(P_{\mathcal{M}}(x)) > 1\}$. La semi-métrie géodésique n'est pas continue sur l'axe médian.

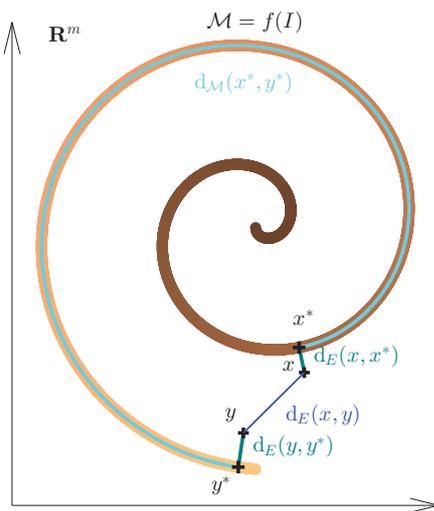


FIGURE 3.1 – Illustration de la semi-métrie géodésique.

Proposition 4. La semi-métrie vérifie les propriétés suivantes :

- Pour tout couple de points sur la variété, $(x, y) \in \mathcal{M}$, la semi-métrie géodésique est égale à la distance géodésique : $\tilde{d}_{\mathcal{M}}(x, y) = d_{\mathcal{M}}(x, y)$.
- L'axe médian est un sous-ensemble de mesure nulle.
- Pour tout point $y \in \mathbb{R}^m$ en dehors de l'axe médian, $\tilde{d}_{\mathcal{M}}$ est équivalente à d_E : $\forall x \in \mathbb{R}^m, \lim_{t \rightarrow 0} \frac{\tilde{d}_{\mathcal{M}}(y, y+t(x-y))}{d_E(y, y+t(x-y))} \in [1, \infty[$.

La troisième assertion de la proposition 4 est illustrée dans la figure 3.2.

Démonstration. Pour tout $x \in \mathbb{R}^m$ en dehors de l'axe médian, $\text{card}(P_{\mathcal{M}}(x)) = 1$ on note donc $x^* = \underset{x_{\mathcal{M}} \in \mathcal{M}}{\text{argmin}}(d_E(x, x_{\mathcal{M}}))$.

- Soient $x, y \in \mathcal{M}$, alors $d_E(x^*, x) = d_E(y^*, y) = 0$, d'où $\tilde{d}_{\mathcal{M}}(x, y) = d_{\mathcal{M}}(x, y)$.
- Soit x sur l'axe médian, on prend $x^* \in P_{\mathcal{M}}(x)$.
Soit $x_t = tx^* + (1-t)x$ avec $t \in [0, 1[$.
Supposons que x_t appartienne à l'axe médian, alors il existe $\tilde{x}_t \in P_{\mathcal{M}}(x_t) \setminus \{x^*\}$.
En appliquant l'inégalité triangulaire, on a :

$$d_E(x, \tilde{x}_t) < d_E(x, x_t) + d_E(x_t, \tilde{x}_t) , \quad (3.1)$$

l'égalité étant stricte car \tilde{x}_t n'est par définition pas égal à x^* . L'inégalité 3.1 donne $d_E(x, \tilde{x}_t) < d_E(x, x^*)$,

Ce qui est contradictoire avec la définition de x^* , comme étant le point de la variété, \mathcal{M} le plus proche de x . Le point x_t n'appartient donc pas à l'axe médian.

Comme x_t n'appartient pas à l'axe médian, il n'existe pas de boule ouverte centrée sur x incluse dans l'axe médian. l'axe médian est donc d'intérieur vide.

- Soit $y \in \mathbb{R}^m$ n'appartenant pas à l'axe médian.

Ici y^* est unique, car $\operatorname{argmin}_{y_{\mathcal{M}} \in \mathcal{M}} (d_E(y, y_{\mathcal{M}}))$ est de cardinal 1 en dehors de l'axe médian.

Notons $x_t = y + t(x - y)$. Il existe t_0 telle que l'intersection entre la boule ouverte de centre y et de rayon $d_E(y, x_{t_0})$ et l'axe médian est vide.

Il a été montré dans (1) que sous ces conditions, la fonction de projection sur la variété est lipschitzienne. Il existe donc K tel que $d_{\mathcal{M}}(x_t^*, y^*) < K d_E(x_t, y)$.

De plus, $\frac{d_E(x_t^*, x_t) + d_E(y^*, y)}{d_E(x_t^*, x_t) + d_E(y^*, y) + d_{\mathcal{M}}(x_t^*, y^*) + d_E(x_t, y)} \xrightarrow{t \rightarrow 0} 1$.

On a donc $1 \leq \lim_{t \rightarrow 0} \frac{\tilde{d}_{\mathcal{M}}(y, x_t)}{d_E(y, x_t)} < (K + 1)$.

□

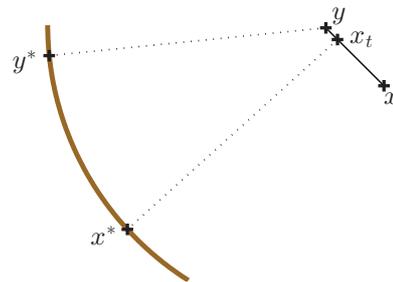


FIGURE 3.2 – Comportement limite de la semi-métrie lorsque x_t tend vers y le long de la droite (x, y) .

Lorsque la variété est inconnue, la semi-métrie géodésique est approchable par la distance sur un graphe définie ci-dessous.

Définition 3 (distance sur un graphe). *Soit un graphe $G_{\alpha}^d = (\mathcal{E}, A, W)$, avec $W : A \rightarrow \mathbb{R}^+$ la fonction qui à une arête donne la distance entre les sommets connectés.*

On appelle chemin une suite d'arêtes consécutives. La distance du chemin est donnée par la somme des distances des arêtes qui constituent ce chemin.

On définit la distance sur le graphe, $d_G : \mathcal{E} \times \mathcal{E} \rightarrow \mathbb{R}^+$, comme étant la plus petite distance parmi l'ensemble des chemins entre les deux sommets.

En absence d'information sur la variété, la semi-métrique géodésique est estimée par la distance sur le graphe pondéré par la distance euclidienne.

Cependant, lorsque les données sont bruitées ou sont sous-échantillonnées, le graphe peut contenir des courts-circuits ou des coupures, illustrées dans la figure 3.3. Ces arêtes introduisent des erreurs dans l'estimation des mesures géodésiques. Ces notions sont définies dans la partie suivante.

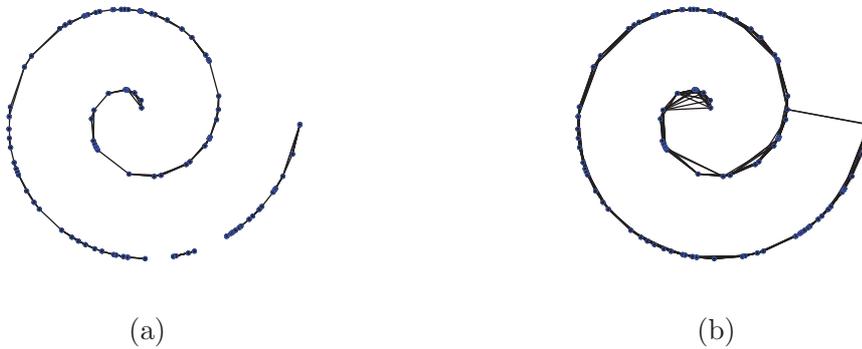


FIGURE 3.3 – Exemple de graphes, (a) contenant des coupures, (b) contenant des courts-circuits.

3.1.2 Court-circuit et coupure

Soit α et β deux paramètres de voisinages, et G_α^{dE} et $G_\beta^{\tilde{\text{dM}}}$ les graphes associées aux relations de voisinage pour la distance euclidienne et à la semi-métrique géodésique. Les notions de voisinages sont définies dans l'annexe B.0.4.1.

Définition 4 (Court-circuit relatif à une variété). *Une arête de G_α^{dE} est un β court-circuit si elle n'est pas une arête de $G_\beta^{\tilde{\text{dM}}}$.*

On a la propriété suivante : soit $\beta_1 > \beta_2$, pour un graphe G_α^{dE} donné, l'ensemble des β_1 -courts-circuits est inclus dans l'ensemble des β_2 -courts-circuits. Cette propriété est illustrée dans la figure 3.4

Le graphe de voisinage, G_α^{dE} , est dit coupé lorsqu'il n'est pas connexe.

Les courts-circuits et les coupures perturbent l'estimation des mesures géodésiques ; ils induisent respectivement une sous-estimation ou une sur-estimation des mesures géodésiques.

Plusieurs variétés, synthétiques ou issues de la tomographie ont été utilisées pour développer et évaluer les méthodes de détection des courts-circuits. Néanmoins, la sensibilité au bruit en ce qui concerne les courts-circuits varie en fonction des variétés,

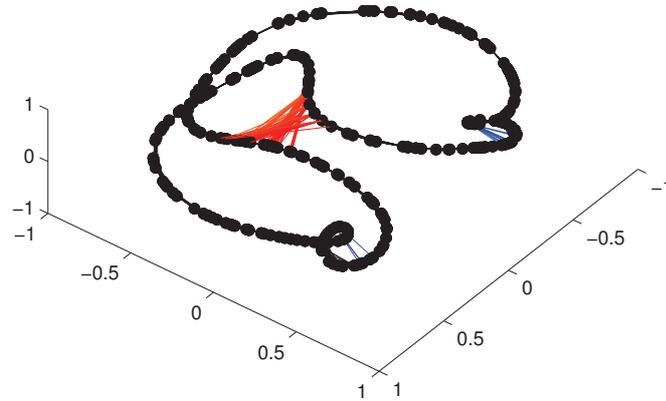


FIGURE 3.4 – Illustration de la relation d’ordre sur les courts-circuits sur un ensemble de 300 points en dimension 5. Les courts-circuits ont été calculés avec l’union des plus proches voisins, avec $\alpha = 6$ et $\beta = 15$. Les β -courts-circuits sont colorées, les courts-circuits bleus ont des mesures géodésiques faibles, et les rouges ont des mesures géodésiques élevées.

et les normalisations globales du bruit comme le rapport signal à bruit ne permettent pas de réduire cette variabilité. En effet, pour un ensemble fini de points bruités, Π , la probabilité de présence de courts-circuits dépend du nombre de points, du niveau de bruit et de la géométrie de la variété : plus la variété est recourbée sur elle-même, plus la probabilité de présence de courts-circuits est élevée. Il a donc été nécessaire de développer une nouvelle grandeur basée sur une information locale de la géométrie de la variété afin de normaliser les variétés par rapport au risque de courts-circuits et à la difficulté de les détecter. La grandeur proposée pour caractériser les variétés est la *largeur critique*, qui est détaillée dans la partie suivante.

3.1.3 Largeur critique

La largeur critique permet de normaliser les variétés pour les évaluations des méthodes de détections de courts-circuits et de fixer des limites théorique sur les méthodes de détection de courts-circuits. La largeur critique, illustrée dans la figure 3.5, est donnée par la plus petite distance entre deux points distants pour la distance géodésique sur la variété.

Définition 5 (Largeur critique locale). *Soit $\varepsilon > 0$ et $x \in \mathcal{M}$. On note $\mathcal{B}(x, \varepsilon)$ la boule fermée pour la distance d_E , centrée en $x \in \mathcal{M}$ de rayon ε .*

On définit $\Gamma_{x, \varepsilon}$ l’ensemble des composantes connexes de $\mathcal{M} \cap \mathcal{B}_m(x, \varepsilon)$ et $\mathcal{J}_{x, \varepsilon}^y \in \Gamma_{x, \varepsilon}$, la composante connexe contenant le point $y \in \mathcal{M}$.

On définit la longueur $l_x^{(\varepsilon)}$ comme :

$$l_x^{(\varepsilon)} = \begin{cases} \min_y(\mathrm{d}_E(x, y) | y \in \mathcal{M} \cap \mathcal{B}(x, \varepsilon) \text{ et } \mathcal{J}_{x,\varepsilon}^x \neq \mathcal{J}_{x,\varepsilon}^y), & \text{si } \mathrm{card}(\Gamma_{x,\varepsilon}) > 1 \\ \infty, & \text{si } \mathrm{card}(\Gamma_{x,\varepsilon}) = 1 \end{cases}.$$

La largeur critique locale est donnée par $l_x = \min_{\varepsilon > 0}(l_x^{(\varepsilon)})$.

Définition 6 (Largeur critique). Soit \mathcal{M} une variété riemannienne, la largeur critique de la variété, $L_{\mathcal{M}}$, est définie comme :

$$L_{\mathcal{M}} = \min_x(l_x)$$

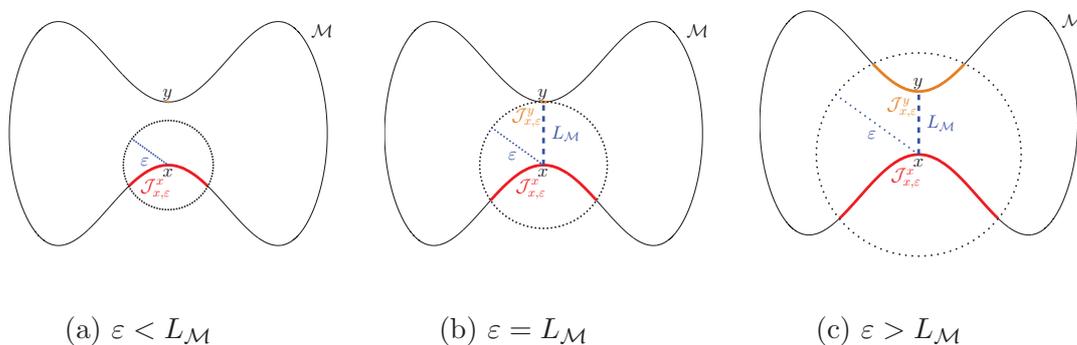


FIGURE 3.5 – Illustration de la largeur critique $L_{\mathcal{M}}$. Les plus petites boules contenant au minimum deux composantes connexes – ici $\mathcal{J}_{x,\varepsilon}^x$ et $\mathcal{J}_{x,\varepsilon}^y$ – sont centrées en x ou y et ont pour rayon $\varepsilon = L_{\mathcal{M}}$.

Proposition 5 (existence de la largeur critique locale). En tout point $x \in \mathcal{M}$, la largeur critique locale est non nulle.

Démonstration. La variété \mathcal{M} est un compact car elle est définie comme étant l'image d'un compact par une fonction de classe C^∞ . L'ensemble formé par l'intersection, $K_{x,\varepsilon}$, de la variété avec une boule fermée de centre $x \in \mathcal{M}$ et de rayon ε est donc également compact, et est défini par $K_{x,\varepsilon} = \cup_{\mathcal{J}_{x,\varepsilon}^y \in \Gamma_{x,\varepsilon}} \mathcal{J}_{x,\varepsilon}^y$. Il est donc possible de définir un recouvrement d'ouverts \mathcal{O} avec $\mathcal{J}_{x,\varepsilon}^y \subseteq O_{x,\varepsilon}^y$, où $O_{x,\varepsilon}^y \in \mathcal{O}$ tel que $K_{x,\varepsilon} \subseteq \cup_{O_{x,\varepsilon}^y \in \mathcal{O}} O_{x,\varepsilon}^y$. D'après le théorème de Borel-Lebesgue, on peut extraire un sous recouvrement de \mathcal{O} de cardinal fini.

Comme pour tout couple $(x, \varepsilon) \in \mathcal{M} \times \mathbb{R}_*^+$, l'ensemble $K_{x,\varepsilon}$ est inclus dans un ensemble disjoint d'ouvert de cardinal fini, alors l'ensemble $\Gamma_{x,\varepsilon}$ est de cardinal fini. La largeur critique étant définie comme une distance minimum sur une union fini de compact ne contenant pas le point x , le minimum est atteint pour une distance strictement positive. □

Cette proposition assure que la largeur critique locale est bien définie.

Proposition 6 (existence de la largeur critique). *Soit une variété \mathcal{M} , La largeur critique est non nulle.*

Démonstration. L'ensemble \mathcal{M} est un compact, toute suite sur \mathcal{M} converge donc vers un élément de \mathcal{M} . Le minimum, $\min_x(l_x)$ est donc atteint pour $x \in \mathcal{M}$. On a montré précédemment que pour tout $x \in \mathcal{M}$, la largeur critique en x est strictement positive. La largeur critique de la variété est donc strictement positive. \square

Les notions développées dans cette partie permettent de formaliser la problématique de la détection des courts-circuits qui fait l'objet de la partie suivante. Une estimation de la largeur critique de la variété à partir de connaissance *a priori* sur les données utilisées permet de valider ou non l'intérêt d'utiliser des traitements basés sur les graphes de voisinages. En effet, les graphes construits sur les données sans *a priori* contiennent forcément des courts-circuits ou des coupures, même après débruitage du graphe, si le niveau de bruit est supérieur ou égal à la moitié de la largeur critique. Cette limite théorique est détaillée dans la partie 3.3.2.

3.2 Méthode de détection des courts-circuits

Une nouvelle méthode de détection des courts-circuits dans les graphes de voisinage construits à partir d'un ensemble de points sans connaissance *a priori* est proposée dans cette partie.

Soit $\Pi \subset \mathbb{R}^m$ un ensemble fini de points. On suppose que les points de Π sont uniformément distribués sur une variété riemannienne (pour la distance géodésique) puis qu'ils sont perturbés par un bruit additif, centré, indépendant et identiquement distribué. On suppose également que la fonction de densité de probabilité du bruit décroît avec la distance à l'origine.

Soit $\mathcal{V}_\alpha^{\text{dE}}$ et $\mathcal{V}_\beta^{\text{dM}}$ des relations de voisinages, définies dans définition B.0.4.1, sur l'ensemble Π relatives aux distances euclidienne et géodésique. La détection des courts-circuits a pour but de supprimer les arêtes du graphe G_α^{dE} construit sur l'ensemble Π qui sont des β -courts-circuits relatifs à la variété \mathcal{M} .

La variété étant inconnue, la semi-métrique $\tilde{d}_\mathcal{M}$ ne peut pas directement être utilisée pour le débruitage du graphe G_α^{dE} . Les hypothèses faites sur la distribution du bruit impliquent que si son écart-type est inférieur à la moitié de la largeur critique, les zones de densité élevées sont proches, en probabilité, de la variété. Intuitivement, cette propriété peut être utilisée pour détecter les courts-circuits, qui seraient les arêtes qui passent dans les zones de plus faible densité. Cependant, cette approche naïve ne permettrait pas de détecter efficacement les courts-circuits qui connectent des sommets dans les zones de faible densité.

La détection des courts-circuits est donc faite à partir d'un graphe squelette, noté SkG, dont les sommets et arêtes résident dans les zones de forte densité.

Notons que les sommets du graphe SkG ne sont pas forcément inclus dans Π .

La partition de Voronoï (2) faite sur les sommets du graphe SkG est ensuite utilisée pour lier les données avec le graphe SkG. Les distances géodésiques estimées sur le graphe SkG sont utilisés comme approximation de la semi-métrique $\tilde{d}_{\mathcal{M}}$ pour la détection des courts-circuits. Les étapes de construction du graphe SkG sont illustrées dans la Figure 3.6 et détaillées dans les parties suivantes.

La méthode de Débruitage de Graphe basé sur la Densité (DGD) repose sur l'estimation de la densité de la distribution dont est issue Π décrite dans l'annexe C. La construction du graphe SkG est effectuée en deux étapes successives qui sont la recherche des sommets suivit de la construction des arêtes. Les sommets du graphe SkG sont déterminés avec comme objectif de les distribuer le plus uniformément possible dans les zones de forte densité. Cet objectif est recherché par la minimisation d'une fonction de coût décrite en partie 3.2.1. Pour assurer un coût calculatoire réduit, le nombre de sommets, n_{sk} , doit rester faible devant le nombre de points dans Π .

Les arêtes sont ensuite construites de manière à ce que le graphe SkG soit connexe, que les arêtes connectent des sommets proches pour la distance euclidienne et que les arêtes traversent des zones de forte densité. Les étapes de construction des sommets du graphe SkG sont présentés dans la partie 3.2.2.

Une fois le graphe SkG construit, une nouvelle semi-métrique, d_{SkG} , est définie sur \mathbb{R}^m , telle que $d_{\text{SkG}}(x, y)$ soit égale à la distance géodésique sur le graphe SkG entre les sommets du graphe SkG les plus proches de x et y . Finalement, les β -courts-circuits relatifs à cette nouvelle semi-métrique sont supprimés du graphe de voisinage G_{α}^{dE} (partie 3.2.3). Les différentes étapes de la méthode DGD sont détaillées dans les parties suivantes.

3.2.1 Détermination des sommets du graphe squelette

On cherche un ensemble S de n_{sk} sommets de SkG, tel que tous les sommets soient dans des zones de forte densité, tout en maximisant leurs dispersions afin de représenter globalement Π . Une solution possible est donnée par l'algorithme des k -moyennes, où $k = n_{sk}$, qui est effectuée en minimisant la fonction de coût :

$$C_0(S) = \sum_{x \in \Pi} \min_{s \in S} (d_E(x, s))^2 .$$

En effet, les sommets de l'ensemble S convergent dans les zones de forte densité car ils minimisent leurs distances aux plus proches voisins. De plus, d'après le théorème de Koenig-Huygens (3), minimiser la somme des variances intra-classes (équation 3.2.1) est équivalent à maximiser la variance inter-classes, la dispersion est donc maximisée .

Néanmoins, la fonction de coût des k -moyennes est une fonction non convexe, et son optimisation est un problème NP-difficile (4). L'algorithme itératif communé-

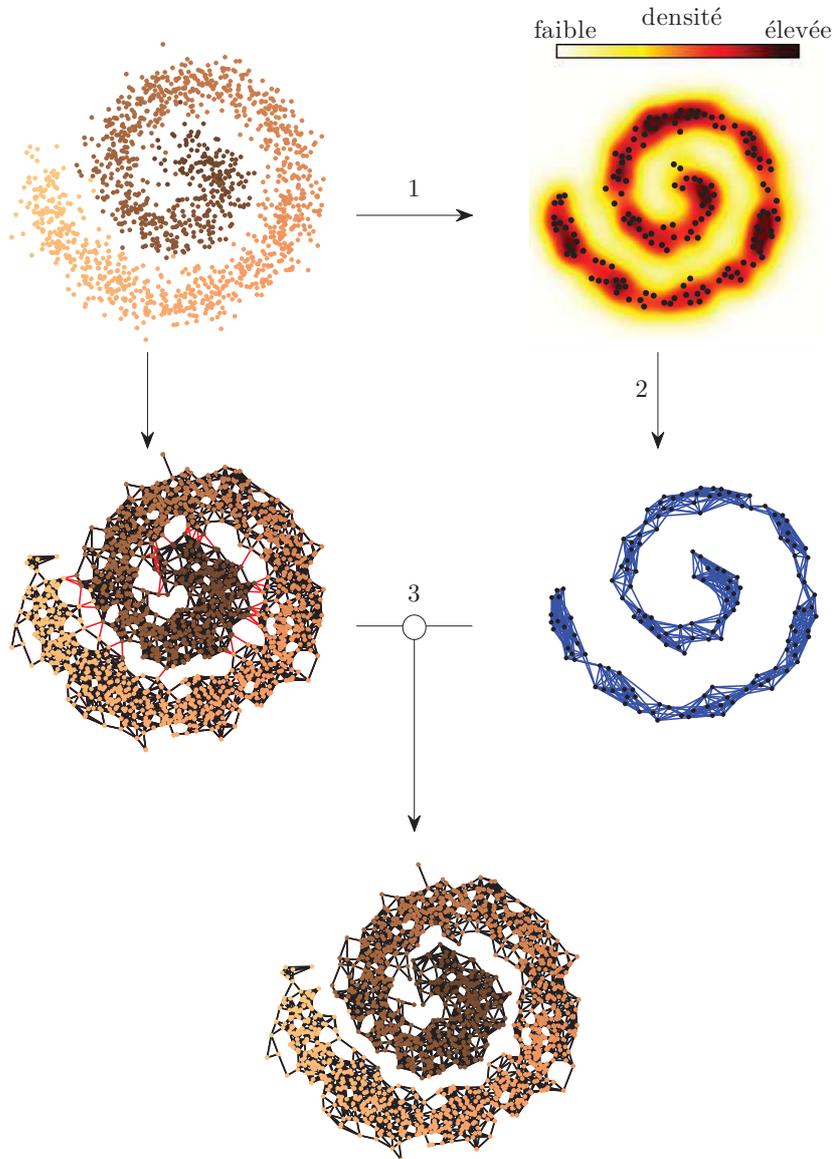


FIGURE 3.6 – Illustration de la méthode de détection des courts-circuits appliquée à un ensemble de 1 500 points bruités issus d'une spirale 2D. Les figures supérieures représentent de gauche à droite les données et leur densité estimée. Les figures au centre représentent respectivement les graphes de voisinage G_{α}^{dE} , où les courts-circuits sont marqués en rouge et le graphe SkG obtenu. La figure du bas représente le graphe débruité par la méthode DGD.

ment utilisé, proposé dans (5) assure une convergence vers un optimal local.

L'optimal local obtenu avec les k -moyennes n'assure pas l'absence de sommets dans les zones de faibles densité. La présence de sommets du graphe SkG dans les zones de faibles densité augmenterait la probabilité de présence des courts-circuits.

L'approche proposée pour la détermination des sommets du graphe SkG repose donc sur deux étapes successives qui sont : une initialisation et une recherche des sommets adaptée au problème sous la forme d'un problème d'optimisation.

3.2.1.1 Initialisation

L'initialisation de l'ensemble des sommets, S_0 , est obtenue à l'aide des k -moyennes contraintes (6). Cette variante des k -moyennes réduit l'impact des valeurs aberrantes par l'ajout d'une contrainte à la fonction de coût :

$$C_0(S) = \sum_{x \in \Pi} \min_{s \in S} (d_E(x, s)^2) + \lambda_c \frac{\Delta n_{sk}}{n_p} \sum_{s \in S} N(s)^2 ,$$

où $N(s)$ est le nombre de points dont s est le sommet du graphe SkG le plus proche, n_{sk} le nombre de sommets de l'ensemble S_0 , λ_c un paramètre de régularisation et Δ le facteur d'échelle donné dans la formule (3.4).

La nouvelle fonction de coût est constituée de deux termes qui sont, un terme d'attache aux données qui est égal à la fonction de coût des k -moyennes originales et un terme de régularisation qui est une régularisation sur le nombre d'éléments utilisés par calcul des moyennes.

Le paramètre λ_c prend ses valeurs dans \mathbb{R}_+ . Lorsque $\lambda_c = 0$, l'algorithme est équivalent aux k -moyennes originales. Lorsque λ_c augmente, le nombre de points utilisés pour le calcul des sommets tend à être équilibré, ce qui augmente la robustesse aux valeurs aberrantes et au bruit. En revanche, lorsque λ_c tend vers l'infini, les sommets sont choisis de manière à uniformiser la taille des classes sans respecter la proximité des points intra-classes. Un exemple d'initialisation avec les k -moyennes contraintes pour différentes valeurs de paramètre λ_c est donné dans la figure 3.7.

Le paramètre λ_c est déterminé empiriquement à partir de données synthétiques présentées dans la partie 3.3.2. Le critère d'évaluation E_c est la moyenne, sur l'ensemble des sommets S , des distances à la variété, défini par

$$E_c = \frac{1}{n_{sk}} \sum_{s \in S_0} \min_{x \in \mathcal{M}} ((x - s)^2) .$$

En pratique, l'écart à la variété est minimal pour des valeurs de λ_c entre 10 et 20. Les résultats des évaluations sur deux des variétés synthétiques et sur des projections tomographiques d'un objet 2D sont donnés dans la figure 3.8. Les résultats obtenus sur l'ensemble des variétés utilisés sont similaires à ceux présentés.

La recherche d'un optimum local est obtenu itérativement de manière similaire à l'algorithme des k -moyennes traditionnelles. A chaque itération, chaque point de

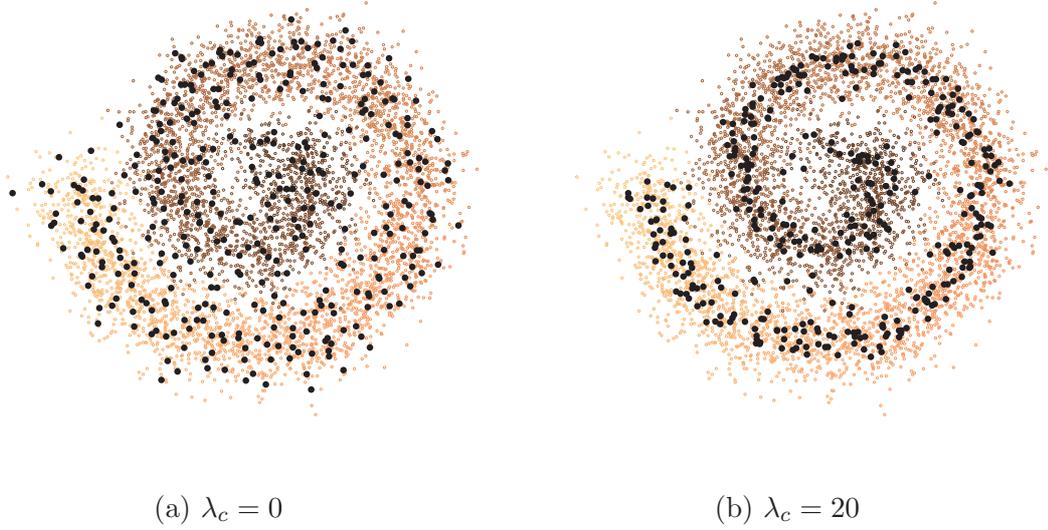


FIGURE 3.7 – Initialisation des sommets du graphe SkG sur un ensemble de 5 000 points issus du SwissRoll, bruités avec $\sigma = 0,25$, (a) avec les k -moyennes, (b) avec les k -moyennes contraintes.

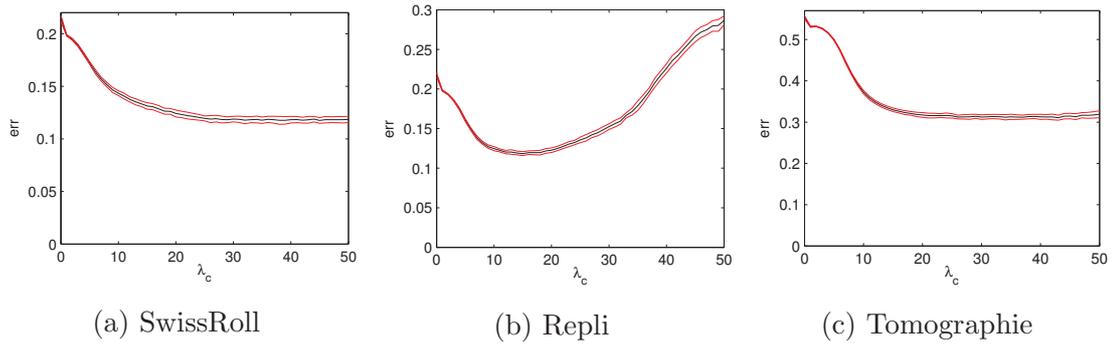


FIGURE 3.8 – Écart moyen des sommets du graphe SkG à la variété en fonction du paramètre de régularisation des k -moyennes contraintes. Les valeurs moyennes (en noir) plus ou moins l'écart-type (en rouge) ont été calculées sur 50 réalisations indépendantes.

Π est assigné à un sommet suivant la formule proposée dans (6) :

$$s(x) = \operatorname{argmin}_{s \in S_0} \left(d_E(x, s) + 2 * \lambda_c \frac{\Delta n_{sk}}{n_p} N(s) \right) .$$

Les sommets sont donc ensuite recalculés en prenant, pour chacun, la moyenne des points assignés.

On observe sur la figure 3.7 que certains sommets obtenus avec les k -moyennes contraintes sont dans les zones de faible densité. Ces sommets sont à l'origine de courts-circuits dans le graphe SkG et induisent des erreurs d'estimation de la semi-métrie géodésique. Une étape d'optimisation présentée dans la partie suivante permet de les déplacer dans les zones de forte densité.

3.2.1.2 Optimisation

L'obtention de l'ensemble des sommets S se fait par migration des sommets initiaux, S_0 , dans les zones de forte densité par la minimisation de la fonction de coût C :

$$C: (\mathbb{R}^m)^{n_{sk}} \longrightarrow \mathbb{R}$$

$$(x_1, \dots, x_{n_{sk}}) \longmapsto \sum_{i=1}^{n_{sk}} \left(\lambda_1 \frac{d_E(s_i, x_i)^2}{\Delta^2} + \lambda_2 \left(-\frac{D_\Pi(x_i)}{D_\Pi(s_i)} \right) + \lambda_3 \sum_{j \neq i} \frac{\Delta^2}{d_E(x_j, x_i)^2} \right), \quad (3.2)$$

où $\{s_i, i \in \llbracket 1, n_{sk} \rrbracket\} = S_0$, D_Π est la fonction de densité estimée à partir de Π , λ_1 , λ_2 et λ_3 sont des pondérations dont la somme vaut 1 et Δ un facteur d'échelle.

La fonction de coût est composée d'une somme de trois termes qui sont :

- $\frac{d_E(s_i, x_i)^2}{\Delta^2}$, un terme d'attache à l'initialisation, dont le rôle est de conserver la dispersion obtenue avec les k -moyennes contraintes.
- $-\frac{D_\Pi(x_i)}{D_\Pi(s_i)}$, une récompense pour les zones de forte densité, pour faire migrer les sommets dans les zones denses.
- $\sum_{j \neq i} \frac{\Delta^2}{d_E(x_j, x_i)^2}$, une pénalisation pour les regroupements.

La pénalisation pour les regroupements est un terme de régularisation qui réduit l'impact des fluctuations de la densité estimée dues aux erreurs d'estimation. Il évite les regroupements dans les maximums locaux de la densité (différents des maximums de la fonction C).

La fonction de coût C est continue et différentiable sur $(\mathbb{R}^m)^{n_{sk}}$ privé des ensembles où au moins deux points, x_i et x_j sont égaux. L'optimisation est donc effectuée par une descente de gradient pour son efficacité calculatoire. L'apport de l'optimisation de la fonction C par rapport à l'algorithme des k -moyennes contraintes est illustré dans la figure 3.9.

Les sommets initialement présents dans les zones de faible densité, visibles par les extrémités des segments gris dans les zones claires, ont tous été déplacés vers les zones de forte densité en conservant la distribution de l'ensemble des sommets S sur l'ensemble de la variété. Les regroupements, qui rendent difficile la construction des arêtes, sont également évités.

La construction des arêtes du graphe SkG à partir de l'ensemble des sommets S est décrite dans la partie suivante.

3.2.2 Détermination des arêtes du graphe squelette

Soit S l'ensemble des sommets, les arêtes recherchées sont telles que le graphe SkG soit un graphe connecté, les arêtes connectent uniquement les sommets proches pour la distance euclidienne et les arêtes traversent des zones de forte densité. La construction du graphe est effectuée en trois étapes successives.

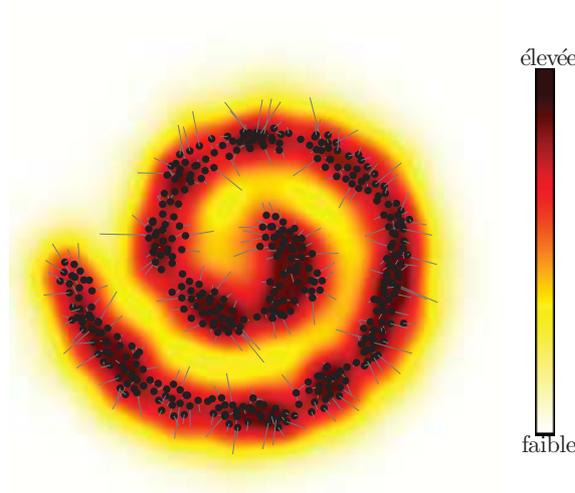


FIGURE 3.9 – Sommets du graphe SkG après optimisation. Les segments gris donnent la différence entre S_0 et S . La densité estimée est mise en évidence par l'échelle de couleur.

3.2.2.1 Recherche des plus proches voisins

La première étape de construction du graphe assure l'hypothèse de proximité entre les sommets connectés et la connectivité du graphe. Pour cela, l'ensemble d'arêtes initial, A_0 , est défini comme l'union entre les n_v^{sk} plus proches voisins et l'arbre couvrant de poids minimum MST (Minimum Spanning Tree), avec comme pondération la distance euclidienne. Le choix du paramètre n_v^{sk} est discuté dans la partie 3.3.1.1.

3.2.2.2 Recherche des connexions denses

La seconde étape prend en compte la densité des données D_{Π} .

Soit $f_D^{s,t}$ la fonction de densité le long de l'arête $\{s, t\}$:

$$f_D^{s,t} : [0, 1] \longrightarrow \mathbb{R}_+ \\ x \longmapsto D_{\Pi}(xs + (1-x)t) \quad ,$$

où $s, t \in S$.

Une arête est dite de faible densité si la fonction $f_D^{s,t}$ est une fonction globalement convexe. Une fonction est globalement convexe si il existe une fréquence non-nulle telle que la fonction restreinte aux fréquences plus faibles que celle fixée est convexe. Il a été observé, sur des variétés synthétiques et réelles, que les arêtes de faible densité ont une forte probabilité d'être des β -courts-circuits. Un exemple de graphe SkG pondéré est donné dans la figure 3.10 Afin de retirer les arêtes de faible densité du graphe SkG, une mesure de densité relative, $e_{s,t}$, est assignée à chaque arête $\{s, t\} \in A_0$. Pour des raisons de temps de calcul, la densité est mesurée qualitativement par

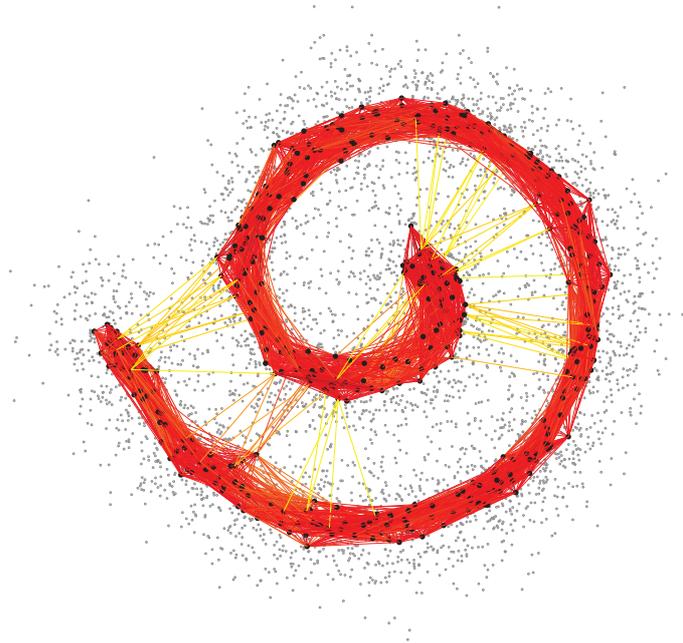


FIGURE 3.10 – Pondération des arêtes du graphe SkG. Le graphe SkG est construit sur un ensemble de 5 000 points issus de la variété SwissRoll bruités avec $\sigma = 0,25$. L'échelle de couleur correspond à la densité $e_{s,t}$ des arêtes. Plus la densité de l'arête est forte, plus la couleur est foncée. Les sommets de l'ensemble S sont en noir et les points de l'ensemble Π sont en gris.

le rapport entre la densité estimée au centre de l'arête et la moyenne des densités à ses extrémités :

$$e_{s,t} = D_{\Pi} \left(\frac{s+t}{2} \right) \times \frac{2}{D_{\Pi}(s) + D_{\Pi}(t)} .$$

Un nouvel ensemble d'arêtes, $A_1 \subset A_0$, est construit de manière similaire à A_0 , en prenant l'union entre les k plus proches voisins et l'arbre couvrant de poids minimum, en utilisant comme pondération l'inverse de la densité, $1/e_{s,t}$ à partir des arêtes de l'ensemble A_0 . Le choix du nombre de proches voisins, k , résulte d'un compromis entre la connectivité du graphe et la probabilité de présence d'un court-circuit (notons que nécessairement $k < n_v^{sk}$).

3.2.2.3 Augmentation de la connectivité

La connectivité du graphe $G_1 = (S, A_1)$ n'est pas suffisante pour la détection des courts-circuits. Par conséquent, en présence de bruit élevé (de l'ordre de $1/4$ de la largeur critique), la semi-métrique estimée, d_{SkG} , sur-estime la semi-métrique relative à la variété, $\tilde{d}_{\mathcal{M}}$, et une proportion non négligeable d'arêtes légitimes sont supprimées du graphe sur les données, $G_{\alpha}^{\text{dÉ}}$. L'augmentation du paramètre de voisinage k utilisée dans l'étape précédente réduit l'erreur sur la semi-métrique estimée d_{SkG} mais augmente la probabilité de présence de court-circuit dans le graphe SkG. Les expériences sur des données synthétiques montrent que la probabilité qu'une arête $\{s, t\} \in A_0$ soit un court-circuit augmente lorsque la distance entre s et t sur le graphe non-pondéré G_1 augmente. La probabilité de court-circuit augmente également lorsque le poids $1/e_{s,t}$ augmente. Le résultat des expériences effectué sur 24 constructions de graphe SkG sur des ensembles de 5 000 points issus des variétés synthétiques présentées dans 3.3.2, bruités avec $\sigma = 0,25$, sont présentés dans la figure 3.11.

La semi-métrique géodésique entre les extrémités des arêtes correspond à l'importance des courts-circuits au sens de la relation d'ordre illustrée dans la figure 3.4. Un prédicat a donc été défini dans le but de ne sélectionner que les arêtes dont la semi-métrique géodésique entre les extrémités est faible (croix colorées en bleu sur la figure 3.11). Pour minimiser la probabilité de présence de β -courts-circuits, pour un seuil β fixé, on cherche donc à minimiser les semi-métriques géodésiques entre les extrémités des arêtes conservées. Soit $\{s, t\} \in A_0$, le prédicat P suivant a donc été proposé pour augmenter la connectivité du graphe G_1 :

$$P(s, t) = \left(d_{G_1}(s, t) < (n_v - r(s, t))/2 \right) \quad \text{ou} \quad \left(d_{G_1}(t, s) < (n_v - r(t, s))/2 \right) , \quad (3.3)$$

où $d_{G_1}(s, t)$ est la distance sur le graphe non-pondéré G_1 entre s et t , et $r(s, t)$ le rang du sommet t dans le voisinage de s défini par les arêtes A_0 , classées par poids croissant.

L'ensemble des arêtes, A , du graphe SkG est donné par l'ensemble des arêtes de A_0 qui vérifie le prédicat P .

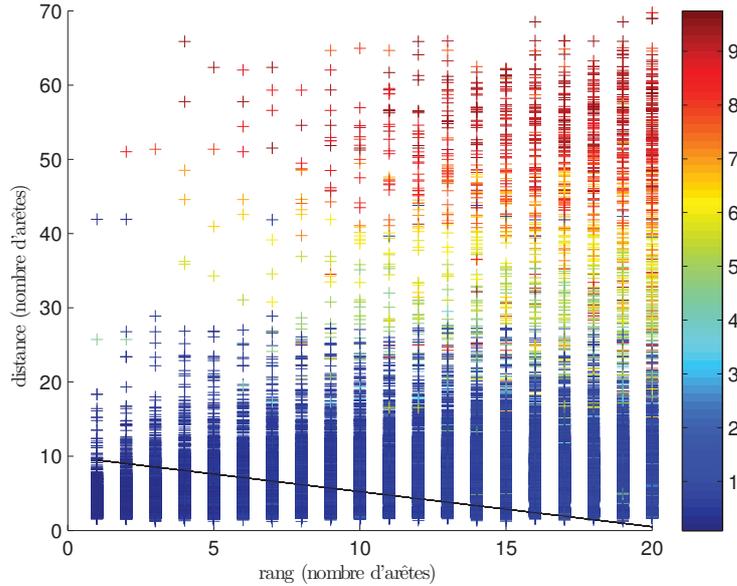


FIGURE 3.11 – La figure est composée de l’ensemble des arêtes, A_0 , issues de 24 graphes, construits indépendamment. Chaque arête est représentée par une croix colorée en fonction de la semi-métrique géodésique entre les extrémités qui correspond à l’importance des courts-circuits. L’axe des abscisses correspond au plus petit rang d’une extrémité de l’arête dans les plus proches voisins de la seconde extrémité. L’axe des ordonnées correspond à la distance sur le graphe G_1 non-pondéré entre les extrémités de l’arête. Les arêtes sous la ligne noir respectent le prédicat P (équation (3.3)).

Un exemple de graphe SkG, (S, A) , est comparé dans la figure 3.12 au graphe obtenu par les k plus proches voisins pour la pondération $1/e$ en prenant la valeur de k la plus appropriée. Le graphe obtenu par les k plus proches voisins contient une coupure et un court-circuit tout en ayant une moins bonne connectivité que le graphe SkG (2426 arêtes contre 2845 arêtes).

La détection des courts-circuits à partir du graphe SkG est détaillée dans la partie suivante.

3.2.3 Suppression des courts-circuits dans le graphe de voisinage

Soit l’ensemble des sommets du graphe SkG, $S = \{s_i, i \in \llbracket 1, n_{sk} \rrbracket\}$. On définit la partition de \mathbb{R}^m relative à S par :

$$R_i = \{x \in \mathbb{R}^m \mid \forall j > i, d_E(x, s_i) < d_E(x, s_j) \text{ et } \forall j < i, d_E(x, s_i) \leq d_E(x, s_j)\} .$$

Chaque point $\pi \in \Pi$ appartient à un unique sous-ensemble R_i . Aux frontières près, les sous-ensembles $R_1, \dots, R_{n_{sk}}$ sont les cellules de Voronoï de S (2). On définit la fonction d’indexation $\sigma: \llbracket 1, n_p \rrbracket \rightarrow \llbracket 1, n_{sk} \rrbracket$ telle que $\pi_i \in R_{\sigma(i)}$. Puis on définit la semi-métrique d_{SkG} sur Π telle que $d_{\text{SkG}}(\pi_i, \pi_j) = d_G(s_{\sigma(i)}, s_{\sigma(j)})$, où d_G est la distance sur le graphe SkG non-pondéré (plus court chemin en nombre d’arêtes). En

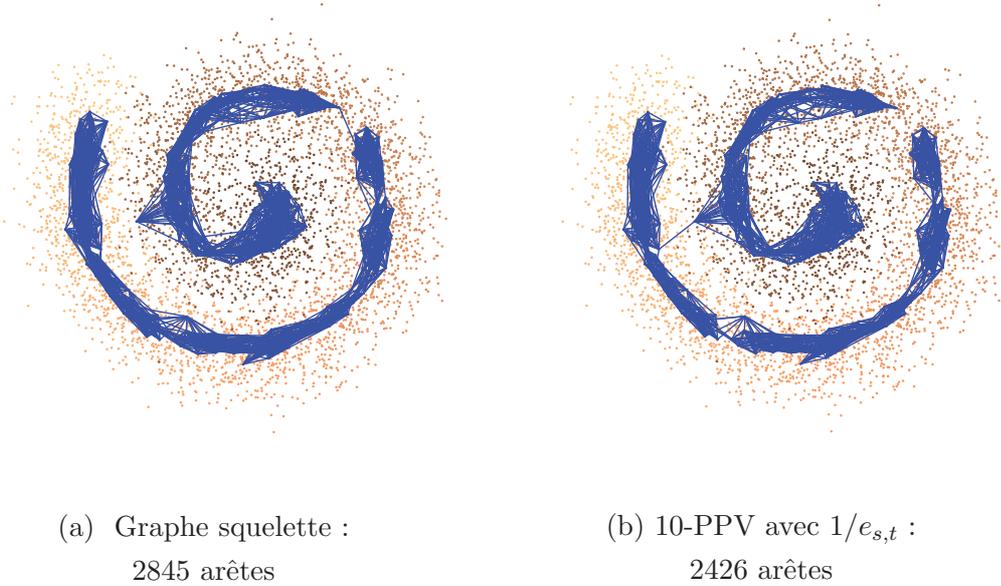


FIGURE 3.12 – Graphe SkG calculé sur 5 000 points uniformément distribués sur le Swiss-Roll, bruités avec $\sigma = 0,28$. (a) graphe SkG obtenus avec la méthode proposée, en prenant $n_v = 25$ et $k = 4$, (b) graphe SkG calculé sans l’augmentation de la connectivité, en prenant $k = 10$.

utilisant la définition 4, une arête $\{\pi_i, \pi_j\}$ de G_α^{dE} est détectée comme un β -court-circuit relatif à la semi-métrique d_{SkG} , et donc supprimée du graphe, si $d_{\text{SkG}}(\pi_i, \pi_j) > \beta$. L’algorithme de détection des courts-circuits est donné dans **Algorithm 1**. En comparaison à l’utilisation de l’estimation de la distance géodésique sur le graphe SkG, la définition de la distance d_{SkG} en nombre d’arêtes a l’avantage de s’adapter aux variations d’échelle et de faciliter le choix du paramètre de seuillage β .

En pondérant les frontières entre deux sous-ensembles par les distances d_{SkG} , une arête est considérée comme court-circuit si elle traverse une frontière dont le poids est supérieur au seuil β . Les frontières sont illustrées dans la figure 3.14. Remarquons que l’approche proposée est utilisable de manière supervisée en utilisant un premier jeu d’apprentissage potentiellement bruité pour la construction du graphe SkG, lequel sera utilisé sur un second jeu de données issu de la même variété, dont le niveau de bruit peut être alors supérieur à la limite discutée dans la partie 3.3.2.

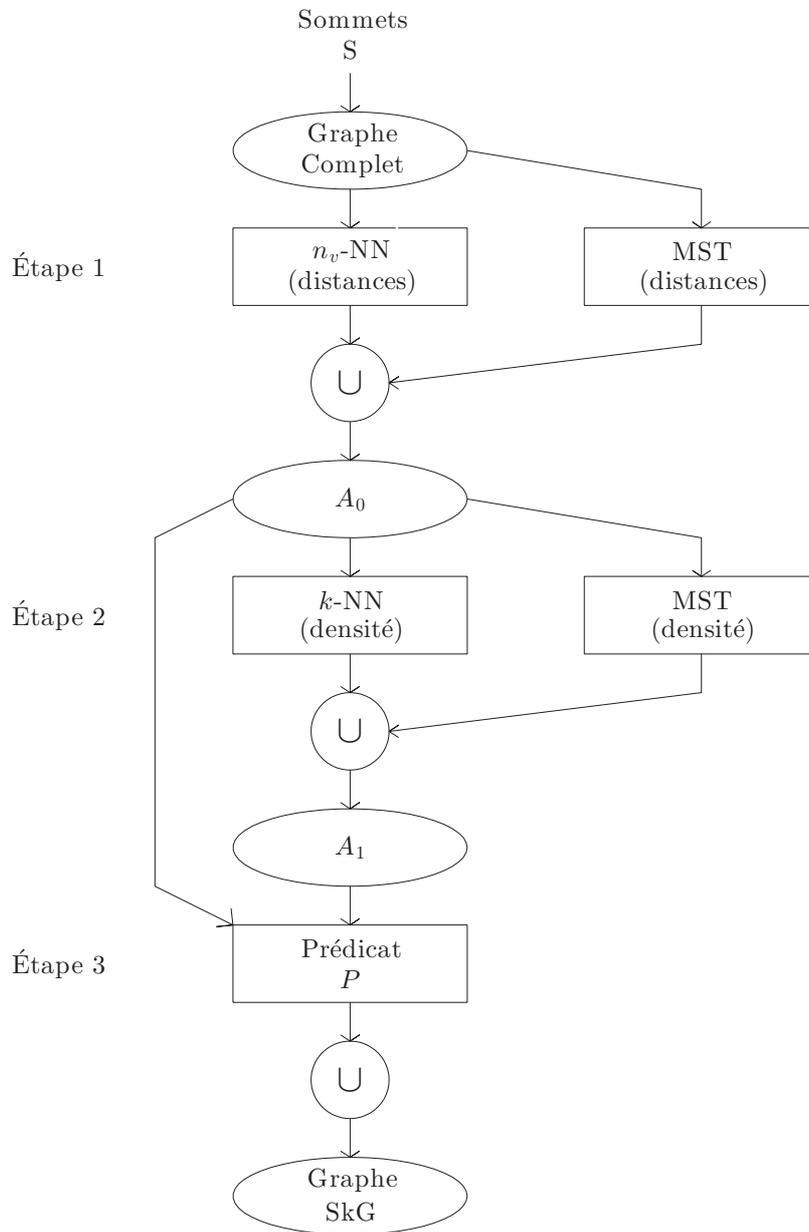


FIGURE 3.13 – Construction du graphe SkG.

Algorithm 1 Détection des courts-circuits

Données :

- Π ; ▷ ensemble fini de \mathbb{R}^m
- SkG ; ▷ graphe squelette

Méta-paramètres :

- n_v^{sk} ; ▷ nombre maximum de plus proches voisins
- β ; ▷ seuil pour la détection des courts-circuits
- $A = n_v^{sk}$ -plus proches voisins(Π); ▷ Construit le graphe de voisinage
- $SkG = \text{Graphe squelette}(\Pi)$; ▷ Calcul du graphe SkG
- Calcul σ ; ▷ Associe chaque point de Π à un sommet de S
- $D = \text{matrice des distances}(SkG)$; ▷ calcule les distances sur le graphe SkG

for $\{\pi_i, \pi_j\} \in A$ **do**

- if** $D_{\sigma(i), \sigma(j)} > \beta$ **then**
- supprime $\{\pi_i, \pi_j\}$ de A ▷ supprime les courts-circuits relatif à d_{SkG}
- end if**

end for

return A

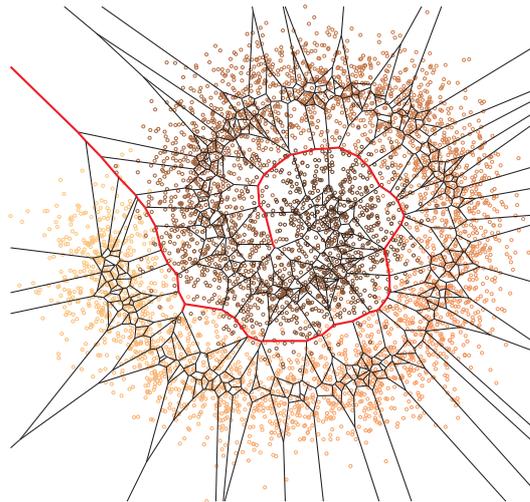


FIGURE 3.14 – Diagramme de Voronoï sur les sommets du graphe SkG. La ligne rouge correspond aux frontières pour lesquelles la distance est supérieure au seuil $\beta = 4$ arêtes.

3.3 Implantation et évaluation

La méthode DGD est évaluée sur des variétés synthétiques en dimension 3 et des données réelles. La justesse des mesures géodésiques estimées à partir du graphe de voisinage a un effet direct sur la représentation faite de l'ensemble des données après réduction de dimension non-linéaire. L'évaluation porte donc sur la qualité des mesures géodésiques estimées à partir des graphes débruités. Les coûts calculatoires théorique et pratique sont détaillés dans la partie 3.3.3. Les valeurs des paramètres sont définis dans la partie 3.3.1.1.

3.3.1 Implantation

3.3.1.1 Réglage des paramètres

L'algorithme proposé dépend de plusieurs méta-paramètres. Les valeurs de ces paramètres sont fixées empiriquement en fonction des données et éventuellement des *a priori* sur la variété.

- Le nombre maximum de proches voisins a été choisi pour minimiser l'erreur sur l'estimation des distances géodésiques sur des données non bruitées (appartenant à la variété). Pour des ensembles de 5 000 points issus des variétés synthétiques utilisées, le nombre de proches voisins est fixé à $n_p = 25$. Les travaux sur les k plus proches voisins, existant dans la littérature permettent de choisir le nombre de plus proches voisins dans le cas de données réelles.
- Le nombre de sommets du graphe SkG choisi est la valeur minimale qui assure que le SkG n'ait ni court-circuit ni coupure. Le nombre de sommets dépend de la dimension intrinsèque de la variété et de sa non-linéarité, plus la variété est "courbée", plus le nombre de sommets nécessaire est élevé. Néanmoins, $n_{sk} = 400$ est un bon compromis pour les variétés synthétiques utilisées.
- La largeur de la fenêtre de Parzen, détaillée dans l'annexe C est déterminée à partir des règles sur l'estimation de densité par noyaux existantes dans la littérature. La valeur utilisée est $\lambda_l = 0,7$.
- Les poids, λ_1 , λ_2 et λ_3 utilisés dans la fonction de coût sont définis pour déplacer les sommets du graphe SkG dans les zones de forte densité sans regroupements (afin de minimiser la probabilité de présence de courts-circuits). Les expériences effectuées sur les données synthétiques montrent que les paramètres optimaux varient en fonction de la variété. Néanmoins, $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = 1/3$ donne de bonnes performances pour la construction globale du graphe squelette.
- Le facteur d'échelle, utilisé dans la fonction de coût présentée dans l'équation

(3.2), est calculé automatiquement par la formule :

$$\Delta = \sqrt{\frac{1}{n_p} \sum_{i=1}^{n_p} \frac{1}{n_v} \sum_{\pi \in \mathcal{N}_{n_v}^{\text{d}_E}(\pi_i)} \text{d}_E(\pi_i, \pi)^2} . \quad (3.4)$$

Cette formule rend la fonction de coût (3.2) invariante par homothétie de l'ensemble Π .

3.3.1.2 Correction des effets de la dimension

Les méthodes de réduction de dimension non-linéaire et l'estimation de la densité par noyaux reposent sur le calcul des distances dans \mathbb{R}^m (généralement les distances euclidiennes). Dans les espaces de grande dimension ($m > 10$), la présence de bruit rend les données parcimonieuses. En effet, la distance au point le plus éloigné tend en probabilité vers la distance au point le plus proche lorsque la dimension tend vers l'infini (7) :

$$\mathbb{P} \left[\lim_{m \rightarrow \infty} \frac{\min_{\pi \in \Pi} (\text{d}_E(x, \pi))}{\max_{\pi \in \Pi} (\text{d}_E(x, \pi))} = 1 \right] = 1 ,$$

pour tout points, $x \in \mathbb{R}^m$. Cela implique que la densité estimée est :

- soit quasi-nulle sauf dans le voisinage des points, pour les largeurs de fenêtres inférieures à la distance moyenne entre les points de Π ;
- soit quasi-constante dans l'enveloppe convexe de l'ensemble des points, pour les largeurs de fenêtres supérieures à la distance moyenne.

L'information relative à la variété ne peut plus être retrouvée par la densité estimée. Il a été proposé dans (8) d'effectuer une première réduction de dimension linéaire sur les données en utilisant l'Analyse en Composante Principales (ACP) dans le but de réduire l'impact de la grande dimension tout en conservant le maximum d'information (au sens de la variance). En effet, pour les données réelles, la majorité de l'information est contenue dans les premières composantes. De plus, pour un bruit indépendant et identiquement distribué, la variance du signal conservé peut être contrôlée sans *a priori* sur la distribution des données.

De manière indicative, pour un ensemble de projections tomographiques issues d'objets 2D, plus de 90% de la variance est comprise dans les 5 premières composantes (pour une dimension initiale $m = 125$). Les paramètres d'orientations et de déformation sont estimables sans ambiguïté en utilisant la méthode d'estimation présentée dans le chapitre 2.

3.3.2 Évaluation

Les variétés utilisées pour l'évaluation sont dimensionnées de sorte à ce que la largeur critique (Définition 6) soit de l'ordre de grandeur de 1 afin d'utiliser les

mêmes niveaux de bruits pour l'ensemble des variétés. L'évaluation porte sur la qualité de l'estimation de l'ensemble des mesures géodésiques. La qualité des distances géodésiques estimées est mesurée en les comparant à des distances de référence. Ces distances de référence sont calculées en appliquant l'algorithme des plus courts-chemins sur le graphe de voisinage construit sur les données non bruitées. La relation de voisinage utilisée est l'union des $n_v = 25$ plus proches voisins. Afin de réduire la sensibilité aux fluctuations sur les distances dues au bruit, qui sont indépendantes de la qualité du graphe, les distances géodésiques sont centrées et normalisées. La mesure de la qualité est ensuite donnée par l'erreur quadratique moyenne entre les matrices de distances géodésiques estimées et de référence :

$$err = \frac{1}{n_p^2} \sqrt{\sum_{i=1}^{n_p-1} \sum_{j=i+1}^{n_p} e_{i,j}^2}$$

où $e_{i,j} = \frac{D_G(i,j) - E(D_G)}{\sigma(D_G)} - \frac{D_{G_0}(i,j) - E(D_{G_0})}{\sigma(D_{G_0})}$ et D_G est la matrice des distances géodésiques estimées à partir du graphe évalué, D_{G_0} est la matrice des distances géodésiques estimées sur le graphe de référence, $E(X)$ est la moyenne sur tous les éléments de la matrice X et $\sigma(X)$ est l'écart-type calculé sur tous les éléments de X .

Les données utilisées pour les expériences sont composées de 5 000 points uniformément répartis dans l'espace des paramètres, bruités par un bruit blanc additif et gaussien. L'évaluation sur les distances géodésiques est effectuée sur 6 variétés synthétiques et une variété issue de la tomographie. Chaque expérience est répétée 100 fois pour 4 niveaux de bruits différents.

3.3.2.1 Variétés synthétiques

La méthode de détection des courts-circuits est évaluée sur 6 variétés synthétiques en dimension 3. Les variétés sont de dimension intrinsèque 1 ou 2 et ont des géométries élémentaires (contiennent peu de courbures). Les variétés sont illustrées dans la figure 3.15. Les 4 niveaux de bruits utilisés ont pour écart-type $\sigma \in \{0; 0, 15; 0, 2; 0, 25\}$.

Les variétés synthétiques ont des largeurs critiques proches de 1. Cette normalisation permet d'uniformiser la sensibilité au bruit des différentes variétés en ce qui concerne les courts-circuits.

Résultats La figure 3.16 donne une comparaison de l'erreur sur les mesures géodésiques estimées à partir du graphe de voisinage basé sur l'intersection des $n_v = 25$ plus proches voisins (IkNN) avec différentes méthodes de détection des courts-circuits :

- Les indices de Jaccard (9) avec le seuillage optimal (0, 4).
- la centralité des arêtes (EBC pour Edge Betweenness Centrality) (10) avec comme critère d'arrêt $(err(D_G(i) - D_G(i + 1)) < 0.3) \vee (i = 15)$, où i est le nombre d'itérations.

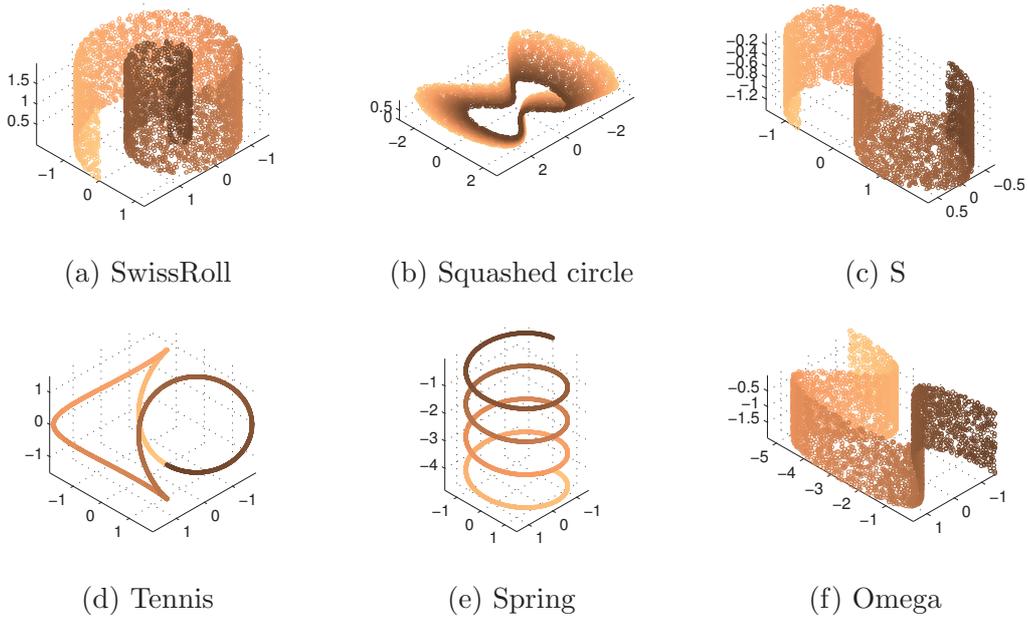


FIGURE 3.15 – 5 000 points, non bruités, échantillonnés sur les 6 variétés synthétiques.

- DGD avec les paramètres décrits dans 3.3.1.1.
- 1kNN qui correspond au graphe sans traitement.

Le seuil de courts-circuits utilisé pour la vérité terrain est fixé à 20% de la plus grande semi-métrique géodésique dans les données. Ce seuil permet de compter en tant que courts-circuits les courts-circuits évidents tout en étant peu restrictif sur la taille du voisinage. Les courts-circuits (réels) sont définis avec les ϵ -voisinages afin d'utiliser le seuil sur la semi-métrique géodésique. Un total de 9600 constructions ont été effectuées pour l'évaluation, les figures 3.16 et 3.18 sont donc présentées sous formes d'histogrammes lissés des erreurs d'estimation des mesures géodésiques.

Commençons par des commentaires généraux. Pour toutes les variétés, en absence de bruit sur les données ($\sigma = 0$), il n'y a qu'un unique pic à gauche de la courbe ($err = 0$). Ce qui implique que les différentes méthodes n'introduisent pas d'erreurs importantes dans la construction du graphe de voisinage, à l'exception du débruitage basé sur les indices de Jaccard qui, pour certaines constructions, coupe les variétés de dimension intrinsèque $d = 1$ (Tennis et Spring). En présence de bruit ($\sigma > 0$), les pics d'erreur élevée apparaissent sur la droite. Ces pics correspondent à des courts-circuits importants (pour la relation d'ordre sur les courts-circuits illustrée dans la figure 3.4) ou à des coupures de la variété. En effet, la présence de courts-circuits importants ou de coupures introduit des erreurs importantes sur l'estimation d'une grande proportion de mesures géodésiques. La hauteur des pics correspond au nombre de reconstruction pour une valeur d'erreur donnée. Plus le pic est haut, plus ce nombre est élevé. Finalement, plus le pic à gauche est élevé et proche de zéro, plus la méthode de détection des courts-circuits est efficace.

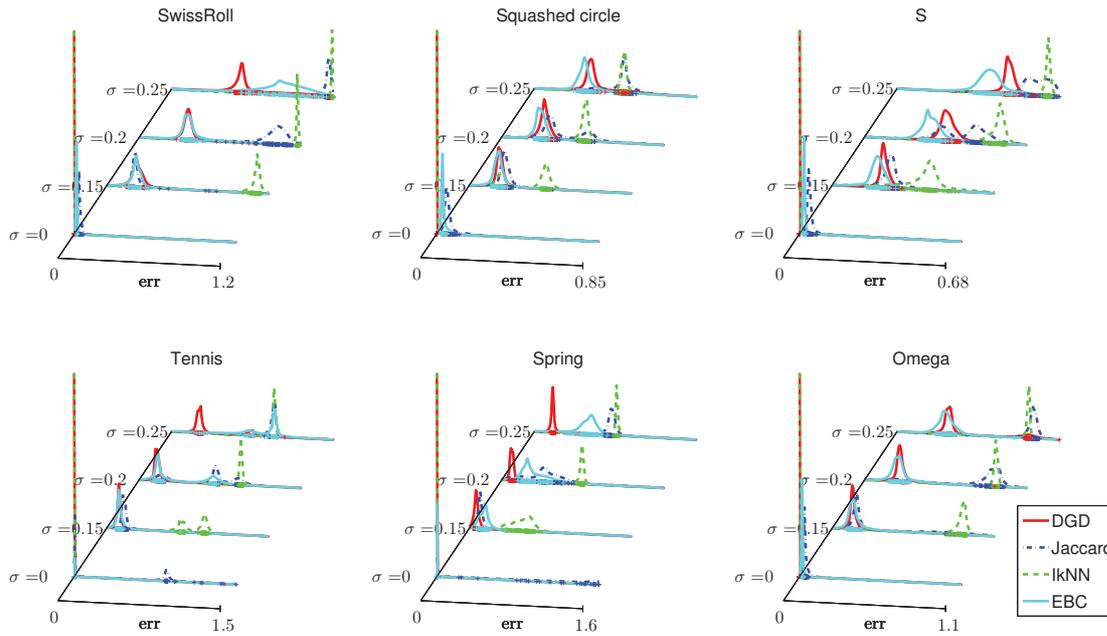


FIGURE 3.16 – Erreur de reconstruction pour les 6 variétés synthétiques sur 4 niveaux de bruits, $\sigma \in \{0; 0, 15; 0, 2; 0, 25\}$.

Venons-en à l'analyse des résultats. L'ensemble des graphiques montrent que toutes les méthodes testées améliorent la qualité du graphe de voisinage lorsque la variance du bruit est supérieure ou égale à 15% de la largeur critique (l'erreur moyenne est inférieure à celle obtenue sans traitement). Dans la figure 3.16, on voit que la méthode DGD est la plus appropriée pour détecter les courts-circuits importants, pour les variétés SwissRoll, Tennis et Spring, et donne des résultats similaires à EBC pour les variétés Squashed Circle et Omega. La méthode EBC donne des meilleurs résultats que la méthode DGD sur l'estimation des mesures géodésiques pour la variété S, de part les fortes courbures présentes sur la variété.

De plus, la méthode DGD est plus sélective que les méthodes évaluées, dans le sens où le nombre d'arêtes supprimées par la méthode DGD est plus faible que le nombre d'arêtes supprimées par les autres méthodes pour chacune des 100 reconstructions. Les chiffres moyens sur les 100 reconstructions sont donnés dans le tableau 3.1.

Le taux d'erreur est de la dizaine de pourcents pour la méthode DGD alors que l'état de l'art, EBC supprime 15 à 100 fois plus d'arêtes que de courts-circuits réels. De plus, la méthode DGD supprime aucune arête lorsque les données ne sont pas bruitées. Notons que la suppression d'arêtes légitimes réduit la quantité d'information utile et augmente le risque de coupures.

σ	Verité terrain	DGD	EBC	Jaccard
0	0	0	$1,1 \cdot 10^{-2}$	8,15
0,15	$1,3 \cdot 10^{-2}$	$1,5 \cdot 10^{-2}$	1,5	17,8
0,2	0,136	0,153	4,04	21,1
0,25	0,459	0,468	8,1	24,2

TABLEAU 3.1 – Pourcentage moyen d’arêtes supprimées sur le graphe IkNN pour les différentes méthodes de débruitage. La vérité terrain correspond au pourcentage moyen de courts-circuits.

3.3.2.2 Tomographie planaire

On s’intéresse maintenant à l’estimation du paramètre d’orientation pour la tomographie planaire. Les données sont constituées d’un ensemble de 5 000 projections de dimension $m = 125$, générées par la transformée de Radon d’une image carrée suivant des orientations tirées uniformément sur $[0, 2\pi]$. Il a été montré dans (11) qu’il est possible d’estimer l’orientation de chaque projection après la réduction de dimension non-linéaire de l’ensemble des données. Les données générées sont bruitées par un bruit blanc gaussien avec comme écarts-types $\sigma \in \{0; 0,15; 0,25; 0,3\}$, où l’écart-type, $\sigma = 0,3$ est égal au quart de la largeur critique de la variété. Une première réduction de dimension linéaire, par ACP, est effectuée afin de réduire la dimension des projections à $m = 5$. Les trois composantes principales sont représentées sur la figure 3.17.

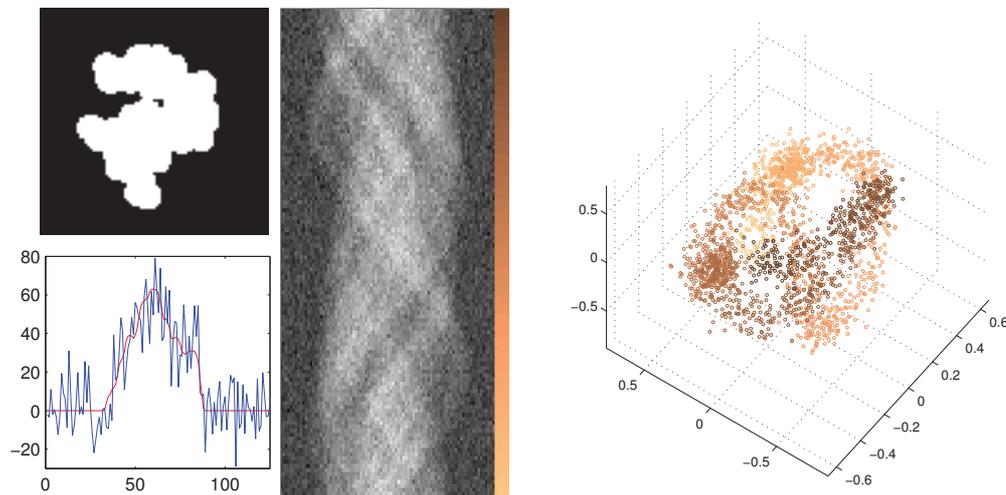


FIGURE 3.17 – Données issues de la tomographie planaire. De gauche à droite, l’objet planaire, la projection suivant l’axe vertical, un extrait du sinogramme et les trois composantes principales sur un ensemble de 5 000 projections tomographiques 1D en dimension 125 ($\sigma = 0,3$).

La figure 3.18 donne une comparaison de l’erreur sur les mesures géodésiques estimées à partir du graphe de voisinage basé sur l’intersection des $n_v = 25$ plus proches voisins (IkNN) avec différentes méthodes de détection des courts-circuits.

Les conditions expérimentales sont identiques à celles mises en place pour les données synthétiques.

Les valeurs des erreurs permettent clairement de détecter les reconstructions de graphes avec et sans courts-circuits. En effet, pour chaque niveau de bruit, les pics localisés à gauche (faible erreur) et les pics localisés à droite (erreur élevée) sont bien séparés. Il est donc possible de comparer les méthodes de détection des courts-circuits sur le nombre de reconstructions ayant détecté l'ensemble des courts-circuits importants. Pour l'écart-type sur le bruit $\sigma = 0,3$, la méthode DGD détecte les courts-circuits importants dans 77% des reconstructions (donné par le nombre de reconstructions ayant leurs erreurs dans le pic de droite). En comparaison, EBC détecte les courts-circuits importants dans 64% des reconstructions. La méthode proposée apporte donc un gain de 13% sur le taux de réussite de la reconstruction.

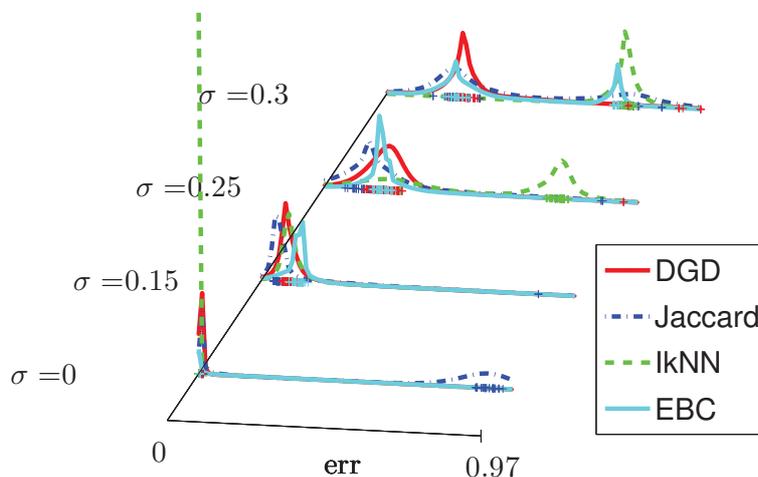


FIGURE 3.18 – Erreur de reconstruction pour les données tomographique pour les 4 niveaux de bruits, $\sigma \in \{0; 0,15; 0,25; 0,3\}$.

Pour conclure l'évaluation sur l'estimation des mesures géodésique, la méthode proposée pour la détection des courts-circuits est plus performante, sinon aussi performante que l'état de l'art pour un taux de suppression nettement inférieur. De plus, la méthode DGD n'est pas spécifique à la tomographie, et peut donc être utilisée dans d'autres domaines comme la vision par ordinateur. Un exemple est donné dans la partie suivante.

3.3.2.3 Robotique

On s'intéresse, ici, à la simulation d'un robot avec 2 degrés de liberté, où la caméra peut tourner verticalement et horizontalement. On cherche à estimer la position de la caméra après réduction de dimension de l'ensemble des acquisitions. Cette partie est limitée au débruitage du graphe utilisé pour la réduction de dimension. La simulation est effectuée en extrayant des sous-images de dimension 34×96 pixels à partir d'une

image couleur de 173×200 pixels. Un ensemble de 25 000 sous-images extraites avec des translations uniformément distribuées, sont utilisées pour la réduction de dimension. Des perturbations sur les observations sont simulées par l'ajout d'un bruit additif, blanc et gaussien. L'image originale ainsi qu'une image extraite des données sont représentées dans la figure 3.19.



FIGURE 3.19 – Image utilisée pour la simulation du robot (à gauche). La zone rouge représente une sous-image extraite. La figure de droite représente l'image bruitée correspondante utilisée.

Une première réduction de dimension est faite par ACP pour réduire les dimensions à $m = 5$. Le nombre de sommets du graphe SkG est de $n_{sk} = 800$, les autres paramètres sont inchangés par rapport aux évaluations précédentes.

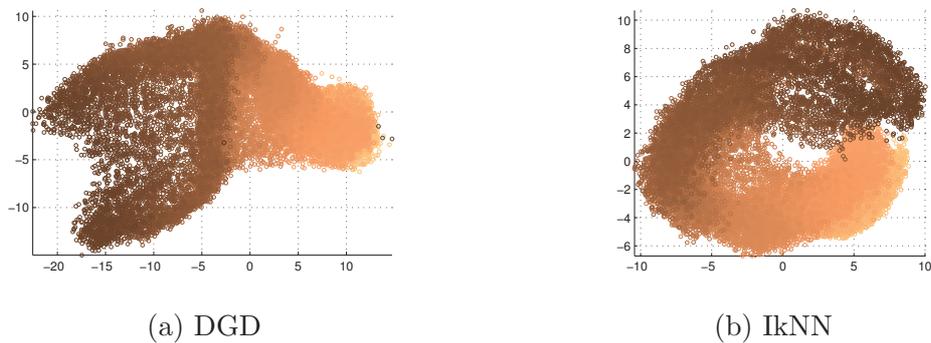


FIGURE 3.20 – Réduction de dimension avec Isomap avec et sans DGD. L'échelle de couleur représente la translation verticale, les couleurs sombres correspondent au haut de l'image.

On voit sur la figure 3.20 que le débruitage du graphe permet de mettre en évidence les deux dimensions intrinsèques aux données. En comparaison, le graphe non traité contient des courts-circuits importants connectant les zones du ciel avec la mer, et les parties droites et gauches du ciel entre elles. Ces courts-circuits altèrent

fortement la réduction de dimension, dans le sens où la représentation avec Isomap est courbée sur elle-même, et les paramètres de position ne sont plus estimables.

3.3.3 Complexité algorithmique

Le coût calculatoire est estimé théoriquement et empiriquement, et est comparé aux méthodes de détection de courts-circuits de l'état de l'art.

La méthode proposée a un coût asymptotique en $O(n_{sk}n_v \log_2(n_{sk}))$, due à la recherche des plus courts chemins basée sur l'algorithme de Dijkstra, utilisé 2 fois. Lorsque le nombre de sommets du graphe SkG est inférieur à 1 000, l'algorithme des k -moyennes contraintes et la descente de gradient sont les étapes les plus coûteuses, avec $O(n_{sk}.n_p.m.i)$ opérations. Pour les expériences effectuées, le nombre d'itérations, i , est de l'ordre de la centaine. Notons que l'algorithme des k -moyennes contraintes nécessite un nombre d'itérations plus élevé que les k -moyennes traditionnelles.

Les coûts calculatoires expérimentaux sont comparés dans le tableau 3.2. Les mesures concernent le temps passé à construire et débruiter le graphe et le temps passé pour la réduction de dimension complète, incluant la construction du graphe et son débruitage. La méthode Isomap est utilisée pour réduire la dimension des données. Les algorithmes ont été implantés en Matlab et comparés sur un ordinateur i7-3770 @ 3,40GHz.

Méthode	IkNN	Jaccard	EBC	DGD
Graphe (s)	9,3 ±0,4	11,1 ±0,4	984 ±726	83,6 ±5,9
réduction de dimension (s)	163,4 ±9,6	162,1 ±10,2	987 ±727	247,3 ±13,7

TABLEAU 3.2 – Temps de calcul passés pour la construction du graphe de voisinage et la réduction de dimension. Les données utilisées contiennent 5 000 points issus des variétés synthétiques.

Les meilleures performances en temps sont obtenues pour le débruitage basé sur les indices de Jaccard (qui augmente de 23% le temps de construction du graphe). En revanche, ses performances en terme de détections sont nettement inférieures aux méthodes DGD et EBC. Pour comparer la méthode DGD à l'état de l'art, la méthode EBC, la méthode DGD est plus rapide sur plusieurs ordres de grandeur. De plus, le temps de calcul de la méthode EBC dépend fortement du niveau de bruit, ce qui n'est pas le cas de la méthode DGD. En effet, la méthode EBC détecte les courts-circuits itérativement car certains courts-circuits peuvent en court-circuiter d'autres.

3.3.4 Limites sur les approches basées sur les graphes

Les évaluations effectuées sur les données synthétiques montrent que pour des écarts-types sur le bruit supérieurs à un quart de la largeur critique, la détection des courts-circuits est difficilement réalisable. En effet, les reconstructions faites avec un niveau de bruit $\sigma = 0,3$ contiennent des courts-circuits dans plus de 50% des cas, quel que soit la méthode de débruitage utilisée. La raison principale de cette observation est que pour les zones sur la variété éloignées pour la distance géodésique et proches pour la distance euclidienne (relativement aux dimensions de la variété), en présence de bruit, la densité peut être plus élevée entre les deux portions de variété que sur la variété elle-même. Ce qui implique qu'indépendamment du nombre de points utilisés, le nombre de sommets et d'arêtes issues de Π est localement plus élevé entre les deux portions de variété. Par conséquent, les méthodes de détections basées sur les flux maximums / coupures minimum, les indices de Jaccard, la centralité des arêtes ou la densité ne peuvent pas détecter les courts-circuits. Un exemple de graphe construit sur 100 points issus de deux droites parallèles, avec un niveau de bruit égal à la moitié de la largeur critique est illustré dans la figure 3.21.

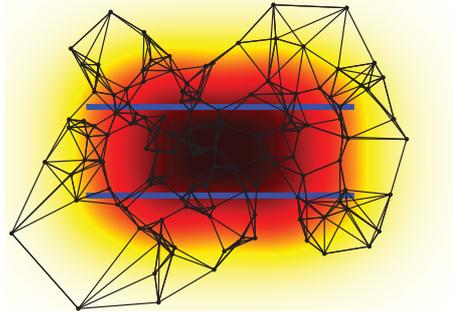


FIGURE 3.21 – Illustration de la limite sur les approches basées sur les graphes. Les 100 points, en noir, sont tirés uniformément sur l'ensemble marqué en bleu puis bruités avec un bruit blanc gaussien centré dont l'écart-type est égal à la moitié de la largeur critique. La densité théorique est mise en évidence par l'échelle de couleur, les couleurs foncées correspondent aux fortes densités.

La largeur critique des variétés qui peuvent être traitées par ma méthode DGD est minorée théoriquement par le double de l'écart-type du bruit.

Proposition 7. *Soit un couple de points (π_1, π_2) dans $(\mathbb{R}^m)^2$, tels que $d_E(\pi_1, \pi_2) = 1$. On note D la densité de probabilité formée par la somme de deux gaussiennes centrées sur π_1 et π_2 et d'écart-type σ . Les deux points π_1 et π_2 ne sont pas séparables si $\sigma > 0,5$. En définissant que deux points sont séparables si la densité D présente deux maximums locaux permettant de distinguer la présence des deux points.*

CHAPITRE 3. DÉTECTION DES COURTS-CIRCUIT BASÉE SUR LA DENSITÉ

Démonstration. Le problème est invariant par translation et par rotation, on choisit donc $\pi_1 = (-1/2, 0, \dots, 0)$ et $\pi_2 = (1/2, 0, \dots, 0)$.

Sur l'axe e_1 , la fonction de densité est donnée par :

$$D_1(x) = \frac{1}{(\sqrt{2\pi}\sigma)^m} \exp\left(-\frac{(x+0,5)^2}{2\sigma^2}\right) + \frac{1}{(\sqrt{2\pi}\sigma)^m} \exp\left(-\frac{(x-0,5)^2}{2\sigma^2}\right).$$

Le calcul de la dérivée donne :

$$\frac{\partial D_1}{\partial x}(x) = \frac{-1}{\sigma^2} \frac{1}{(\sqrt{2\pi}\sigma)^m} \left((x+0,5) \exp\left(-\frac{(x+0,5)^2}{2\sigma^2}\right) + (x-0,5) \exp\left(-\frac{(x-0,5)^2}{2\sigma^2}\right) \right).$$

Le calcul de la dérivée seconde donne :

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 D_1}{\partial x^2}(x) &= \frac{-1}{\sigma^2} \frac{1}{(\sqrt{2\pi}\sigma)^m} \left(\left(1 - \frac{(x+0,5)^2}{\sigma^2}\right) \exp\left(-\frac{(x+0,5)^2}{2\sigma^2}\right) \right. \\ &\quad \left. + \left(1 - \frac{(x-0,5)^2}{\sigma^2}\right) \exp\left(-\frac{(x-0,5)^2}{2\sigma^2}\right) \right). \end{aligned}$$

Pour $x = 0$, $\frac{\partial D_1}{\partial x}(0) = 0$ et :

$$\frac{\partial^2 D_1}{\partial x^2}(x) = \frac{-1}{\sigma^2} \frac{2}{(\sqrt{2\pi}\sigma)^m} \left(1 - \frac{(0,5)^2}{\sigma^2}\right) \exp\left(-\frac{(0,5)^2}{2\sigma^2}\right). \quad (3.5)$$

Le signe de $\frac{\partial^2 D_1}{\partial x^2}(0)$ est donc le même que le signe de $\frac{0,5^2}{\sigma^2} - 1$.

Finalement $\frac{\partial^2 D_1}{\partial x^2}(0) > 0$ si $\sigma < 0,5$ et $\frac{\partial^2 D_1}{\partial x^2}(0) < 0$ si $\sigma > 0,5$. De plus, la somme de deux gaussiennes radiales positives a au plus deux maximums locaux ponctuels. Comme la fonction D_1 est symétrique, lorsque $\sigma > 0,5$, la fonction D_1 ne possède qu'un unique maximum en $x = 0$. La symétrie cylindrique du problème, autour de l'axe (π_1, π_2) implique que la fonction de densité de probabilité D ne possède qu'un unique maximum en 0_m . Les points π_1 et π_2 ne sont donc pas séparables si $\sigma > 0,5$. \square

De manière générale, soit π_1 et π_2 , deux points de \mathbb{R}^m séparés par une distance l quelconque. Ils ne sont pas séparables si $\sigma > 0,5l$.

On voit, sur la figure 3.22, que les points sont séparables pour $\sigma = 0,3$ et pour $\sigma = 0,45$, et ne sont pas séparables pour $\sigma = 0,7$.

De plus, la densité théorique n'est généralement pas connue. Il est nécessaire de l'estimer à partir d'un nombre fini de points, l'information sur la variété est donc plus difficile à retrouver. On voit, dans la figure 3.23, la densité théorique et estimée sur 5 000 points issus du SwissRoll 2D bruité avec $\sigma = 0,4$, légèrement inférieur à la limite théorique de la moitié de la largeur critique. Notons que la largeur critique du SwissRoll est de 1. Même si la variété est mise en évidence par la densité théorique, il n'est pas possible de la retrouver à partir de la densité estimée.

Pour la CMEPI, la largeur critique estimée sur 7 ensembles de 5 000 projections en dimension 128×128 présentés dans l'annexe A est en moyenne $4,6 \pm 0,8$ plus

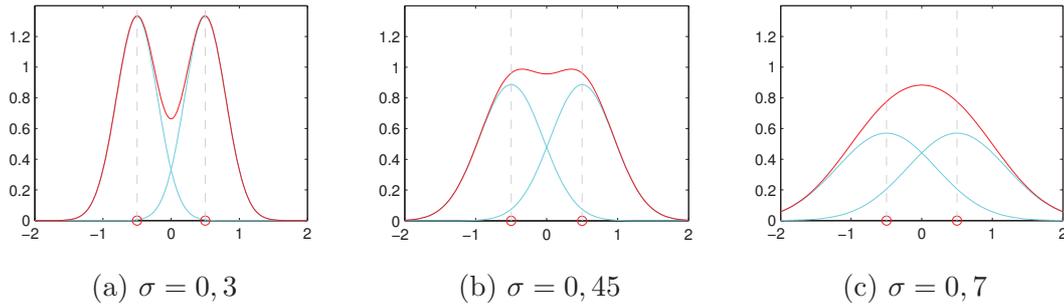


FIGURE 3.22 – Séparabilité de deux points en fonction de l'écart-type du bruit. Les courbes rouges correspondent à la densité de l'ensemble $\{\pi_1, \pi_2\}$, les courbes cyan correspondent aux densités issues des points isolés.

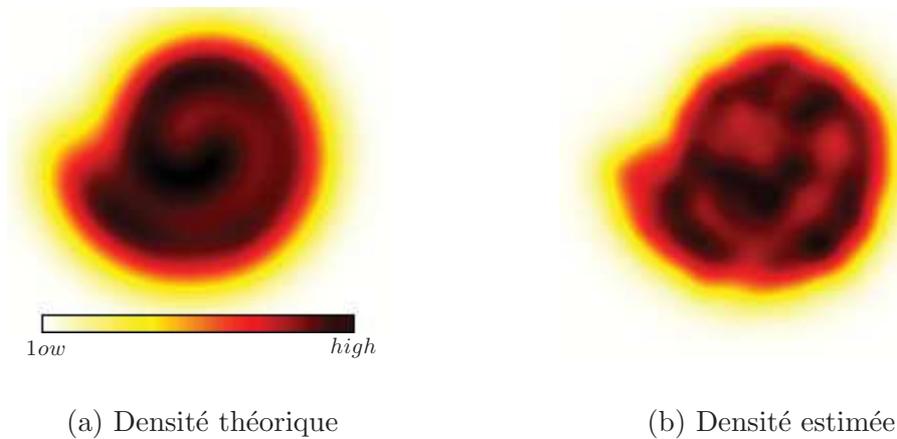


FIGURE 3.23 – Densité du SwissRoll bruité avec un bruit blanc gaussien d'écart-type $\sigma = 0,4$.

grande que l'écart-type sur l'ensemble des projections non-bruitées. Pour le jeu de données réelles moyennées TAF7 (1 000 projections en dimension 160×160), la largeur critique est 5,16 fois plus grande que l'écart-type sur l'ensemble des projections non-bruitées estimé à partir de 3 888 projections rétro-projetées à partir d'un volume reconstruit avec le logiciel SIMPLE. La limite théorique est donc atteinte pour des Rapports Signal à Bruits (RSB) de l'ordre de -8 dB et -2 dB si on se restreint à des écarts-types inférieurs au quart de la largeur critique. Or les RSB des données réelles sont compris entre -10 dB et -20 dB. Les méthodes basées sur les graphes ne sont donc pas utilisables sur des données réelles sans débruitage préliminaire. Compte tenu des estimations faites dans la partie 2.4.1, la méthode d'estimation des paramètres proposée dans le chapitre 2 peut être utilisée après un débruitage sur l'ensemble des projections avec une méthode basée sur l'analyse en composantes principales suivie d'une détection des courts-circuits sur les graphes de voisinage utilisés pour l'apprentissage de variété, avec la méthode DGD. Cela n'a pas pu être testé avant la rédaction de ce manuscrit. Par ailleurs, des travaux futurs pourront être consacrés à l'implantation de la distance recalée d_a , définie dans l'équation (2.4), dans la méthode DGD.

3.4 Conclusion

La notion de court-circuit ainsi que les notions nécessaires à la compréhension de cette problématique ont été formalisées. La distance géodésique a été généralisée à travers une semi-métrique à l'ensemble des données, \mathbb{R}^m , ce qui permet de l'appliquer à des données bruitées appartenant au voisinage d'une variété. Cette semi-métrique a permis de définir la notion de court-circuit et de formuler un critère de détection basé sur la notion de variété. Une nouvelle définition, la largeur critique, a été proposée afin de quantifier la difficulté de la détection des courts-circuits propre à la variété intrinsèque. Cette grandeur permet de définir une limite théorique à l'utilisation d'algorithmes basés sur les graphes de voisinage.

Une nouvelle méthode de débruitage de graphe, basé sur la densité, a été développée dans le but de détecter les courts-circuits présents dans les graphes de voisinage. La structure des données est mise en évidence à l'aide d'un graphe squelette construit dans les zones de forte densité. L'utilisation de ce graphe squelette permet de supprimer un ensemble minimal d'arêtes qui sont en contradiction avec la structure géodésique des données. Les évaluations montrent que l'utilisation de la méthode DGD améliore la robustesse au bruit des méthodes de réduction de dimension non-linéaires basées sur les graphes. De plus, le temps de calcul de la méthode DGD est nettement inférieur au temps de calcul des méthodes de l'état de l'art pour la détection des courts-circuits et ne dépend pas du niveau de bruit.

Néanmoins, la méthode DGD, comme les outils de détection des courts-circuits sans *a priori*, sont limités théoriquement sur le niveau de bruit. En complément à ces recherches, une méthode basée sur un modèle paramétrique de la variété a donc été développée. Elle est décrite dans le chapitre 4.

Bibliographie

- [1] H. Federer, "Curvature Measures," *Trans. Am. Math. Soc.*, vol. 93, no. 3, pp. 418–491, 1959. 75
- [2] F. Aurenhammer, "Voronoi diagrams - a survey of a fundamental geometric data structure," *ACM Computing Surveys*, vol. 23, no. 3, pp. 345–405, 1991. 80, 88
- [3] J. J. Martiano, *Maths : prépas commerciales*. Studyrama, 2006. 80
- [4] D. Aloise, A. Deshpande, P. Hansen, and P. Popat, "NP-hardness of Euclidean sum-of-squares clustering," *Mach. Learn.*, vol. 75, no. 2, pp. 245–248, 2009. 80
- [5] H. Steinhaus, "Sur la division del corps matériels en parties," *Bull. l'Académie Pol. del Sci. - Cl. III*, vol. 4, no. 12, pp. 801–804, 1956. 82

- [6] Y. Xu, J. Wu, C. C. Yin, and Y. Mao, “Unsupervised Cryo-EM data clustering through adaptively constrained K-means algorithm,” *PLoS One*, vol. 11, no. 12, pp. 1–36, 2016. 82, 83
- [7] K. Beyer, J. Goldstein, R. Ramakrishnan, and U. Shaft, “When Is “Nearest Neighbor” Meaningful?,” pp. 217–235, 1999. 93
- [8] A. Gisbrecht and B. Hammer, “Data visualization by nonlinear dimensionality reduction,” *Wiley Interdiscip. Rev. Data Min. Knowl. Discov.*, vol. 5, no. 2, pp. 51–73, 2015. 93
- [9] P. Jaccard, “The distribution of the flora in the alpine zone,” *New Phytol.*, vol. XI, no. 2, pp. 37–50, 1912. 94
- [10] W. J. Cukierski and D. J. Foran, “Using betweenness centrality to identify manifold shortcuts,” *Proc. - IEEE Int. Conf. Data Min. Work. ICDM Work. 2008*, pp. 949–958, 2008. 94
- [11] R. R. Coifman, Y. Shkolnisky, F. J. Sigworth, and A. Singer, “Graph Laplacian tomography from unknown random projections.,” *IEEE Trans. Image Process.*, vol. 17, no. 10, pp. 1891–1899, 2008. 97

Chapitre 4

Reconstruction tomographique basé sur un modèle paramétrique



Sommaire

4.1	Modélisation du problème de tomographie	109
4.1.1	Représentation discrète de l'objet	109
4.1.2	Représentation continue de l'objet	110
4.1.3	Utilisation d'une somme de gaussiennes	110
4.2	Reconstruction tomographique	111
4.2.1	Estimation conjointe des paramètres de projection et du volume	111
4.2.2	Optimisation des paramètres du volume	113
4.2.2.1	Calcul du gradient	113
4.2.2.2	Descente de gradient	114
4.2.3	Optimisation des paramètres de projection	116
4.2.3.1	Initialisation des orientations	116
4.2.3.2	Optimisation convexe	118
4.3	Évaluations	119
4.3.1	Reconstruction d'objets statiques	119
4.3.2	Coût calculatoire	122
4.3.2.1	Estimation théorique de la complexité algorithmique	122
4.3.2.2	Temps de calculs mesurés	123
4.3.2.3	Reconstruction en présence de bruit	124
4.4	Reconstruction tomographique d'objets déformables . .	125
4.4.1	Généralisation de la représentation	125

CHAPITRE 4. RECONSTRUCTION TOMOGRAPHIQUE BASÉ SUR UN MODÈLE PARAMÉTRIQUE

4.4.2	Généralisation de la méthode de reconstruction	126
4.4.3	Bilan et perspectives	127
4.4.3.1	Résultats préliminaires	127
4.4.3.2	Régularisation	128
4.5	Conclusion	131

Malgré la prise en compte du bruit dans la méthode présentée dans les deux précédents chapitres, la méthode reste pas suffisamment robuste pour traiter des données réelles (voir conclusion du chapitre 3). Une des raisons est que l'importance du bruit empêche d'accéder à une estimation correcte de la densité. Pour améliorer cette estimation, nous avons choisi d'utiliser une reconstruction grossière de l'objet dont les projections serviraient pour l'estimation de la densité. Malheureusement l'utilisation de la reconstruction pour l'estimation de la densité n'a pas pu être abordée lors de ces travaux.

Plusieurs outils, comme SIMPLE (1), RELION (2) ou cryo-SPARC (3) permettent de reconstruire des volumes *ab initio*. Néanmoins les déformations restent une difficulté pour ces logiciels, ce qui, en plus de limiter la résolution du volume final, réduit l'information donnée à l'utilisateur quant à la structure statique de l'objet imagé. Ce chapitre propose une nouvelle méthode de reconstruction tomographique *ab initio* basée sur une représentation paramétrique continue de l'objet reconstruit. Cette méthode de reconstruction est ensuite généralisée aux objets déformables.

4.1 Modélisation du problème de tomographie

4.1.1 Représentation discrète de l'objet

Le calcul numérique du volume reconstruit nécessite une représentation paramétrique de la fonction de densité à estimer. L'utilisation d'un cube de voxels est la représentation la plus largement utilisée dans la littérature pour représenter le volume dans le domaine spatial ou fréquentiel (4; 5; 6; 7; 8; 9; 10). Les algorithmes de reconstruction conjointe effectuent de nombreuses projections numériques du volume estimé lors de la reconstruction afin d'évaluer et d'ajuster la reconstruction vis-à-vis des données utilisées (1; 2; 11; 3). Or la représentation discrète est peu adaptée aux opérations utilisées lors de la projection pour les raisons suivantes ;

- les représentations discrètes du volume et les projections qui en découlent dépendent de l'orientation absolue du volume dans le cube de voxels ;
- les méthodes de projection existantes dépendent de la fonction d'interpolation, qui, de plus modifient les hautes fréquences spatiales des projections et réduisent la résolution du volume reconstruit ;
- les algorithmes de projection ont des coûts calculatoires élevés. En effet, le parcours du volume nécessite au minimum μ^3 opérations par projection.

où μ est la taille des images de projection. Une représentation paramétrique continue du volume est donc proposée dans la partie suivante.

4.1.2 Représentation continue de l'objet

La représentation proposée est une modélisation continue des objets statiques. Elle sera étendue, dans la suite du chapitre à des objets déformables. On suppose que la densité de l'objet statique, $\rho : \mathbb{R}^3 \mapsto \mathbb{R}$, est une fonction C^∞ à support compact. La densité du volume est représentée par une somme de n_g fonctions radiales intégrables : $\sum_{l=1}^{n_g} \omega_l \rho_0 \left(\frac{d_E(X-X_l)}{\delta_l} \right)$ où ρ_0 est une fonction C^∞ de $\mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}$, $X_l = (x_l, y_l, z_l)$, δ_l et ω_l sont respectivement les paramètres de position, de largeur et d'intensité de chacune des sous-fonctions et d_E la distance euclidienne. La linéarité de la transformée de Radon permet de calculer analytiquement la projection à partir de l'ensemble des paramètres sans calculer le volume ρ . En effet, pour une orientation donnée, la projection de l'objet est égale à la somme des projections des sous-objets :

$$\hat{P} = \sum_{l=1}^{n_g} \hat{P}_l , \quad (4.1)$$

où \hat{P} est la projection du volume $\hat{\rho}$ et \hat{P}_l est la projection du sous-volume indexé par l donné par :

$$\hat{P}_l(y, z) = \int_{\mathbb{R}} \omega_l \rho_0 \left(\frac{d_E(X - \mathcal{R}^{-1}(X_l))}{\delta_l} \right) dx , \quad (4.2)$$

où $X = (x, y, z)$ et \mathcal{R} est l'orientation de la projection.

Par soucis de lisibilité, la dépendance des projections, \hat{P} et \hat{P}_l aux paramètres du volume et aux orientations n'est pas explicitée dans la notation. Soit $\pi_k \in \Pi$ la projection d'indice k , et $\hat{\mathcal{R}}_k$ son orientation estimée. Sauf indication contraire, \hat{P}_k est la projection du volume estimé suivant l'orientation estimée $\hat{\mathcal{R}}_k$.

La représentation proposée dépend de la fonction ρ_0 utilisée. Le choix de cette fonction est détaillé dans la partie suivante.

4.1.3 Utilisation d'une somme de gaussiennes

La fonction ρ_0 est choisie pour que le volume $\hat{\rho}$ optimal pour la norme L_2 puisse converger vers le volume réel lorsque le nombre, n_g , de sous-fonctions tend vers l'infini. Formellement, il existe une suite d'ensembles de paramètres (Θ_{n_g}) de terme $\Theta_{n_g} = \{(X_l, \delta_l, \omega_l), l \in \llbracket 1, n_g \rrbracket\}$ tel que le volume paramétré par Θ_{n_g} converge vers le volume ρ pour la norme L_2 lorsque le nombre de sous-fonctions, n_g , tend vers l'infini.

Les conditions : $\rho_0 \geq 0$ et la fonction $\rho_0(\|\cdot\|_2)$ intégrable sur \mathbb{R}^3 , sont suffisantes pour assurer cette propriété (12). De plus, pour réduire les coûts calculatoires, on cherche une fonction ρ_0 telle que l'intégrale (4.2) soit une fonction analytique. La fonction gaussienne respecte l'ensemble de ces propriétés. Elle a donc été utilisée pour la représentation du volume estimé, qui pour un ensemble de paramètres Θ est

donnée par

$$\hat{\rho}(x, y, z) = \sum_{l=1}^{n_g} \frac{\omega_l}{(\sqrt{2\pi}\delta_l)^3 n_g} \exp\left(-\frac{(x-x_l)^2 + (y-y_l)^2 + (z-z_l)^2}{2\delta_l^2}\right). \quad (4.3)$$

Les équations (4.1), (4.2) et (4.3) permettent de calculer la projection du volume suivant une orientation \mathcal{R} . Pour cela, on pose $(r_l, s_l, t_l)^t = \mathcal{R}^{-1} \times (x, y, z)^t$. Le calcul de la projection donne donc :

$$\begin{aligned} \hat{P}(x, y) &= \int_{-\infty}^{+\infty} \sum_{l=1}^{n_g} \frac{\omega_l}{(\sqrt{2\pi}\delta_l)^3 n_g} \exp\left(-\frac{d_E(X - \mathcal{R}^{-1}X)^2}{2\delta_l^2}\right) dx \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} \sum_{l=1}^{n_g} \frac{\omega_l}{(\sqrt{2\pi}\delta_l)^3 n_g} \exp\left(-\frac{(x-r_l)^2 + (y-s_l)^2 + (z-t_l)^2}{2\delta_l^2}\right) dx \\ &= \sum_{l=1}^{n_g} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\omega_l}{(\sqrt{2\pi}\delta_l)^3 n_g} \exp\left(-\frac{(x-r_l)^2}{2\delta_l^2}\right) \exp\left(-\frac{(y-s_l)^2 + (z-t_l)^2}{2\delta_l^2}\right) dx \\ &= \sum_{l=1}^{n_g} \frac{\omega_l}{(\sqrt{2\pi}\delta_l)^3 n_g} \exp\left(-\frac{(y-s_l)^2 + (z-t_l)^2}{2\delta_l^2}\right) \int_{-\infty}^{+\infty} \exp\left(-\frac{(x-r_l)^2}{2\delta_l^2}\right) dx \\ &= \sum_{l=1}^{n_g} \frac{\omega_l}{2\pi\delta_l^2 n_g} \exp\left(-\frac{(s-s_l)^2 + (z-t_l)^2}{2\delta_l^2}\right) \end{aligned}$$

La représentation continue décrite dans cette partie est utilisée dans la suite du chapitre pour la reconstruction tomographique *ab initio*.

4.2 Reconstruction tomographique

L'objectif de la méthode de reconstruction tomographique *ab initio* est d'estimer les paramètres de projection de chacune des projections ainsi que les paramètres du volume. Pour cela, l'approche proposée est une estimation conjointe des paramètres basée sur la vraisemblance du volume par rapport aux données (2; 11; 13).

4.2.1 Estimation conjointe des paramètres de projection et du volume

L'estimation du volume est faite par maximisation de la vraisemblance du volume par rapport aux paramètres de projection et aux paramètres du volume. Les projections réelles sont modélisées par la projection d'un volume suivie de l'ajout d'un bruit additif blanc, centré et gaussien. La représentation des projections est détaillée dans la partie 1.1.2.2. Il en vient que la maximisation de la vraisemblance (ou de la Log-vraisemblance) est équivalente à la minimisation de l'Erreur Quadratique Moyenne (EQM) entre les projections issues des données, Π et les projections du volume reconstruit.

CHAPITRE 4. RECONSTRUCTION TOMOGRAPHIQUE BASÉ SUR UN MODÈLE PARAMÉTRIQUE

Le problème de reconstruction tomographique revient donc au problème d'optimisation de la fonction de coût :

$$E = \sum_{k=1}^{n_p} \sum_{i=1}^{\mu} \sum_{j=1}^{\mu} (\pi_{k,i,j} - \hat{P}_k(s(j), t(i)))^2, \quad (4.4)$$

où $\pi_{k,i,j}$ est l'intensité du pixel (i, j) de la projection k , \hat{P}_k la projection k du volume reconstruit, et $s(\cdot)$ et $t(\cdot)$, les fonctions de passage des indices sur les images de projection aux coordonnées de la représentation continue décrites ci-dessous.

La discrétisation de la projection du volume reconstruit est faite par échantillonnage de la projection \hat{P} sur les pixels de l'image. Afin de simplifier le calcul des projections, l'échantillonnage est effectué en prenant la valeur de la fonction au centre du pixel. Pour une image carrée dont les pixels sont représentés par des coordonnées entières comprises entre 0 et $m - 1$, en prenant comme centre de rotation le centre de l'image, les coordonnées dans le repère image $(0_2, s, t)$ sont données par :

$$\begin{aligned} s(j) &= j - \frac{m-1}{2} \\ t(i) &= -i + \frac{m-1}{2} \end{aligned} .$$

Les axes des projections continues, s et t sont représentés dans la figure 4.1.

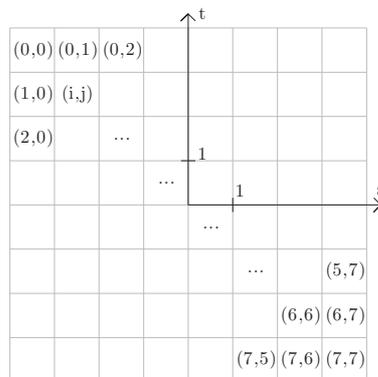


FIGURE 4.1 – Passage de la représentation continue à discrète sur une image 8×8 pixels.

La fonction de coût E est une fonction non-convexe. Les algorithmes d'optimisation déterministes ne sont donc pas utilisés. Une méthode couramment utilisée pour résoudre des problèmes d'optimisation non-convexe est l'optimisation par recuit simulé (14; 15). Cependant, cette approche est coûteuse en temps de calcul car les directions de recherche sont choisies aléatoirement. L'optimisation avec une descente de gradient stochastique (17) a donc été privilégiée. Cependant, la différence entre des paramètres du volume et les paramètres de projection rend l'utilisation du gradient difficile pour estimer l'ensemble des paramètres du problème.

L'optimisation de la fonction de coût E est donc faite alternativement entre la recherche des orientations et des paramètres du volume. Pour des orientations données,

les paramètres du volume sont obtenus par une descente de gradient stochastique qui permet de conserver le caractère stochastique de la recherche tout en ayant une information forte sur la direction optimale. Pour un ensemble de paramètres Θ donné, les orientations sont obtenues par une recherche exhaustive suivant un ensemble d'orientations prédéfinies, suivie d'une recherche locale. Les parties suivantes détaillent les étapes d'optimisation.

4.2.2 Optimisation des paramètres du volume

L'optimisation de la fonction de coût, E , par rapport aux paramètres du volume est faite par une descente de gradient stochastique. Le gradient stochastique consiste à estimer le gradient de la fonction de coût à partir de sous-ensembles des données, Π , choisis aléatoirement à chaque itération du gradient. La restriction à des sous-ensembles de projections rend l'optimisation plus robuste à la non-convexité de la fonction de coût, tout en réduisant les temps de calcul par rapport à une descente de gradient usuelle (17).

4.2.2.1 Calcul du gradient

Le gradient de la fonction de coût, E , est obtenu en calculant les dérivées partielles par rapport aux différents paramètres. Les dérivées partielles par rapport à l'intensité et à la largeur de la gaussienne sont calculables directement. Par soucis de simplicité, $s(j)$ et $t(i)$ sont notés s et t . Les formules des dérivées partielles sont données ci-dessous :

$$\frac{\partial E}{\partial \omega_l} = 2 \sum_{k=1}^{n_p} \sum_{i=1}^{\mu} \sum_{j=1}^{\mu} \left(\left(\hat{P}_k(s, t) - \pi_{k,i,j} \right) \frac{1}{\omega_l} \hat{P}_{l,k}(s, t) \right), \quad (4.5)$$

$$\frac{\partial E}{\partial \delta_l} = 2 \sum_{k=1}^{n_p} \sum_{i=1}^{\mu} \sum_{j=1}^{\mu} \left(\left(\pi_{k,i,j} - \hat{P}_k(s, t) \right) \left(\frac{2}{\delta_l^3} - \frac{(s_{l,k} - s)^2 + (t_{l,k} - t)^2}{\delta_l^5} \right) \hat{P}_{l,k}(s, t) \right), \quad (4.6)$$

avec $s_{l,k} = \langle \mathcal{R}_k^{-1} \times (x, y, z)^t | (0; 1; 0) \rangle$ et $t_{l,k} = \langle \mathcal{R}_k^{-1} \times (x, y, z)^t | (0; 0; 1) \rangle$, où $\langle a|b \rangle$ est le produit scalaire canonique entre a et b .

Le calcul de la dérivée partielle par rapport à $X = (x, y, z)$ est présenté ci-dessous.

$$\frac{\partial E}{\partial X_l} = 2 \sum_{i=1}^{\mu} \sum_{j=1}^{\mu} \left(\left(\pi_{k,i,j} - \hat{P}_k(s, t) \right) \frac{\partial P_k(s, t)}{\partial X_l} \right),$$

avec,

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial P_k(s, t)}{\partial X_l} &= \frac{\omega_l}{2\pi\delta_l^2 n_g} \left(\frac{\partial s_{l,k}}{\partial X_l} \frac{\partial}{\partial s_{l,k}} \left(e^{-\frac{(s-s_{l,k})^2}{2\delta_l^2}} \right) e^{-\frac{(t-t_{l,k})^2}{2\delta_l^2}} + e^{-\frac{(s-s_{l,k})^2}{2\delta_l^2}} \frac{\partial t_{l,k}}{\partial X_l} \frac{\partial}{\partial t_{l,k}} \left(e^{-\frac{(t-t_{l,k})^2}{2\delta_l^2}} \right) \right) \\
 &= \frac{\omega_l}{2\pi\delta_l^2 n_g} \left(\frac{\partial s_{l,k}}{\partial X_l} \left(\frac{s_{l,k} - s}{\delta_l^2} \right) + \frac{\partial s_{l,k}}{\partial X_l} \left(\frac{t_{l,k} - t}{\delta_l^2} \right) \right) e^{-\frac{(s-s_{l,k})^2 + (t-t_{l,k})^2}{2\delta_l^2}} \\
 &= \mathcal{R}_k \times \begin{pmatrix} 0 \\ s_{l,k} - s \\ t_{l,k} - t \end{pmatrix} \frac{1}{\delta_l^2} \hat{P}_{l,k}(s, t) ,
 \end{aligned} \tag{4.7}$$

Le gradient de la fonction de coût est utilisé pour mettre à jour itérativement les paramètres du volume. Dû à l'hétérogénéité des différents paramètres du volume, ils sont mis à jour indépendamment. On note grad_X , grad_δ et grad_ω les gradients relatifs aux positions, aux largeurs et aux intensités des gaussiennes et $\text{grad}_{X_l} = \frac{\partial E}{\partial X_l}$, $\text{grad}_{\delta_l} = \frac{\partial E}{\partial \delta_l}$ et $\text{grad}_{\omega_l} = \frac{\partial E}{\partial \omega_l}$. Le pas du gradient dépend des images de projections, et il est difficile de déterminer une règle théorique pour fixer un pas optimal. À chaque itération, les paramètres de position et de largeur sont donc mis à jour avec le gradient normalisé, et les paramètres d'intensité sont mis à jour avec un gradient à pas constant :

$$X_l^{(n+1)} = X_l^{(n)} - \lambda_X \frac{\text{grad}_{X_l}}{\|\text{grad}_X\|_2} , \tag{4.8}$$

$$\delta_l^{(n+1)} = \delta_l^{(n)} - \lambda_\delta \frac{\text{grad}_{\delta_l}}{\|\text{grad}_\delta\|_2} , \tag{4.9}$$

$$\omega_l^{(n+1)} = \omega_l^{(n)} - \lambda_\omega \text{grad}_{\omega_l} ,$$

où λ_X , λ_δ et λ_ω sont les pas du gradient. La séparation des trois familles de paramètres permet de choisir des pas de gradient adaptés pour chacun des paramètres. La normalisation du gradient pour la position et la largeur des gaussiennes permet de contrôler, avec les pas λ_X et λ_δ , les variations des paramètres à chaque itération. Le choix des pas est fait en fonction des variations, et donc de la précision souhaitée.

4.2.2.2 Descente de gradient

L'implantation proposée de la descente de gradient a été développée dans le but de réduire les coûts calculatoires par rapport au gradient usuel tout en assurant une convergence dans un optimum satisfaisant pour une reconstruction *ab initio*. L'évaluation de la convergence est détaillée dans la partie 4.3.1.

Optimisation sous contraintes La descente de gradient implantée est contrainte afin de réduire l'espace de recherche pour faciliter la convergence. Les contraintes utilisées sont :

- les largeurs des gaussiennes sont supérieures à 1 voxel afin que chaque gaussienne apparaisse significativement sur chacune des images de projection ;
- les largeurs des gaussiennes sont inférieures à la moitié de la largeur des images de projection ;
- les centres des gaussiennes sont à l'intérieur de la sphère centrée à l'origine et de rayon $\mu/2$ afin que le centre de chaque gaussienne soit projeté sur chacune des images de projection.

Approximation des dérivées partielles A chaque itération, les dérivées partielles des paramètres de chacune des gaussiennes dépendent de l'ensemble des pixels de toutes les projections sélectionnées pour le gradient stochastique. Or de nombreux pixels ont un impact négligeable sur le calcul du gradient. En effet, les équations (4.5), (4.6) et (4.7) sont formées d'un produit d'une fonction bornée, $\pi_{k,i,j} - \hat{P}_k(s, t)$, d'un polynôme en $s(j), t(i)$ et d'une gaussienne : $\hat{P}_{l,k}(s(j), t(i))$. La valeur du gradient dépend donc majoritairement des pixels voisins du centre de la gaussienne. Pour chaque projection sélectionnée, le gradient de chaque gaussienne est donc calculé sur une fenêtre centrée sur la projection du centre de la gaussienne, dont la largeur est proportionnelle à la largeur de la gaussienne. Le coefficient de proportionnalité étant un compromis entre le coût calculatoire et l'erreur d'estimation du gradient. Une largeur égale à 6 fois la largeur de la gaussienne permet d'approximer le gradient avec une erreur inférieure à 1% de la norme du gradient. Cette approximation est donc utilisée pour l'optimisation des paramètres du volume.

Critère d'arrêt L'algorithme de descente de gradient assure une convergence vers un optimum local. Le critère d'arrêt est donc défini pour mettre fin à l'optimisation dans un voisinage optimum local donné pour une erreur d'approximation fixée. Les formules (4.8) et (4.9) de mise à jour des paramètres sont telles que les pas moyens pour les paramètres de position et de largeur soient égaux aux pas du gradient, λ_X et λ_δ . Lorsque les paramètres sont dans le voisinage de l'optimum local, la fonction de coût, E , ne décroît plus, en moyenne. Le critère d'arrêt est donc fixé par la pente moyenne de la fonction de coût :

$$C = \sum_{k=0}^{n_0} \left(\frac{n_0}{2} - k \right) E(n - k) ,$$

où n est l'itération courante et n_0 la fenêtre de calcul de la pente. Lorsque la constante n_0 est proche de 1, le critère d'arrêt est sensible au sous-ensemble de projection sélectionné à chaque itération du gradient. Lorsque la constante n_0 augmente, le nombre d'itérations supplémentaires effectués augmente.

4.2.3 Optimisation des paramètres de projection

L'optimisation de la fonction de coût, E , par rapport aux orientations est effectuée indépendamment sur chacune des projections de l'ensemble Π . Lors de la recherche des orientations, les paramètres du volume, Θ , sont constants.

On observe sur la figure 4.2 que pour une projection donnée, la fonction de coût, E , n'est pas convexe en fonction de l'orientation paramétrée par les angles de Tait-Bryan, (θ, φ, ψ) . Sur les données synthétiques et réelles utilisées, la fonction E peut contenir plusieurs dizaines de minimas locaux sur $SO(3)$ pour chaque projection.

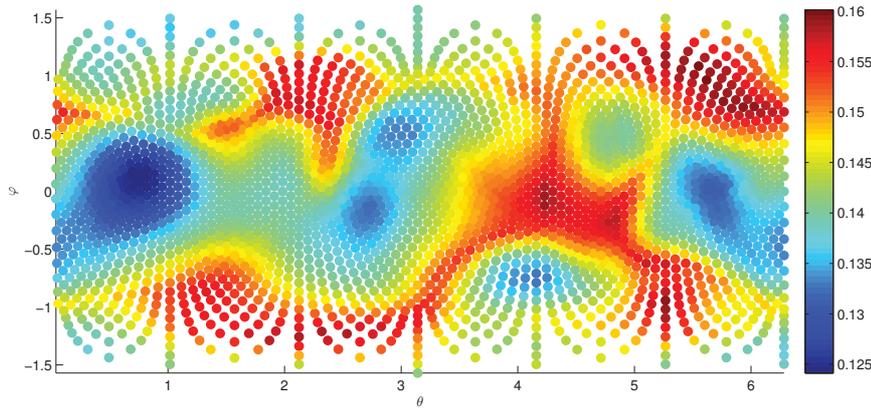


FIGURE 4.2 – EQM entre une projection du jeu de donnée TAF7 en fonction des angles θ et φ . Pour chaque orientation sur la sphère, l'angle ψ a été choisis pour minimiser l'EQM.

Les orientations sont initialisées par une recherche exhaustive suivant un ensemble d'orientations prédéfinies par une grille régulière. Lorsque la grille de recherche est suffisamment fine par rapport aux variations de la fonction de coût, il est possible de trouver le minimum global à une erreur d'approximation près fixée dépendante du pas de la grille. De plus, la dimension réduite de l'espace de recherche (recherche sur l'ensemble $SO(3)$) rend possible la recherche exhaustive pour des coûts calculatoires abordables. En pratique, les grilles utilisées sur l'ensemble $SO(3)$, décrites dans le paragraphe suivant, sont composées de 3 888 orientations.

L'estimation des orientations est ensuite affinée par un algorithme d'optimisation convexe pour garantir une erreur d'estimation inférieure à un seuil arbitraire.

4.2.3.1 Initialisation des orientations

La recherche est effectuée sur une grille régulière sur l'ensemble des orientations, $SO(3)$. La grille régulière, utilisée comme référence est définie une unique fois au cours de la reconstruction. Les orientations sur $SO(3)$ sont décomposées en une orientation sur la sphère et une orientation dans le plan. Pour la paramétrisation de Tait-Bryan, chaque orientation sur la sphère définit les angles (θ, φ) . Pour chaque orientation sur la sphère, on définit un nombre, n_{plan} , d'orientations dont les angles ψ sont donnés par $\{\psi = 2\pi j/n_{plan}, j \in \llbracket 1, n_{plan} \rrbracket\}$.

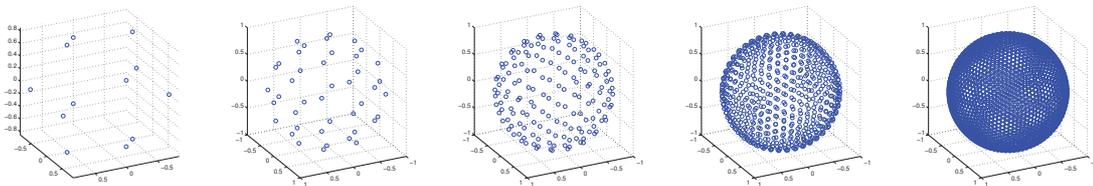
Construction d’une grille régulière Contrairement au plan, il n’est pas possible de définir une grille sur la sphère dont les distances aux plus proches voisins sont égaux pour tous points. La grille régulière sur la sphère est donc définie de manière à ce que les distances aux proches voisins soient similaires pour l’ensemble des points de la grille. On cherche également une grille qui puisse être définie pour plusieurs résolutions afin de pouvoir l’adapter à la précision souhaitée.

On note S_i l’ensemble des points de la grille sur la sphère pour la résolution d’indice i . La grille, S_i , est calculée itérativement à partir de l’ensemble des 12 sommets de l’icosaèdre, S_0 .

A l’itération i :

- un graphe de voisinage non orienté, G_{S_i} est construit sur les sommets S_i en prenant les 5 plus proches voisins des 12 sommets initiaux, et les 6 plus proches voisins des sommets restants.
- Un ensemble de points, \tilde{S}_{i+1} , est construit en prenant l’union de S_i et des centres des arêtes.
- Les sommets S_{i+1} sont calculés en normalisant les points de \tilde{S}_{i+1} .

Les sommets des 5 premières itérations sont données dans la figure 4.3.



(a) 12 sommets (b) 42 sommets (c) 162 sommets (d) 642 sommets (e) 2562 sommets

FIGURE 4.3 – Sommets de la grille régulière pour les 5 premières itérations.

La distribution des orientations dans le plan est effectuée indépendamment de la distribution des orientations sur la sphère. Afin d’uniformiser les deux distributions, on cherche un nombre de rotations dans le plan tel que l’écart angulaire dans le plan soit du même ordre de grandeur que la distance angulaire moyenne des arêtes de G_{S_i} . Les distances angulaires moyennes pour les premières grilles $\{1; 2; 3; 4\}$ sont respectivement $\{0,5465; 0,2532; 0,1195; 0,0578\}$ radians, ce qui donne $\{12; 25; 53; 109\}$ orientations dans le plan. Le choix de la résolution résulte d’un compromis entre la précision de l’initialisation des orientations et le coût calculatoire de l’initialisation décrit dans le paragraphe suivant.

Choix du nombre d’orientations Le nombre d’orientations doit être suffisamment élevé pour que la fonction de coût, E , soit convexe dans le voisinage de l’orientation initiale et que le minimum atteint en partant de cette orientation soit le minimum global. Le voisinage, relatif à la résolution i , étant défini par la distance

angulaire moyenne des arêtes de G_{S_i} . Pour réduire les temps de calcul, on recherche le plus faible nombre d'orientations possible assurant cette propriété.

La taille du voisinage à l'optimum global dans lequel la fonction E est convexe dépend du nombre de gaussiennes utilisées et des limites sur les largeurs des gaussiennes, δ_l . Aucune formule théorique n'a été déterminée, néanmoins, pour les jeux de données synthétiques et réels utilisés, plus de 99% des orientations initiales sont dans le voisinage des orientations optimales pour une grille de 162 orientations sur la sphère et 24 orientations dans le plan. Cette résolution empirique a donc été utilisée pour initialiser les orientations.

4.2.3.2 Optimisation convexe

L'orientation optimale sur la grille régulière donne une orientation initiale pour un algorithme d'optimisation convexe. La méthode d'optimisation utilisée est une recherche itérative du minimum appliquée successivement sur les 3 paramètres d'orientations. La recherche successive des angles de Tait-Bryan (θ, φ, ψ) rend l'optimisation sensible à l'orientation. En effet, une variation des angles θ ou φ sur les pôles de la sphère ne modifie pas l'orientation de la même manière que sur l'équateur de la sphère. Pour être indépendant de la position sur la sphère, l'optimisation est effectuée sur les vecteurs d'orientation : U_r et U_s . À chaque itération, les vecteurs U_r et U_s sont déplacés d'un pas, δ_U , constant dans les directions U_s et $U_s \wedge U_r$ pour U_r et $U_s \wedge U_r$ pour U_s , jusqu'à obtention de l'optimum global. Les déplacements sont représentées sur la figure 4.4.

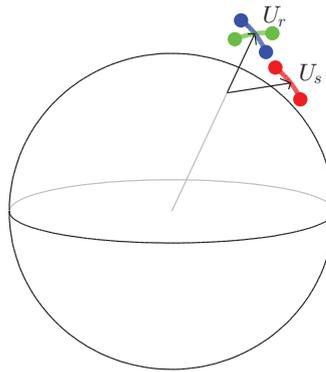


FIGURE 4.4 – Recherche itérative de l'orientation. À chaque itération, les axes U_r et U_s sont successivement mis à jour suivant les directions représentées en bleu, en vert puis en rouge. Les points colorés d'une même couleur sont distants de $2\delta_U$.

Le choix du pas détermine la précision de l'estimation de l'orientation. En effet, si le nombre d'orientations sur la grille régulière définie dans la partie précédente est suffisamment élevé pour que l'initialisation soit dans le voisinage de l'optimum

global, l'erreur d'estimation du minimum global est inférieure à $\tan^{-1}(\delta_U)$. Afin de réduire la complexité, l'optimisation convexe peut être appliquée itérativement avec des pas δ_U décroissants.

4.3 Évaluations

La méthode de reconstruction *ab initio* proposée dans ce chapitre est évaluée sur sa capacité à reconstruire un objet statique. Les critères d'évaluation sont la précision de l'objet reconstruit et la précision des orientations estimées avec et sans bruit. Les coûts calculatoires théoriques de la méthode et les temps de calcul réels pour les différentes implantations sont également évalués.

4.3.1 Reconstruction d'objets statiques

Les reconstructions ont été effectuées sur 7 ensembles de 5 000 projections issues des 7 objets statiques de taille $128 \times 128 \times 128$ présentés dans la partie A.4.2.

Les ensembles de projections bruitées sont obtenus par addition d'un bruit blanc gaussien de variance 64 fois supérieure à la variance empirique de chaque ensemble de projections. Les données réelles sont composées de 1 000 projections de la protéine TAF7 (complexe TAFII55), avec une résolution de 160×160 . Les 1 000 projections utilisées sont des projections moyennées sur des classes de projections dont la fonction de transfert de contraste a été corrigée. Des exemples de projections issues des différents ensembles sont donnés dans la figure 4.5.

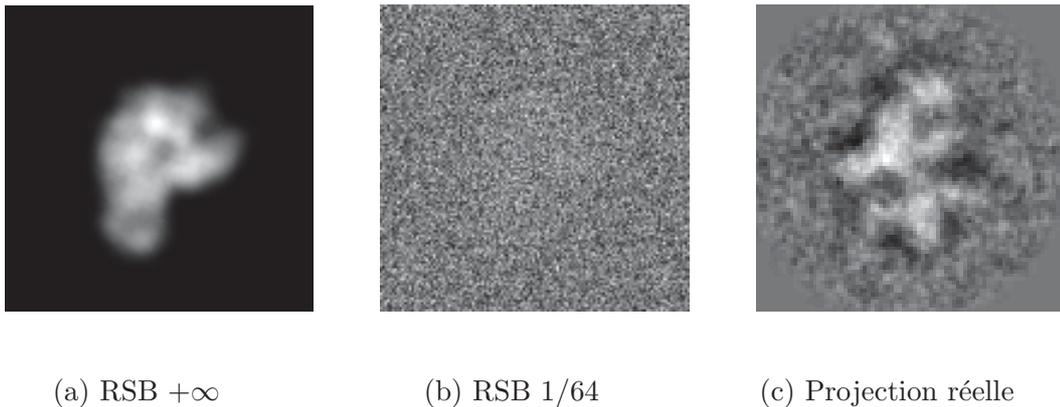


FIGURE 4.5 – Exemple d'images de projections. (a) projection synthétique, (b) réalisation bruitée de (a), (c) projection issue de l'ensemble moyenné TAF7.

L'algorithme de reconstruction est évalué sur les scores de corrélation entre les volumes reconstruits et les volumes initiaux :

$$C = \frac{\langle \rho | \hat{\rho} \rangle}{\|\rho\| \|\hat{\rho}\|} .$$

CHAPITRE 4. RECONSTRUCTION TOMOGRAPHIQUE BASÉ SUR UN MODÈLE PARAMÉTRIQUE

Les orientations estimées lors de la reconstruction sont évaluées par l'écart angulaire moyen sur la sphère donnée par l'équation (1.1).

Deux séries de reconstructions ont été effectuées. La première pour évaluer la capacité à reconstruire le volume avec précision à partir de données non-bruitées. Le nombre de gaussiennes utilisés pour cette reconstruction est $n_g = 115$. La seconde série de reconstructions a été effectuée sur des données bruitées avec un RSB de -18 dB dans le but d'évaluer la robustesse de la méthode au bruit. Afin d'augmenter la robustesse au bruit et de réduire les temps de calculs, 35 gaussiennes sont utilisées pour les reconstructions sur les données bruitées. Les paramètres d'apprentissage utilisés pour toutes les reconstructions sont $\lambda_X = 0,0003\mu$, $\lambda_\delta = 0,00005\mu$ et $\lambda_\omega = 0,1$.

objet	Corr.	écart	Corr.	écart
	Volume	angulaire (rad)	Volume	angulaire (rad)
	RSB $+\infty$		RSB 1/64	
S1	0,9966	0,0368 $\pm 0,1326$	0,9554	0,2700 $\pm 0,0458$
S2	0,9662	0,0106 $\pm 0,0065$	0,9014	0,0275 $\pm 0,0168$
S3	0,9762	0,0137 $\pm 0,0076$	0,9587	0,0200 $\pm 0,0115$
S4	0,9663	0,0139 $\pm 0,0087$	0,8182	0,5249 $\pm 0,9615$
S5	0,9820	0,0147 $\pm 0,0079$	0,9329	0,0500 $\pm 0,0345$
S6	0,9903	0,0122 $\pm 0,0064$	0,9413	0,0224 $\pm 0,0123$
S7	0,9966	0,0190 $\pm 0,0104$	0,9703	0,0334 $\pm 0,0241$

TABLEAU 4.1 – Évaluation des reconstructions sur des ensemble de projections synthétiques statiques.

Le tableau 4.1 montre que sur la première série de reconstructions, la méthode proposée a permis de reconstruire finement les volumes initiaux. En effet, les scores de corrélation obtenus sont supérieurs à 0,96, sachant qu'une corrélation de 1 correspond à un volume parfaitement reconstruit. De plus, les écarts angulaires sur les orientations estimées sont inférieurs à 0,02 radians (1,15 degrés), hormis pour le volume S1 où 13 orientations sur les 5 000 ont été estimées avec des erreurs supérieures à 1 radian dues à sa quasi-symétrie.

Le tableau 4.1 montre également la robustesse de la méthode au bruit. En effet, pour des RSB de 1/64 (-18 dB), les volumes reconstruits ont des scores de corrélation supérieur à 0,9, hormis pour le volume S4. Pour les volumes non-quasi-symétriques, les erreurs d'orientation sont inférieures à 0,05 radians, ce qui rend possible le post-traitement pour raffiner le volume.

Les volumes reconstruits ont été comparés aux volumes reconstruits par le logiciel cryo-SPARC v0.6.5 lors du stage de Master 1 de Ludovic Das Neves en mars-avril 2018. Les ensembles de projections non-bruitées ont générés des erreurs d'exécutions sous cryo-SPARC, dues à des divisions par zéro. Les codes sources du logiciel cryo-SPARC étant propriétaires, aucune modification n'a été effectuée, et seules les

données bruitées ont donc été utilisées pour la comparaison. La corrélation moyenne et l'écart angulaire moyen sont respectivement de 0,7881 et 0,7479 radians en comparaison à 0,9255 et 0,1355 radians pour notre reconstruction. Les reconstructions et les orientations estimées sont plus précises avec la méthode de reconstruction basée sur la somme de gaussiennes, elles permettent donc de réduire les coûts calculatoires des post-traitements qui en dépendent.

Les surfaces et une tranche d'un volumes initial, de deux volumes reconstruits avec le mélange de gaussiennes et d'un volume reconstruit avec cryo-SPARC sont données dans la figure 4.6.

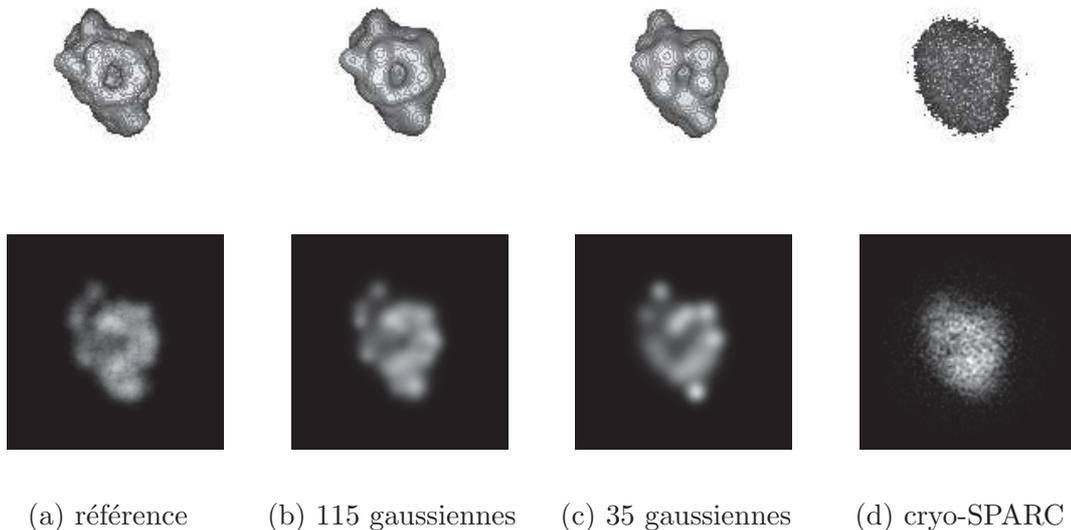


FIGURE 4.6 – Volumes (a) initial (b) reconstruit avec une somme de 115 gaussiennes sur un ensemble de 5 000 projections non-bruitées (c) reconstruit avec une somme de 35 gaussiennes sur un ensemble de 5 000 projections bruitées avec un RSB de 1/64 (d) reconstruit avec le logiciel cryo-SPARC v0.6.5, sur le même ensemble que (c). Chaque figure en haut représente une iso-surface du volume et chaque figure en bas représente une tranche centrale du volume.

L'évaluation est complétée par une reconstruction effectuée sur les données réelles. On observe sur la figure 4.7 que la reconstruction *ab initio* faite avec 35 gaussiennes à partir des projections réelles est visuellement similaire au volume de référence obtenue à partir d'une acquisition sous plusieurs inclinaisons successives (18). De plus, la corrélation entre les deux volumes est de 0,858. L'algorithme de reconstruction proposé permet donc de reconstruire des volumes à partir de projections réelles.

L'évaluation présentée ci-dessus est complétée dans la partie suivante par une évaluation des coûts calculatoires.



(a) Mélange de gaussiennes

(b) Volume de référence

FIGURE 4.7 – Comparaison du volume reconstruit avec notre méthode avec un volume de référence pour le jeu de données réelles.

4.3.2 Coût calculatoire

Dans cette partie, les coûts calculatoires sont estimés de manière théorique et les temps de calcul sont mesurés pour différentes implantations de la méthode proposée dans ce chapitre. L'impact du bruit sur les paramètres d'optimisation est également quantifié afin de déterminer les paramètres qui minimisent les coûts calculatoires sans réduire la précision du volume reconstruit.

4.3.2.1 Estimation théorique de la complexité algorithmique

La reconstruction tomographique proposée est séparable en deux algorithmes d'optimisation qui sont la recherche des paramètres du volume et la recherche des orientations. Les complexités sont donc estimées indépendamment.

Estimation des orientations L'estimation initiale des orientations nécessite un premier calcul des projections de référence où le volume reconstruit est projeté suivant un nombre défini d'orientations. Le nombre d'orientations de référence influence directement la complexité algorithmique. Il sera noté n_d . Pour la grille sur les orientations choisie dans la partie 4.2.3, le nombre d'orientations est $n_d = 3\ 888$. La complexité algorithmique du calcul des projections de référence est en $O(n_d n_g \mu^2)$. La comparaison avec les projections de l'ensemble Π est faite avec la distance euclidienne. La complexité algorithmique est donc en $O(n_d n_p \mu^2)$.

Les orientations sont ensuite affinées par un algorithme d'optimisation convexe dont la complexité algorithmique est en $O(n_c(n_g + n_p)\mu^2)$, où n_c est le nombre d'itérations de l'optimisation convexe. Sur les reconstructions effectuées, le nombre d'itérations, n_c , est inférieur à 1 000 pour une précision de 0,0026 rad.

Estimation des paramètres du volume Les paramètres du volume sont estimés par une descente de gradient stochastique. On note \tilde{n}_p le nombre de projections utilisées par itération du gradient, et n_i le nombre moyen d'itérations du gradient. Les formules du gradient, (4.5), (4.6) et (4.7) donnent une complexité algorithmique

de l'optimisation en $O(n_i \tilde{n}_p n_g \mu^2)$. Sur les reconstructions effectuées, le nombre d'itérations moyen, n_i , est inférieur à 100.

Les complexités algorithmiques estimées dans les paragraphes précédents donnent des comportements asymptotiques de la complexité réelle et ne prennent pas en compte les facteurs multiplicatifs. En effet, l'estimation du gradient et des projections sur des sous-images n'est pas pris en compte dans les calculs de complexité. Pour des reconstructions avec 35 gaussiennes sur des images de projection de dimension 128×128 , les largeurs de gaussiennes sont en moyenne de 5 pixels. On peut donc estimer une réduction du coût calculatoire par un facteur $128^2 / (5 \times 6)^2 \sim 13$ pour une estimation du gradient sur les sous-images décrites dans la partie 4.2.2.

Le calcul de la complexité calculatoire est complété dans la partie suivante par les temps de calcul mesurés pour différentes implantations de la méthode proposée.

4.3.2.2 Temps de calculs mesurés

La méthode de reconstruction tomographique proposée a été développée sous Matlab 2013[®]. Afin de réduire les temps de calculs l'algorithme a été implanté en C++ lors du stage de Master 1 de Cyrille Muller en juin-juillet 2018. Le programme de reconstruction a été testé sur l'ensemble de 1 000 projections réelles moyennées TAF7 redimensionnées en 64×64 pixels avec $n_g = 35$ gaussiennes. Le programme a été exécuté dans différentes conditions qui sont :

- 1 thread à 3,4 GHz ;
- 32 threads à 3,4 GHz ;
- 1 carte graphique Nvidia[®] GTX 1080.

Les temps d'exécutions obtenus pour ces différentes exécutions sont donnés dans le tableau 4.2

	Matlab 2013 [®]	C++	C++	C++, Cuda
	1 thread	1 thread	32 threads	GPU
temps d'exécution	9 heures	8 heures	50 minutes	11 minutes

TABLEAU 4.2 – Temps d'exécution de la méthode proposée dans différentes conditions d'exécution.

Les coûts calculatoires de la reconstruction par somme de gaussiennes dépendent du nombre de projections choisi à chaque pas du gradient stochastique et de la dimension des images de projection. La partie suivante propose de quantifier l'impact du bruit sur le calcul du gradient afin de choisir au mieux les paramètres pour la reconstruction.

4.3.2.3 Reconstruction en présence de bruit

Le calcul du gradient est sensible au bruit présent sur les images de projection utilisées pour la reconstruction. Cette partie permet de quantifier l'impact du bruit sur le calcul du gradient, et donc sur la précision de l'estimation des paramètres du volume, en fonction du Rapport Signal à Bruit (RSB) des projections de l'ensemble Π , de la dimension des projections et du nombre de projections utilisées pour le calcul du gradient.

L'impact du bruit sera quantifié par le RSB sur le gradient de la fonction de coût (RSB_g) donné par :

$$RSB_g(\Theta) = \frac{\left\| \text{grad}_{\Theta} \left(E(\Pi^0) \right) \right\|_2^2}{\sigma_g^2},$$

où Π^0 est l'ensemble des projections non-bruitées et σ_g^2 est la variance empirique du gradient de l'ensemble Π des projections bruitées.

Soit $k \in \llbracket 1, n_p \rrbracket$, un indice de projection, on note $\pi_k = \pi_k^0 + \eta_k$ la projection bruitée d'indice k avec $\pi_k^0 \in \Pi^0$ la projection non-bruitée d'indice k et η_k une réalisation d'un bruit blanc additif et gaussien de variance σ^2 .

On a donc :

$$\begin{aligned} RSB_g(\Theta) &= \frac{\left\| \sum_{k=1}^{n_p} \sum_{i=1}^{\mu} \sum_{j=1}^{\mu} (\pi_{k,i,j}^0 - \hat{\pi}_{k,i,j}) K_{k,i,j}(\Theta) \right\|_2^2}{\text{var} \left(\sum_{k=1}^{n_p} \sum_{i=1}^{\mu} \sum_{j=1}^{\mu} \eta_{k,i,j} \right)} \\ &= \frac{\left\| \sum_{k=1}^{n_p} \sum_{i=1}^{\mu} \sum_{j=1}^{\mu} (\pi_{k,i,j}^0 - \hat{\pi}_{k,i,j}) K_{k,i,j}(\Theta) \right\|_2^2}{n_p \mu^2 \sigma^2}, \end{aligned}$$

où $K_{k,i,j}(\Theta)$ est le gradient de la fonction de coût E pour le pixel (i, j) de la projection d'indice k . Cette grandeur dépend uniquement des paramètres Θ .

Le RSB sur le gradient est inversement proportionnel à σ^2 , donc proportionnel au RSB sur les projections.

La grandeur $\frac{1}{n_p} \sum_{k=1}^{n_p} \sum_{i=1}^{\mu} \sum_{j=1}^{\mu} (\pi_{k,i,j}^0 - \hat{\pi}_{k,i,j})$ converge vers l'erreur moyenne, e , entre les projections non-bruitées et les projections modélisées, pondérée par la loi de répartition des orientations.

D'où

$$\sum_{k=1}^{n_p} \sum_{i=1}^{\mu} \sum_{j=1}^{\mu} (\pi_{k,i,j}^0 - \hat{\pi}_{k,i,j}) = e \times n_p + o(n_p),$$

avec e une constante.

Rappelons que les projections π_k et $\hat{\pi}_k$ sont des discrétisations régulières de fonctions de classes C^∞ , \mathcal{P} et \hat{P} sur des intervalles $[-T, T]^2$ indépendants du nombre de pixels.

Or, $\frac{1}{\mu^2} \sum_{k=1}^{n_p} \sum_{i=1}^{\mu} \sum_{j=1}^{\mu} (\pi_{k,i,j}^0 - \hat{\pi}_{k,i,j})$ est une somme de Riemman pour les sommes sur les indices i et j .

On a donc :

$$\lim_{\mu \rightarrow \infty} \frac{1}{\mu^2} \sum_{k=1}^{n_p} \sum_{i=1}^{\mu} \sum_{j=1}^{\mu} (\pi_{k,i,j}^0 - \hat{\pi}_{k,i,j}) = \sum_{k=1}^{n_p} \int_{-T}^T \int_{-T}^T P_k(s, t) - \hat{P}_k(s, t) ds dt = K \quad .$$

avec K une constante.

D'où :

$$\sum_{k=1}^{n_p} \sum_{i=1}^{\mu} \sum_{j=1}^{\mu} (\pi_{k,i,j}^0 - \hat{\pi}_{k,i,j}) = K \times \mu^2 + o(\mu^2) \quad ,$$

Les équations (4.3.2.3, 4.3.2.3, 4.3.2.3) montrent que lorsque n_p et μ sont suffisamment élevés :

- le RSB du gradient croît proportionnellement avec le RSB des projections ;
- le RSB du gradient croît proportionnellement avec le nombre de projections ;
- le RSB du gradient croît proportionnellement avec le carré de la taille des projections.

Pour les objets synthétiques utilisés, ces résultats asymptotiques sont raisonnablement approchés pour $n_p > 500$ et $\mu > 64$.

La méthode de reconstruction tomographique *ab initio* présentée en début de chapitre est restreinte aux objets statiques. Une généralisation aux objets déformables est donc proposée dans la partie suivante.

4.4 Reconstruction tomographique d'objets déformables

4.4.1 Généralisation de la représentation

On suppose dans cette partie que les projections sont issues d'un objet continûment déformable dont la densité $\rho : \mathbb{R}^3 \times [0, 1] \mapsto \mathbb{R}$ est une fonction C^∞ à support compact. On suppose également que la charge électronique de l'objet est constante par rapport au niveau de déformation :

$$\int_{\mathbb{R}^3} \rho(x, t_1) dx = \int_{\mathbb{R}^3} \rho(x, t_2) dx \quad , \quad \forall (t_1, t_2) \in [0, 1]^2 \quad .$$

Les macro-molécules dont sont issues les données réelles sont constituées d'un ensemble d'éléments rigides en mouvement les uns par rapport aux autres. La représentation du volume par une somme de gaussiennes est donc généralisée en remplaçant les paramètres de position par des fonctions paramétriques continues $X_l : [0, 1] \mapsto \mathbb{R}^3$, $l \in \llbracket 1, n_g \rrbracket$. Chaque fonction, X_l , est une trajectoire dans \mathbb{R}^3 paramétrée par un nombre fini, n_l , de paramètres. Plusieurs fonctions paramétriques existent. Les fonctions polynomiales ont été utilisées pour leur simplicité, plus précisément les polynômes de Lagrange qui permettent de paramétrer la trajectoire par

des points appartenant à la trajectoire. Les n_l paramètres sont ainsi les positions des centres des gaussiennes pour des niveaux de déformation régulièrement espacés. Pour un niveau de déformation t donné, la position du centre de la gaussienne indexée par l est donnée par la combinaison linéaire :

$$X_l(t) = \sum_{h=1}^{n_l} X_{l,h} L_h^{(n_l)}(t) ,$$

où $\{X_{l,h} \in \mathbb{R}^3, h \in \llbracket 1, n_l \rrbracket\}$ est l'ensemble des paramètres de X_l et $L_h^{(n_l)}$ le polynôme de Lagrange de degré $n_l - 1$ associé au point $X_{l,h}$ défini par :

$$L_h^{(n_l)}(t) = \prod_{i=1, i \neq h}^{n_l} \frac{t - \frac{i-1}{n_l-1}}{\frac{h-1}{n_l-1} - \frac{i-1}{n_l-1}} .$$

Chaque paramètre $X_{l,h}$ correspond donc à la position de $X_l(t)$ pour le niveau de déformation $t = \frac{h-1}{n_l-1}$. Le volume déformable est ainsi représenté par un ensemble de gaussiennes dont les positions sont paramétrées par le niveau de déformation.

La représentation du volume déformable est utilisée dans la partie suivante pour la reconstruction tomographique *ab initio*.

4.4.2 Généralisation de la méthode de reconstruction

La reconstruction tomographique est effectuée de manière équivalente à la reconstruction tomographique d'objets statiques présentée en début de chapitre, en recherchant conjointement les paramètres de projection et les paramètres du volume qui maximisent la vraisemblance du volume reconstruit vis-à-vis de l'ensemble de projections Π . De la même manière, le problème de reconstruction est équivalent au problème d'optimisation de la fonction de coût E définie dans l'équation (4.4), en utilisant la représentation des objets déformables.

L'optimisation de la fonction de coût, E , par rapport aux paramètres du volume est effectuée par descente de gradient stochastique. Les formules du gradient sur l'intensité et la largeur des gaussiennes sont inchangées. Le gradient relatif aux nouveaux paramètre de position est donné de manière similaire au cas statique par :

$$\frac{\partial E}{\partial X_{l,h}} = 2 \sum_{i=1}^{\mu} \sum_{j=1}^{\mu} \left((\pi_{k,i,j} - \hat{P}_k(s,t)) \frac{\partial P_k(s,t)}{\partial X_{l,h}} \right) ,$$

avec,

$$\frac{\partial P_k(s,t)}{\partial X_{l,h}} = L_h^{(n_l)}(\hat{t}_k) \hat{\mathcal{R}}_k \times \begin{pmatrix} 0 \\ s_{l,k} - s \\ t_{l,k} - t \end{pmatrix} \frac{1}{\delta_l^2} \hat{P}_{l,k}(s,t) ,$$

où \hat{t}_k est le paramètre de déformation estimé de la projection π_k .

L'estimation des paramètres de projection est faite par une recherche initiale sur une grille régulière sur $\text{SO}(3) \times [0, 1]$ suivie d'un raffinement des paramètres avec une fonction d'optimisation convexe itérative.

4.4.3 Bilan et perspectives

Un programme de démonstration a été développé et est disponible en ligne¹. La méthode de reconstruction tomographique d'objets déformables permet de reconstruire des objets déformables et d'estimer les niveaux de déformation de chacune des projections. Néanmoins, la méthode n'a permis de reconstruire que 2 objets sur les 7 objets déformables. Des régularisations supplémentaires sont donc nécessaires pour la reconstruction tomographique.

4.4.3.1 Résultats préliminaires

Le programme de reconstruction a été utilisé pour reconstruire avec 50 gaussiennes l'objet D3 à partir d'un sous-ensemble de 500 projections issues du jeu de données de projections déformables présenté dans la partie A.4.1. Le nombre de points utilisés pour paramétrer la trajectoire de chacune des gaussiennes est $n_l = 2$. Les paramètres d'apprentissage utilisés pour toutes les reconstructions sont $\lambda_X = 0,0003\mu$, $\lambda_\delta = 0,00005\mu$, et $\lambda_\omega = 0.1$.

L'objet reconstruit est illustré, pour 5 niveaux de déformation, dans la figure 4.8. La courbe des niveaux de déformation estimés en fonction des niveaux de déformation réels est donnée dans la figure 4.9.

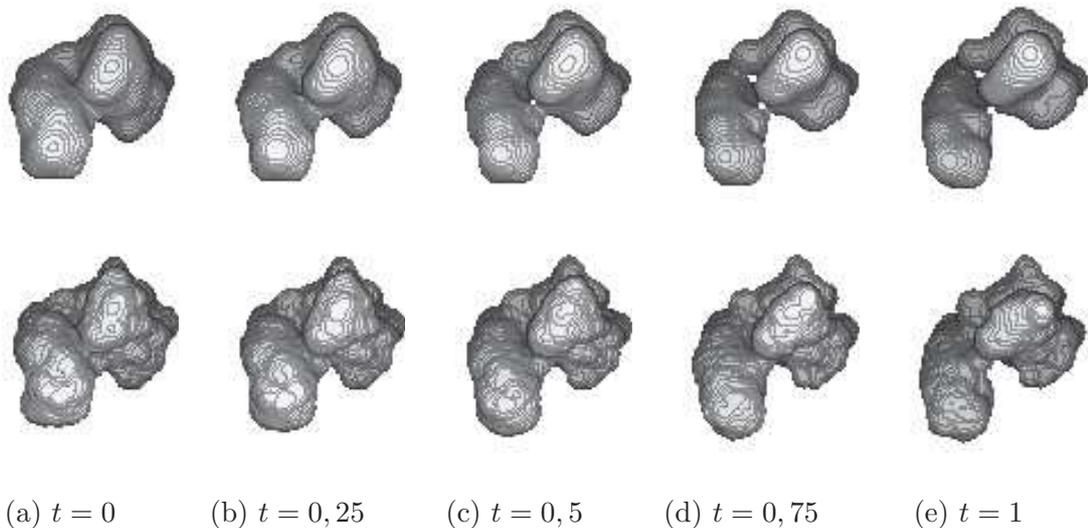


FIGURE 4.8 – Comparaison du volume reconstruit, (ligne haute) avec notre méthode, (ligne basse) avec un volume de référence D3. Chaque colonne correspond à un niveau de déformation.

On observe sur les figures 4.8 et 4.9 que l'algorithme permet d'estimer les niveaux de déformation et que les conformations correspondantes sont visuellement cohérentes avec le volume de référence. L'erreur moyenne d'estimation des niveaux de déformation sur les 500 projections utilisées pour la reconstruction est de 13,5%

1. <https://git.unistra.fr/y.michels/DynamicComputerizedTomography>

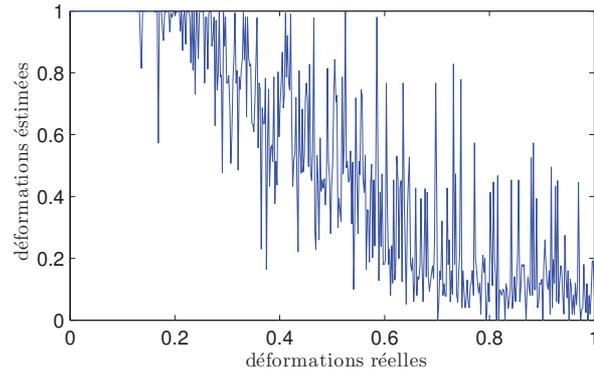


FIGURE 4.9 – Niveaux de déformation estimés en fonction des niveaux de déformation réels pour l’objet D3.

de l’amplitude des déformations. On observe, dans la figure 4.10 que les trajec-

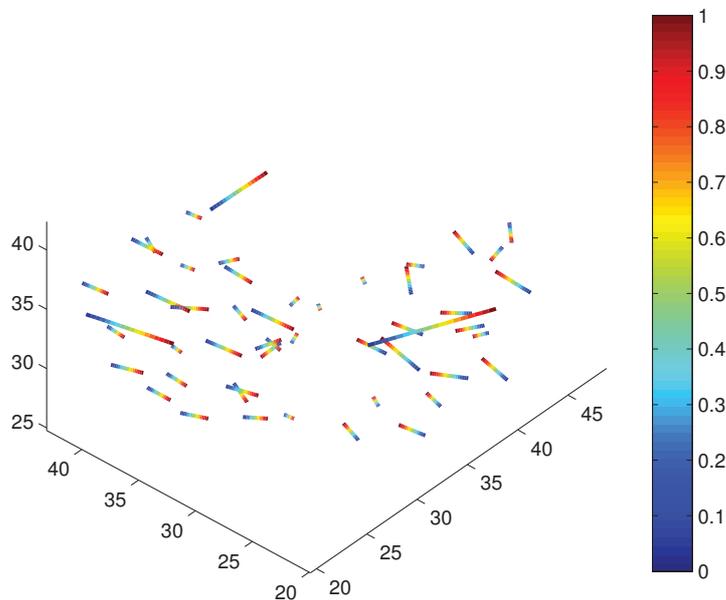


FIGURE 4.10 – Trajectoires des gaussiennes pour une paramétrisation affine des trajec- toires. L’échelle de couleur correspond au niveau de déformation.

toires des gaussiennes voisines ont des directions similaires. Hormis 2 gaussiennes dont les directions sont en contradiction avec leurs gaussiennes voisines. Ces 2 trajectoires aberrantes sont dues à la convergence des paramètres du volume dans un optimum local. L’ensemble des trajectoires peut être interprété comme le champ de déformation de l’objet déformable.

La reconstruction tomographique *ab initio* n’a néanmoins pas été concluante pour 5 des 7 objets déformables synthétiques.

4.4.3.2 Régularisation

Pour plusieurs reconstructions tomographiques d’objets déformables effectuées, l’optimisation converge dans des optimums locaux qui ne permettent pas d’estimer

les niveaux de déformation des projections. Il est donc nécessaire d'introduire des régularisations ou des contraintes lors de l'estimation des paramètres.

Contraintes sur les orientations Par construction, la représentation des déformations de l'objet reconstruit n'interdit pas que la déformation soit sous forme d'une transformation rigide de l'objet. Or, le problème de reconstruction tomographique est invariant par transformation rigide. Les déformations de l'objet doivent donc nécessairement être non-rigides. Un exemple de reconstruction pour laquelle la transformation modélisée est une rotation est donné dans la figure 4.11. Cette reconstruction a été effectuée dans les mêmes conditions que la reconstruction précédente, sur le même ensemble de projections. Les trajectoires des gaussiennes doivent

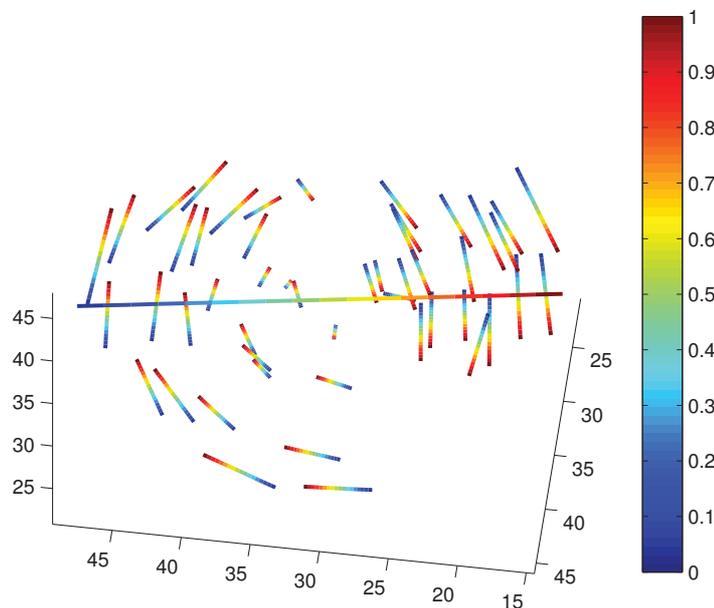


FIGURE 4.11 – Trajectoires des gaussiennes pour une paramétrisation affine des trajectoires. La déformation estimée correspond à une rotation de l'objet. L'échelle de couleur correspond au niveau de déformation.

donc être contraintes pour assurer une translation moyenne et une rotation moyenne nulles afin de ne pas modéliser les transformations rigides par les déformations.

Régularisation sur le paramètre de déformation La méthode d'optimisation proposée dans ce chapitre n'assure pas que l'ensemble des conformations, pour un volume déformable reconstruit, correspond à l'ensemble des conformations de l'objet réel. Les situations suivantes peuvent se produire pour l'ensemble des conformations reconstruites :

- les conformations de l'objet reconstruit correspondent aux conformations réelles ;
- l'ensemble des conformations de l'objet reconstruit correspondent à un sous-ensemble des conformations réelles ;

- l'ensemble des conformations de l'objet reconstruit contient les conformations réelles mais aussi des artefacts.

Les paramètres estimés en fonction des paramètres réels sont donnés dans la figure 4.12 pour les trois cas de figure rencontrés, décrits ci-dessous.

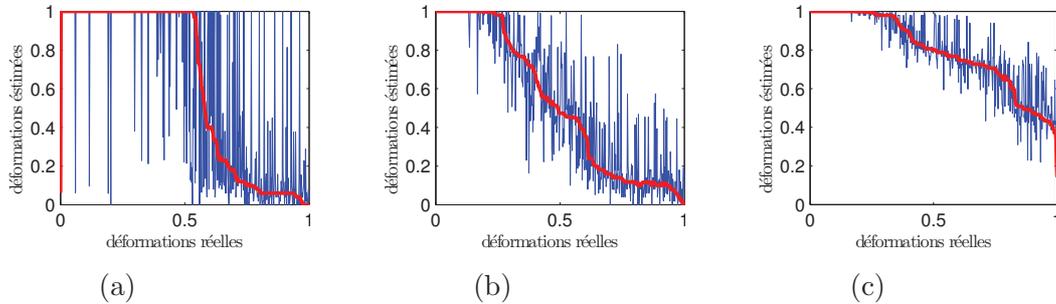


FIGURE 4.12 – Niveaux de déformation estimés en fonction des niveaux de déformation réels. Les courbes épaisses rouges sont calculées avec un filtre médian sur 75 niveaux de déformation appliqué à la courbe d'estimation bleue. Les trois reconstructions ont été effectuées sur l'objet D3, (a) l'ensemble des conformations estimées est inclus dans les conformations réelles, (b) l'ensemble des conformations estimées correspond aux conformations réelles, (c) l'ensemble des conformations réelles est inclus dans les conformations estimées.

On observe sur la figure 4.12(a) que les conformations représentées par le volume reconstruit correspondent aux niveaux de déformation compris entre 0,5 et 0,75. En effet, les conformations de l'objet de référence correspondant aux niveaux de déformation compris entre 0 et 0,5 sont toutes représentées par le niveau de déformation estimé 1. De même pour les conformations de l'objet de référence correspondant aux niveaux de déformation compris entre 0,75 et 1, qui sont représentées par le niveau de déformation estimé 0,05. On observe le phénomène inverse sur la figure 4.12(c), où toutes des conformations de l'objet de référence sont représentées par les conformations de l'objet reconstruit correspondant aux niveaux de déformation estimés compris entre 0,4 et 1. Les conformations de l'objet reconstruit correspondantes à des niveaux de déformation estimés entre 0 et 0,4 ne correspondent à aucune conformation de l'objet de référence. La conformation du volume reconstruit correspondant au niveau de déformation estimé 1 est illustré dans la figure 4.13. On observe des différences notables entre les conformations les plus similaires entre l'objet reconstruit et l'objet de référence. La figure 4.12(b) donne un exemple d'une reconstruction où l'ensemble des conformations du volume déformable reconstruit correspond à l'ensemble des conformations de l'objet de référence.

Il est donc nécessaire d'introduire des régularisations sur les déformations de l'objet reconstruit afin de représenter l'ensemble des conformations de l'objet d'origine tout en utilisant l'ensemble des niveaux de déformations.



FIGURE 4.13 – Comparaison entre le volume reconstruit correspondant au niveau de déformation 0 sur la figure 4.12(c) et le volume de référence D3 pour le niveau de déformation 1. Les niveaux de déformation estimés sur la figure 4.12(c) correspondent aux niveaux réels à la relation $t \sim 1 - t$ près, car la pente moyenne de la courbe est négative.

4.5 Conclusion

Une nouvelle représentation de la densité des volumes, potentiellement déformables a été proposée dans ce chapitre. La représentation proposée est une représentation de la densité par une somme de gaussiennes sphériques. Cette représentation réduit le nombre de paramètres de plusieurs ordres de grandeur par rapport au nombre de voxels du volume utilisé dans les méthodes de reconstruction tomographique existantes. De plus, la représentation du volume par une somme de gaussiennes permet de calculer analytiquement les projections à partir des paramètres sans construction d’un volume discret, ce qui réduit la complexité algorithmique des opérations de projection.

Une nouvelle méthode de reconstruction tomographique *ab initio* basée sur cette représentation du volume a été proposée afin de réduire la complexité algorithmique de la reconstruction. Cette méthode de reconstruction a été évaluée sur des ensembles de projections issus d’objets statiques synthétiques et réels avec différents niveaux de bruit. La méthode de reconstruction est robuste au bruit dans le sens où il a été possible de reconstruire des objets statiques à partir de projections bruitées avec des rapports signal à bruit de -18 dB.

La représentation ainsi que l’algorithme de reconstruction tomographique ont été généralisés aux objets déformables. Une reconstruction effectuée sur un objet déformable synthétique montre la faisabilité de la méthode. Les limites actuelles de la méthode de reconstruction tomographique d’objets déformables proposée ont été détaillées afin d’engager des travaux futurs pour la rendre applicable sur des données hétérogènes réelles.

Bibliographie

- [1] D. Elmlund and H. Elmlund, “SIMPLE : Software for ab initio reconstruction of heterogeneous single-particles,” *J. Struct. Biol.*, vol. 180, no. 3, pp. 420–427,

2012. 109

- [2] S. H. W. Scheres, “RELION : Implementation of a Bayesian approach to cryo-EM structure determination,” *J. Struct. Biol.*, vol. 180, no. 3, pp. 519–530, 2012. 109, 111
- [3] A. Punjani, J. L. Rubinstein, D. J. Fleet, and M. A. Brubaker, “cryoSPARC : algorithms for rapid unsupervised cryo-EM structure determination,” *Nat. Methods*, vol. 14, no. 3, pp. 290–296, 2017. 109
- [4] M. Van Heel, “Angular reconstitution : A posteriori assignment of projection directions for 3D reconstruction,” *Ultramicroscopy*, vol. 21, no. 2, pp. 111–123, 1987. 109
- [5] F. Natterer, “The Mathematics of Computerized Tomography,” in *Math. Comput. Tomogr.* (C. i. A. Mathematics, ed.), vol. 32, pp. 1–284, Society for Industrial and Applied Mathematics, 2002. 109
- [6] J. Frank, *Three-Dimensional Electron Microscopy of Macromolecular Assemblies : Visualization of Biological Molecules in Their Native State*. Oxford University Press, 2006. 109
- [7] J. Frank and A. Ourmazd, “Continuous changes in structure mapped by manifold embedding of single-particle data in cryo-EM,” *Methods*, vol. 100, pp. 61–67, 2016. 109
- [8] D. Kimanius, B. O. Forsberg, S. H. Scheres, and E. Lindahl, “Accelerated cryo-EM structure determination with parallelisation using GPUS in RELION-2,” *Elife*, vol. 5, pp. 1–21, 2016. 109
- [9] M. Khoshouei, M. Radjainia, W. Baumeister, and R. Danev, “Cryo-EM structure of haemoglobin at 3.2 Å determined with the Volta phase plate,” *Nat. Commun.*, vol. 8, pp. 1–6, 2017. 109
- [10] J. Vonck and D. J. Mills, “Advances in high-resolution cryo-EM of oligomeric enzymes,” *Curr. Opin. Struct. Biol.*, vol. 46, pp. 48–54, 2017. 109
- [11] B. Ben Cheikh, É. Baudrier, and G. Frey, “Joint Direction And Volume Tomographical Ab Initio Reconstruction For Electron Microscopy,” in *Int. Symp. Biomed. Imaging*, pp. 1040–1043, 2015. 109, 111
- [12] H. Wendland, *Scattered data approximation*. Cambridge University Press, 2005. 110
- [13] R. R. Lederman and A. Singer, “Continuously heterogeneous hyper-objects in cryo-EM and 3-D movies of many temporal dimensions,” *arXiv*, pp. 1–33, 2017. 111

- [14] S. Kirkpatrick, C. Gelatt, and M. Vecchi, "Optimization by Simulated," *Science*, vol. 220, no. 4598, pp. 671–680, 1983. 112
- [15] V. Gabrel, C. Murat, and T. Aurélie, "Recent advances in robust optimization : an overview theory of robust optimization," *Eur. J. Oper. Res.*, vol. 235, pp. 471–483, 2014. 112
- [16] J. Kiefer and J. Wolfowitz, "Stochastic Estimation of the Maximum of a Regression Function," *Ann. Math. Stat.*, vol. 23, no. 3, pp. 462–466, 1952.
- [17] L. Bottou, F. E. Curtis, and J. Nocedal, "Optimization Methods for Large-Scale Machine Learning," *Soc. Ind. Appl. Math.*, vol. 60, no. 2, pp. 223–311, 2017. 112, 113
- [18] A. E. Leschziner and E. Nogales, "The orthogonal tilt reconstruction method : An approach to generating single-class volumes with no missing cone for ab initio reconstruction of asymmetric particles," *J. Struct. Biol.*, vol. 153, no. 3, pp. 284–299, 2006. 121

Conclusion générale

Bilan

Les outils de reconstruction tomographique *ab initio* actuels sont limités par l'hétérogénéité des données issues de la cryo-microscopie électronique à particules isolées (CMEPI). Les travaux de cette thèse ont donc été consacrés à l'étude de projections issues d'objets continûment déformables. Ces travaux ont permis d'explorer de nouvelles approches d'estimation des paramètres de projection et de reconstruction tomographique *ab initio*. Cette étude est constituée de trois pistes détaillées ci-dessous.

L'utilisation de l'apprentissage de variété a été étudiée pour l'estimation des orientations et des niveaux de déformation. L'apprentissage de variété permet de réduire la dimension des projections discrètes afin de les représenter dans un espace où les paramètres de projection sont naturellement estimables. Une étude comparative des méthodes d'apprentissage de variété a été effectuée, montrant que les approches basées sur la conservation des distances géodésiques sont les plus adaptées pour l'estimation des paramètres de projection. Une méthode d'estimation des paramètres de projection sans information *a priori* sur le volume a ensuite été développée. Cette méthode permet d'estimer successivement les orientations sur des représentations de l'ensemble des projections et les niveaux de déformation sur des représentations de sous-ensembles de projections. Néanmoins, les méthodes d'apprentissage de variété basées sur les graphes sont sensibles au bruit. En effet, en présence de bruit, des arêtes erronées, appelées courts-circuits peuvent apparaître dans le graphe de voisinage dégradant fortement la qualité de la réduction de dimension et donc de l'estimation des paramètres de projection.

Afin d'augmenter la robustesse au bruit des méthodes d'apprentissage de variété, le débruitage de graphe a été étudié. Ces travaux ont permis de formaliser la notion de court-circuit, de généraliser la distance géodésique à l'espace ambiant des données et de définir la notion de largeur critique qui permet de déterminer les limites théoriques sur la variance du bruit en fonction de la variété sous-jacente aux données. Une nouvelle méthode de détection des courts-circuits dans les graphes de voisinage a été développée. Cette méthode repose sur la construction d'un graphe squelette dans les zones de haute densité qui permet de construire une nouvelle distance uti-

lisée pour la détection des courts-circuits. L'évaluation de cette méthode sur des variétés synthétiques et sur des variétés réelles a montré sa capacité à détecter les courts-circuits avec des taux de faux positifs nettement inférieurs à ceux des méthodes existantes pour des taux de détection similaires ou meilleurs, avec des temps de calcul plus faibles. La méthode proposée, comme toutes les méthodes basées sur les graphes de voisinage sans *a priori* sur les données est limitée théoriquement par le bruit appliqué aux données.

Une nouvelle méthode de reconstruction tomographique a été proposée. Cette méthode repose sur un modèle paramétrique de l'objet, où la densité de l'objet est représentée par une somme de gaussiennes. La somme de gaussiennes rend possible le calcul analytique des projections en fonction des paramètres de l'objet, ce qui réduit le coût calculatoire. La reconstruction est exprimée sous la forme d'un problème d'optimisation d'une fonction de coût. La réduction du nombre de paramètres utilisés pour modéliser l'objet, de plusieurs millions de voxels à quelques centaines, améliore la robustesse au bruit tout en réduisant le coût calculatoire. L'optimisation des paramètres est effectuée conjointement. Les paramètres de l'objet sont estimés par une descente de gradient stochastique sur l'ensemble des projections et les paramètres de projection sont estimés indépendamment pour chaque image de projection. La méthode de reconstruction *ab initio* est suffisamment parallélisable pour être implantée sur carte graphique. L'évaluation de la méthode de reconstruction proposée, sur des ensembles de projections synthétiques et réels acquis par l'IGBMC, montre sa capacité à reconstruire des volumes 3D à partir d'ensembles de projections pour des rapports signal à bruit allant jusqu'à -18dB . La méthode de reconstruction tomographique a également été généralisée aux objets déformables. Un exemple montre la faisabilité de la méthode dans ce cas.

Perspectives

Plusieurs points, regroupés en recherches à court, moyen et long terme, restent encore à explorer afin d'améliorer ces travaux.

Ajout d'étapes élémentaires Les méthodes développées au cours de ces travaux ne prennent pas en compte les translations. Or les projections provenant de données réelles ne sont pas strictement centrées. Ces translations dégradent la qualité des résultats des différentes méthodes. Les translations peuvent être estimées dans le calcul de la distance recalée pour les méthodes d'estimation des paramètres de projection. Pour la méthode de reconstruction tomographique *ab initio*, la translation peut être estimée conjointement avec l'estimation des orientations.

Le bruit sur les acquisitions en CMEPI dégrade les performances des algorithmes de détection des particules isolées utilisées pour former l'ensemble des projections.

Certaines images de projection sont de mauvaise qualité. Il serait intéressant de les détecter automatiquement pendant la reconstruction *ab initio* afin de les retirer des données utilisées.

D'après les estimations sur les niveaux de bruit, il serait possible d'appliquer la méthode DGD puis d'estimer les paramètres de projection à partir d'un ensemble de projections réelles débruitées par des approches basées sur l'analyse en composantes principales. Cependant, le graphe utilisé pour l'estimation des paramètres de projection est construit avec la distance recalée (qui rend le problème invariant par rotation, et éventuellement par translation) alors que la méthode DGD est basée sur la distance euclidienne. La méthode DGD doit donc être généralisée avec la distance recalée afin d'avoir une chaîne de traitement complète contenant un débruitage sur l'ensemble des projections, le débruitage de graphe et l'estimation des paramètres de projection.

Modification des algorithmes existants La méthode de reconstruction tomographique pour les objets déformables reste limitée par plusieurs points détaillés à la fin du chapitre 4. Des régularisations pour la reconstruction tomographique d'objets déformables doivent être développées et implantées afin d'interdire les transformations rigides et d'utiliser au mieux l'ensemble des déformations. Ce travail permettra d'évaluer la méthode sur des données réelles, provenant notamment du complexe SAGA étudié par l'équipe de Patrick Schultz à l'IGBMC.

La complexité algorithmique des méthodes de reconstruction tomographique est un point limitant de la cryo-microscopie électronique à particules isolées. Des approches multi-échelles peuvent être utilisées afin de réduire la complexité de la reconstruction. En effet, lors de l'estimation du volume, les détails (hautes fréquences spatiales) apparaissent au fil des itérations, la résolution des images de projections peut donc être croissante avec les itérations.

Développement d'outils théoriques complémentaires La méthode d'estimation des orientations et des niveaux de déformation proposée repose sur une méthode d'apprentissage de variété basée sur la conservation des distances géodésiques. Or, les distances géodésiques sont estimées à partir des distances euclidiennes qui ne sont pas adaptées à la tomographie. La distance angulaire EDAM proposée dans (1) a été testée pour la réduction de dimension. Cependant, le calcul de cette distance nécessite que l'objet soit statique, il n'a donc pas été possible d'estimer les paramètres de projection. Une étude à plus long terme permettrait de développer une généralisation de la distance EDAM pour les objets déformables afin de l'utiliser

pour la méthode d'estimation des paramètres de projection développée dans cette thèse.

Les méthodes d'estimation des paramètres et de reconstruction tomographique d'objets déformables traitent uniquement des déformations ayant un degré de liberté. Or, certaines macro-molécules contiennent plusieurs mouvements indépendants d'amplitudes similaires. L'estimation des paramètres de projection peut donc être généralisée à des déformations plus complexes. Une étude supplémentaire permettrait de comprendre, de modéliser et de prendre en compte les différents types de déformation existants, comportant plusieurs degrés de libertés et des conformations préférentielles. La compréhension et la modélisation des déformations permettrait également d'adapter la représentation des objets déformables et d'ajouter des *a priori* sous forme de contraintes pour la reconstruction tomographique.

Bibliographie

- [1] M. S. Phan, É. Baudrier, L. Mazo, and M. Tajine, "Estimation of Angular Difference Between Tomographic Projections Taken at Unknown Directions in 3D," *Int. Conf. Image Process.*, 2015. 137

Annexe A

Génération des données simulées

Des modèles de projections tomographiques ont été développés dans le cadre de cette thèse afin de maîtriser la complexité des données. Les données tomographiques issues de la cryo-MET sont un ensemble de n_p projections. Chaque projection est une image carrée en niveau de gris. Dans l'ensemble des travaux de thèse, la quantification des projections est négligée.

Les études menées dans cette thèse se sont limitées au cas où $n = 2$, qui correspond à un cas simplifié de la tomographie et $n = 3$ qui modélise le cas réel. Les modèles sont donc développés pour ces deux dimensions, mais sont généralisables pour des dimensions supérieures.

Les volumes simulés sont modélisés par une somme de fonctions paramétriques sphériques dépendantes d'un paramètre de position et du paramètre de déformation $t \in \mathcal{T}$. Pour des raisons de simplicité, l'ensemble des paramètres de déformation sera limité à $\mathcal{T} = [0, 1]$. Afin de rendre les modélisations des structures fidèles aux données réelles, les fonctions paramétriques sont définies à partir de fichiers provenant de la banque de donnée sur les protéines, Protein Data Bank (PDB).

A.1 La banque de donnée sur les protéines

La banque de donnée sur les protéines est une base de donnée publique répertoriant à l'échelle internationale des informations structurales sur les macro-molécules issues du vivant (1). Les données sont majoritairement obtenues à partir de la cristallographie à rayons X, de la spectroscopie à Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) et de la cryo-MET.

Les données sont accessibles sous le format PDB, qui décrit la structure de la protéine. Ce format donne la liste des atomes qui constituent la protéine, leurs positions dans l'espace ainsi que leur interactions et leurs appartenances à différentes sous-structures de la protéine.

Dans le cas de protéines continûment déformables, les données PDB contiennent une suite ordonnée finie de positions pour l'ensemble des atomes. Les niveaux de déformation peuvent être indexés par un entier naturel compris entre 1 et le nombre de déformations stocké, n_d . Cette suite peut être interprétée par une suite temporelle d'états permettant de passer d'un niveau de déformation extrême indexé par 1 au niveau de déformation indexé par n_d .

Les protéines utilisées dans cette thèse contiennent entre 1 000 et 1 0000 atomes. Pour des raisons calculatoires, les atomes sont regroupés pour ne modéliser que les acides aminés. Le centre de chaque acide aminé est calculé en prenant le barycentre non-pondéré des atomes qui le constituent. Les centres des acides aminés sont ensuite utilisés pour fixer les positions des fonctions paramétriques.

A.2 Calcul des centres des fonction paramétriques

On note $\dot{X}_j^{aa}(i)$ la position, dans \mathbb{R}^3 de l'acide aminé d'indice j pour le niveau de déformation d'indice i . L'hypothèse de déformation continue impose la connaissance des états intermédiaires à ceux présents dans le fichier PDB. La déformation continue est calculée par interpolation linéaire des états intermédiaires. Par soucis d'uniformité, l'état de déformation est paramétré par $t \in [0, 1]$, où 0 et 1 correspondent aux états extrêmes de la protéine. La position de l'acide aminé j en fonction du paramètre de déformation, t est donné par :

$$\begin{aligned} X_j^{aa}(t) &= (1 - \delta) \left(\dot{X}_j^{aa}(\lfloor t(n_d - 1) + 1 \rfloor) \right) + (\delta) \left(\dot{X}_j^{aa}(\lfloor t(n_d - 1) + 2 \rfloor) \right) & \text{si } t < 1 \\ &= \dot{X}_j^{aa}(n_d) & \text{si } t = 1 \end{aligned}$$

avec $\lfloor \cdot \rfloor$ la partie entière et $\delta = t(n_d - 1) - \lfloor t(n_d - 1) \rfloor$.

A.3 Calcul du volume

La densité du volume est donnée par la somme des densités des n_d acides aminés centrés sur les centres $X_j^{aa}(t)$.

$$\rho(x, t) = \sum_{j=1}^{n_{aa}} \rho^{aa}(x - X_j^{aa}(t)) ,$$

avec $\rho^{aa} : \mathbb{R}^3 \mapsto \mathbb{R}$ la densité moyenne d'un acide aminé. La densité est une fonction continue, bornée, à support compact.

La fonction $\rho^{aa}(x) = \exp\left(1 - \frac{1}{1 - \|x\|^2/d_{aa}^2}\right)$ respecte ces propriétés, elle a donc été choisie pour construire le volume. La valeur d_{aa} correspond au rayon des acides aminés et a été fixée pour les simulations à $\mu/16$. Une représentation d'un volume 3D est donné dans la figure A.1.

Le volume discret est obtenu par échantillonnage régulier de ρ sur une grille de taille μ^n .

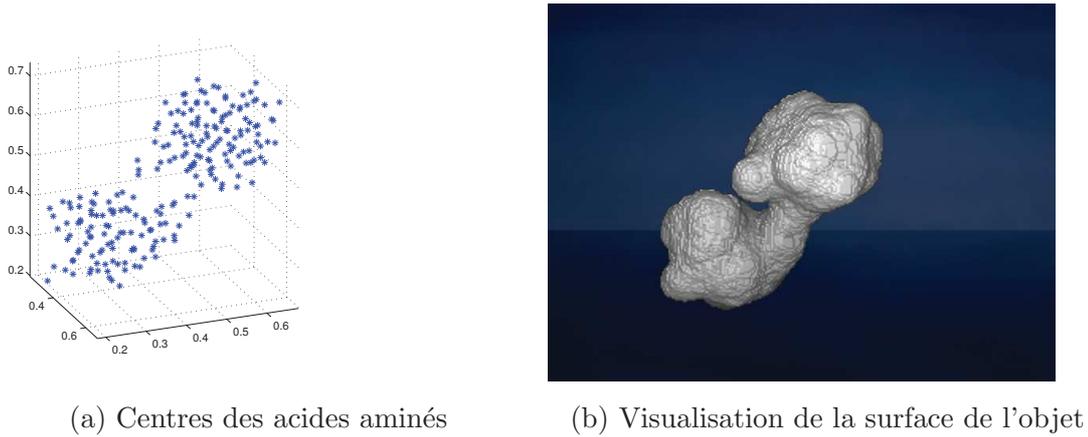


FIGURE A.1 – Modèle 3D d'une protéine pour un niveau de déformation fixé.

A.4 Génération des projections

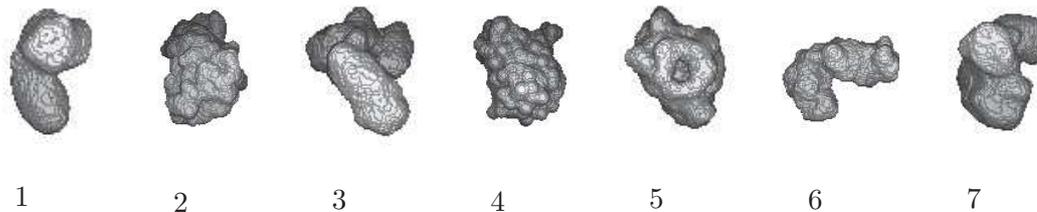
La génération des projections sous une orientation donnée est faite en appliquant la rotation inverse au volume discret puis en sommant les densités suivant la première dimension. Le calcul de la rotation est fait par interpolation tri-linéaire des densités des voxels.

Chaque jeu de données est composé de n_p projections dont les orientations et les niveaux de déformations sont réparties suivant les lois souhaitées sur $SO(3)$ et $\mathcal{T} = [0, 1]$.

Différents ensembles de projections ont été générés pour le développement et l'évaluation des méthodes d'estimation des paramètres de projection et de reconstruction tomographique proposés lors de ces travaux. Ces ensembles de projections proviennent de 7 fichiers PDB d'objets déformables. Un exemple d'objet déformable issu d'un des fichiers PDB est donné dans la figure A.2. Les états intermédiaires des

FIGURE A.2 – Surface d'un objet volumique déformable. Les 5 niveaux de déformation présentés sont $t \in \{0, 0.25, 0.5, 0.75, 1\}$.

7 objets sont donnés dans la figure A.3. Les trois jeux de données principaux sont décrits dans les sections suivantes.

FIGURE A.3 – 7 objets synthétiques pris pour les niveaux de déformation $t = 0.5$.

A.4.1 Projections d’objets déformables

Un jeux de 7 ensembles de projections d’objets volumiques déformables a été généré en tirant, pour chaque ensemble de projection, 2 0000 paramètres de projections uniformément répartis sur $SO(3) \times [0, 1]$. Les 2 0000 projections correspondantes sont générées avec des tailles de 64×64 pixels. Les 7 objets déformables correspondants sont respectivement notés D1 à D7, et sont illustrés, pour le niveau de déformation $t = 0.5$ dans la figure A.3. La génération des données issues d’objets volumique étant coûteuse en temps de calcul, les ensembles de projections ont été générés une unique fois en absence de bruit et sont disponibles en ligne¹.

A.4.2 Projections d’objets statiques

Un jeux de 7 ensembles de projections d’objets volumiques statiques a été généré en tirant, pour chaque ensemble de projection, 5 000 paramètres de projections uniformément répartis sur $SO(3)$. Les objets statiques sont générés en prenant uniquement le niveau de déformation $t = 0.5$ de chacun des 7 objets déformables. Les 5 000 projections correspondantes sont générées avec des tailles de 128×128 pixels. Les 7 objets statiques correspondants sont respectivement notés S1 à S7, et sont illustrés dans la figure A.3. La génération des données issues d’objets volumique étant coûteuse en temps de calcul, les ensembles de projections ont été générés une unique fois en absence de bruit et sont disponibles en ligne².

Bibliographie

[1] RCSB, “Protein Data Bank , [https ://www.rcsb.org](https://www.rcsb.org),” 2017. I

1. [https ://seafle.unistra.fr/d/ba4d950c8f/?p=/3D_def_dim64&mode=list](https://seafle.unistra.fr/d/ba4d950c8f/?p=/3D_def_dim64&mode=list)

2. [https ://seafle.unistra.fr/d/ba4d950c8f/?p=/3D_static_dim128&mode=list](https://seafle.unistra.fr/d/ba4d950c8f/?p=/3D_static_dim128&mode=list)

Annexe B

État de l'art sur l'apprentissage de variété

Les problèmes rencontrés en traitement du signal et des images consistent à extraire des informations synthétiques pour une application donnée à partir de vecteurs définis dans des espaces de grande dimension, pouvant aller de quelques dizaines à plusieurs milliers de dimensions. Dans le cas des images, la dimension est égale au nombre de pixels formant une image. La synthèse de l'information contenue dans les données est envisageable uniquement sous l'hypothèse que les données appartiennent à un sous-ensemble de l'espace ambiant. De plus, de nombreux problèmes dépendent d'un nombre réduit de paramètres (souvent inférieur à la dizaine). L'apprentissage de variété, également appelée réduction de dimension non-linéaire consiste à représenter les données dans un espace de plus faible dimension que l'espace ambiant tout en conservant la topologie de la variété sous-jacente. Cette réduction de dimension ayant pour objectif de réduire la complexité de l'ensemble des données sans perdre l'information utile au problème en question.

On note m la dimension de l'espace dans lequel les données sont définies, et d la dimension intrinsèque des données. La dimension intrinsèque dépend de la modélisation des données (si les données sont modélisées par un modèle paramétrique dépendant de d paramètres indépendants, on supposera que la dimension intrinsèque des données est d).

Soit $\Pi \subset \mathbb{R}^m$, un ensemble fini de n_p points. L'objectif de la réduction de dimension est de déterminer une application $\gamma : \mathcal{E} \mapsto \mathbb{R}^d$ optimale pour un critère fixé. Cette fonction sera appelée fonction de réduction. L'ensemble \mathcal{E} choisis est généralement $\mathcal{E} = \mathbb{R}^m$ ou $\mathcal{E} = \Pi$.

Le problème de réduction de dimension est un problème mal posé dans le sens où réduire la dimension implique nécessairement une perte d'information. Différentes approches, pour différents critères ont donc été proposés dans la littérature. Le choix des critères dépend des hypothèses sur les données et de l'information pertinente pour le problème posé.

Trois grandes hypothèses ont été étudiées dans la littérature, elles sont :

- L'hypothèse de gaussianité, où les points suivent une loi normale multivariée.
- L'hypothèse de clustering, où les points sont tirés suivant différentes lois.
- L'hypothèse de variété, où les points appartiennent à une variété riemannienne.

Les méthodes de réduction de dimension peuvent être classées en deux grandes familles : les méthodes paramétriques et les méthodes basées sur les voisinages. Les méthodes les plus utilisées dans la littérature sont détaillées dans les parties suivantes.

B.0.3 Méthodes paramétriques

Dans le cas des méthodes de réduction de dimension paramétriques, la fonction de réduction γ est une fonction paramétrique de l'ensemble $\mathcal{E} = \mathbb{R}^m$ dans \mathbb{R}^d . L'opération de réduction de dimension est opérée en deux temps :

- L'apprentissage, où les paramètres optimaux de la fonction γ sont déterminés pour le critère donné, à partir de l'ensemble Π .
- La réduction de dimension, où la fonction γ est appliquée aux points souhaités (éventuellement Π).

B.0.3.1 Réduction de dimension linéaire

En réduction de dimension linéaire, on suppose que l'ensemble des points, Π , suit une loi gaussienne multivariée. Néanmoins, l'hypothèse, moins restrictive, généralement faite est que l'information utile (pour le problème posé) est contenue dans un sous-espace affine de dimension $d < m$.

La fonction γ est de la forme :

$$\begin{aligned} \gamma : \mathbb{R}^m &\mapsto \mathbb{R}^d \\ \pi &\mapsto P \cdot (\pi - \pi_0) \end{aligned} \quad , \quad (\text{B.1})$$

où P est une projection de rang d (au sens algébrique) et $\pi_0 \in \mathbb{R}^m$ un vecteur de translation. La phase d'apprentissage consiste à déterminer la translation π_0 et les axes de projection de P .

Plusieurs méthodes existent, les plus utilisées étant l'Analyse en Composantes Principales (ACP) (1), le positionnement multidimensionnel (Multi Dimensional Scaling) (2), l'analyse discriminante linéaire (Linear Discriminant Analysis) (3) et l'analyse canonique des corrélations (Canonical Correlation Analysis) (4). Les méthodes de réduction linéaires varient en fonction du critère optimisé pour la détermination de la matrice de projection, P .

Seule l'ACP, largement utilisée dans la littérature, est détaillée dans ce manuscrit. Le critère utilisé pour l'ACP est de maximiser la variance des projetés de l'ensemble

II. Ce qui revient à minimiser l'information (variance) perdu par l'opération de projection :

$$C = \sum_{\pi \in \Pi} \|(\pi - \pi_0) - P^T P \cdot (\pi - \pi_0)\|_2^2, \quad (\text{B.2})$$

où π_0 est le barycentre des points de l'ensemble Π .

Le minimum est atteint en prenant la projection sur les premiers vecteurs propres de la matrice de variance covariance de l'ensemble Π .

Commentaires sur les approches linéaires Les méthodes de réduction de dimension linéaires comme l'ACP ont l'avantage d'être peu coûteuses en ressources calculatoires. En effet, le calcul de la matrice de variance covariance a une complexité en $O(m^2 n_p)$ et la recherche des premiers vecteurs propres a une complexité en $O(m^2)$. De plus, l'ACP dépend d'un unique paramètre qui est la dimension de l'espace réduit, ce qui facilite sa mise en œuvre. Néanmoins, les méthodes linéaires ne sont pas adaptées aux données non-linéaires. D'autres approches, plus complexes, développées dans la littérature prennent en compte la non-linéarité des données. Ces approches sont détaillées dans la suite du chapitre.

B.0.3.2 Cartes topographiques

Les cartes topographiques, qui reposent sur l'hypothèse de variété, cartographient de manière non-linéaire les données.

Soit un ensemble fini de points Π , et un graphe, $G_0 = (N_0, A_0, W_0)$, avec l'ensemble des sommets $N_0 \subset \mathbb{R}^d$. L'apprentissage de la variété est fait par la recherche d'une fonction $\gamma_0 : N_0 \mapsto \mathbb{R}^m$, qui à chaque sommet de l'ensemble N_0 associe un point dans l'espace ambiant des données. Le couple (G_0, γ_0) permet de cartographier la variété. La recherche de la fonction γ_0 est faite de sorte à ce que les images des sommets connectés par une arête dans le graphe G_0 soient proches dans l'espace ambiant et que l'image de l'ensemble N_0 par la fonction γ_0 représente l'ensemble des données, Π . La notion de "représentation" étant propre à chaque méthode.

Remarquons que la définition du graphe G_0 nécessite un *a priori* sur la topologie de la variété. Les graphes les plus utilisés dans la littérature sont des grilles régulières en dimension 1 ou 2, refermées ou non. Ce qui donne généralement des grilles sur des lignes, des rectangles, des cercles des anneaux ou des tores. Un exemple de grille sur un carré et du résultat obtenu, sur un ensemble de points, avec les cartes auto adaptatives est donné dans la figure B.1.

Cartes auto adaptatives Les cartes auto adaptatives (SOM pour Self Organizing Map) (5) sont les premières cartes topographiques développées. Leur définition, inspirée des réseaux neuronaux biologiques, ne dérive pas d'une fonction de coût. Par analogie aux réseaux de neurones, les sommets N_0 sont appelés neurones. L'apprentissage est effectué de manière itérative par des approches compétitives : un point,

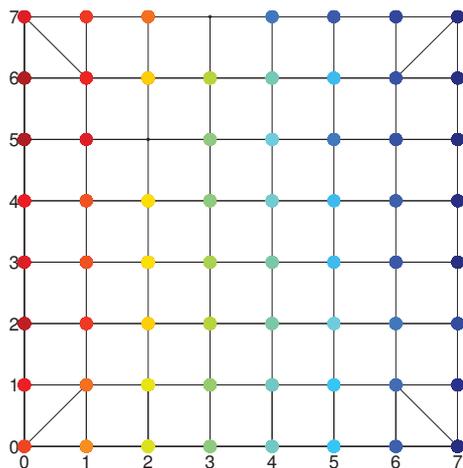
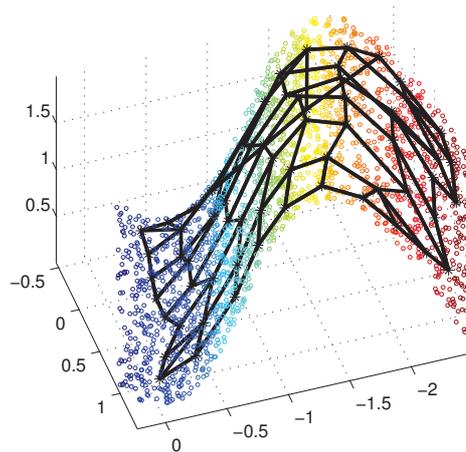
(a) \mathbb{R}^d (b) \mathbb{R}^m

FIGURE B.1 – Illustration des approches topographiques (ici cartes auto adaptatives). (a) carte topographique latente, la couleur correspond à la région de l'espace représentée. (b) image par la fonction de réduction γ , de la carte latente (noir) après apprentissage sur Π (points colorés).

$\pi \in \Pi$, est choisi aléatoirement, le neurone $n_s \in N_0$ ensuite sélectionné est le neurone dont l'image par la fonction γ est la plus proche de π (pour la distance euclidienne). La fonction γ est itérée sur le neurone n_s et ses neurones voisins (relativement à l'ensemble des arêtes, A_0) suivant la formule :

$$\gamma(n_t^{(i)}) = \gamma(n_t^{(i-1)}) + w_{s,t}^{(i)} \cdot \alpha(i) \cdot (\pi - \gamma(n_t^{(i-1)})) ,$$

où $n_t^{(i)}$ est le neurone n_t à l'itération i , $w_{s,t}^{(i)} \in W$ est le poids de l'arête $\{n_s, n_t\} \in A_0$ avec $w_{s,s}^{(i)} = 1$ et $\alpha : \mathbb{N} \mapsto]0, 1[$ une fonction décroissante qui contrôle la vitesse d'apprentissage en fonction des itérations.

A chaque itération, le choix du point, $\pi \in \Pi$, peut être fait par bootstrap. Les poids $W^{(i)}$ utilisés pour l'apprentissage ne dépendent que de la position des neurones N_0 dans l'espace latent et du nombre d'itérations passées. La formule la plus courante est $w_{s,t}^{(i)} = \exp\left(-\frac{d_E(n_s^{(i)}, n_t^{(i)})^2}{2\sigma^2(i)}\right)$, où $\sigma(i)$ est le coefficient de voisinage à l'itération i .

La réduction de dimension est ensuite faite en interpolant la fonction γ_0 à \mathbb{R}^m .

Les inconvénients majeurs sont que les cartes auto adaptatives ne dérivent pas d'un potentiel et aucune preuve de convergence n'a été donnée dans le cas général. De plus les représentations dépendent de la méthode d'interpolation choisie pour la réduction de dimension. Une alternative basée sur une formulation probabiliste, décrite dans le paragraphe suivant, permet de s'affranchir de ces principaux inconvénients.

Cartes topographiques génératives Les cartes topographiques génératives (GTM pour Generative Topographic Mapping) (6) reposent sur un modèle génératif : chaque point $\pi \in \Pi$ est généré en tirant aléatoirement un point n_s parmi l'ensemble des sommets, N_0 , en lui appliquant la fonction de réduction γ puis en lui ajoutant un bruit additif. La loi d'échantillonnage sur l'ensemble N_0 , la fonction γ et la distribution du bruit sont déterminés pendant la phase d'apprentissage par Espérance-Maximisation (EM).

Pour tout point $n_s \in N_0$ on a :

$$\gamma(n_s) = G \times W_0 ,$$

Où G est une matrice de taille m par $\text{card}(N_0)$ dont les coefficients sont déterminés pendant la phase d'apprentissage et W_0 est la matrice des poids de G_0 . L'écriture matricielle de W_0 implique que si $\{n_s, n_t\}$ n'est pas une arête de A_0 , $W_{0(s,t)} = 0$.

Le bruit additif est modélisé par une gaussienne radiale centrée de variance σ donnée par :

$$p(\pi|n_s, G, \sigma) = \frac{1}{(\sqrt{2\pi}\sigma)^m} \exp\left(-\frac{d_E(\pi, n_s)^2}{2\sigma^2(i)}\right) .$$

L'optimisation est faite en alternant l'étape d'espérance (estimation de la loi d'échantillonnage sur l'ensemble N_0) et la phase de maximisation (maximisation de la vraisemblance sur la matrice des coefficients, G , et la variance estimée, σ).

L'étape d'espérance est faite en calculant pour tout couple $(\pi, n_s) \in \Pi \times N_0$ la probabilité que le point π soit issues du sommet n_s :

$$p(n_s|\pi, G, \sigma) = \frac{p(\pi|n_s, G, \sigma)}{\sum_{n_t \in N_0} p(\pi|n_t, G, \sigma)} .$$

On note P la matrice de taille $\text{card}(N_0)$ par n_p des probabilités que le point π soit issue du sommet n_s , et C la matrice diagonale, de taille $\text{card}(N_0)$, des probabilités cumulées sur les points de l'ensemble des données, Π :

$$G_{s,s} = \sum_{j=1}^{n_p} P_{s,j}$$

La maximisation est faite en estimant dans un premier temps l'écart-type du bruit, σ , par la formule :

$$\sigma^{(i)} = \frac{1}{n_p m} \sum_{\pi \in \Pi} \sum_{n_s \in N_0} p(n_s|\pi, G, \sigma^{(i-1)}) d_E(\gamma(n_s) - \pi) .$$

Puis en estimant la matrice G :

$$G = \operatorname{argmin} \left(\sum_{\pi \in \Pi} \sum_{n_s \in N_0} p(n_s|\pi, G, \sigma^{(i)}) \ln \left(p(\pi|n_s, G, \sigma^{(i)}) \right) \right) . \quad (\text{B.3})$$

La minimisation est effectuée itérativement en résolvant le système d'équations :

$$(W_0^T C^{(k-1)} W_0 + \frac{\lambda}{\sigma} I_{\text{card}(N_0)}) G^{(k)} = W_0^T P^{(k-1)} \Pi ,$$

où $I_{\text{card}(N_0)}$ est la matrice identité de taille $\text{card}(N_0)$, Π la matrice des données de taille n_p par m , et λ un paramètre de régularisation. L'indice k est propre à la minimisation de B.3.

La réduction de dimension est ensuite faite en calculant le barycentre des sommets de l'ensemble N_0 pondérés par leurs probabilités a posteriori :

$$\begin{aligned} \gamma : \mathbb{R}^m &\mapsto \mathbb{R}^d \\ \pi &\mapsto \sum_{n_s \in N_0} n_s p(\pi | n_s, G, \sigma) \end{aligned}$$

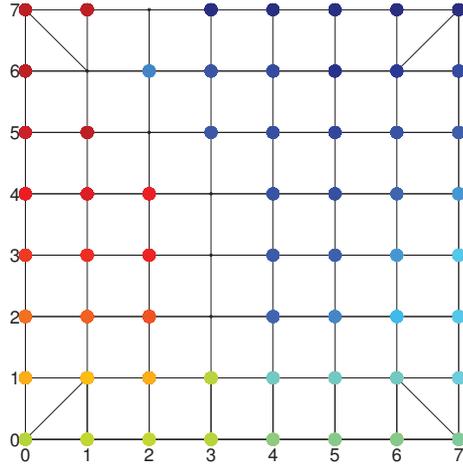
Les cartes topographiques génératives ont le même objectif que les cartes auto adaptatives, avec comme avantage de définir un modèle probabiliste des données et une fonction de coût pour l'apprentissage des paramètres de la fonction de réduction γ .

Commentaires sur les cartes topographiques Les cartes topographiques permettent de cartographier les points de \mathbb{R}^m dans \mathbb{R}^d à travers des fonctions non-linéaires paramétriques. Les cartographies respectent généralement les notions de voisinages des graphes G_0 ; les images de deux sommets connectés sont proches dans \mathbb{R}^m . Néanmoins l'expérience montre que cette règle n'est pas assurée pour toutes les arêtes. En effet, pour les approches existantes, il n'est pas assuré qu'elles convergent vers l'optimal global. La convergence vers des optimaux locaux peut induire des courts-circuits dans la cartographie. Les courts-circuits étant ici des arêtes $\{n_s, n_t\}$ pour lesquelles la distance entre les images des sommets voisins, $d_E(\gamma(n_s), \gamma(n_t))$ est grande devant les distances moyennes entre les images des sommets voisins. Un exemple de carte auto adaptative ayant convergé dans un optimal local est donné dans la figure B.2. De plus, les résultats dépendent fortement de l'*a priori* sur la topologie de la variété, détaillé dans la partie 2.2.2. Les courts-circuits introduisent des discontinuités sur la variété apprise et rend l'estimation des paramètres difficile.

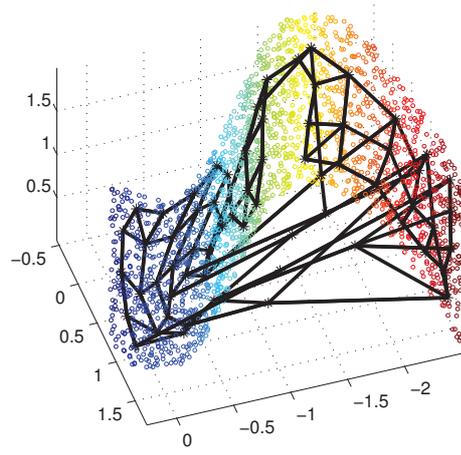
Il existe des approches alternatives, qui dépendent de l'optimisation d'une fonction convexe. Ces approches sont basées sur les graphes de voisinage sur l'ensemble des données, Π . Elles sont détaillées dans la partie suivante.

B.0.4 Méthodes basées sur les voisinages

Le critère général sous-jacent aux méthodes basées sur les voisinages est que l'application γ conserve l'information locale. L'information locale peut être définie par des similarités comme pour les méthodes Laplacian Eigenmap (7), Diffusion Map (8) ou t-Stochastic Neighborhood Embedding (9), la structure linéaire locale comme pour les méthodes Locally Linear Embedding (10) et Local Tangent Space Alignment (11) ou les distances comme pour les méthodes Sammon's Mapping (12) et Isomap (13).



(a) \mathbb{R}^d



(b) \mathbb{R}^m

FIGURE B.2 – Convergence d’une carte auto adaptative dans un optimal local. (a) carte topographique latente, la couleur correspond à la région de l’espace représentée. (b) image par la fonction γ de la carte latente (noir) après apprentissage sur Π (points colorés).

Par opposition aux méthodes paramétriques, les approches basées sur les voisinages ne nécessitent aucun autre *a priori* sur les données que l’hypothèse de clustering ou l’hypothèse de variété.

Ce mémoire n’a pas pour objectif de présenter de manière exhaustive toutes les méthodes de réduction de dimension existantes. L’ensemble des méthodes sont détaillées et évaluées dans (14; 15). Les approches les plus adaptées à l’estimation de paramètres sont décrites dans les parties suivantes.

L’information sur les similarités est formalisée à travers un graphe de voisinage dont les sommets sont les points de l’ensemble Π et les arêtes sont les relations de similarités.

B.0.4.1 Graphe de voisinage

On appelle semi-métrique, d , dans \mathbb{R}^m , une fonction symétrique de $(\mathbb{R}^m)^2$ dans \mathbb{R}_+ telle que $\forall x, y, d(x, y) = 0 \iff x = y$. Une semi-métrique est une métrique si elle respecte l’inégalité triangulaire : $\forall x, y, z, d(x, z) \leq d(x, y) + d(y, z)$.

Définition 7 (Voisinage). *Soit d une semi-métrique, \mathcal{E} un sous-ensemble de \mathbb{R}^m et x un point dans \mathbb{R}^m . On appelle voisinage de x un des sous-ensembles de \mathcal{E} suivants :*

- soit $\epsilon \in \mathbb{R}_*^+$, on définit l’ ϵ -voisinage par :

$$\mathcal{V}_\epsilon^d(x, \mathcal{E}) = \{y \in \mathcal{E} \setminus \{x\} \mid d(x, y) < \epsilon\}$$

où $\epsilon > 0$ est un seuil sur la taille du voisinage

- soit $k \in \mathbb{N}^*$, on définit l’union des k -plus proches voisins par :

$$\mathcal{V}_k^{d+}(x, \mathcal{E}) = \{y \in \mathcal{E} \setminus \{x\} \mid y \in \mathcal{N}_k(x) \text{ ou } x \in \mathcal{N}_k(y)\}$$

où $\mathcal{N}_k(x)$ est l'ensemble des k plus proches points de x pour la distance d .
 et l'intersection des k -plus proches voisins par :

$$\mathcal{V}_k^{d*}(x, \mathcal{E}) = \{y \in \mathcal{E} \setminus \{x\} / y \in \mathcal{N}_k(x) \text{ et } x \in \mathcal{N}_k(y)\}$$

Notons que les deux déclinaisons des k -plus proches voisins ne s'appliquent qu'au sous-ensemble, \mathcal{E} , discret. Par la suite, en absence d'ambiguïté, la relation de voisinage sera noté \mathcal{V}_α^d , sans référence directe à \mathcal{E} , où α peut être un seuil sur les distances ou sur le nombre de proches voisins. Ces trois voisinages ont été implantés lors de la thèse, néanmoins, les définitions sont valables pour toute relation de voisinage paramétrée par un paramètre réel α telle que $\alpha_1 < \alpha_2 \implies \mathcal{V}_{\alpha_1}^d \subseteq \mathcal{V}_{\alpha_2}^d$.

Définition 8 (Graphe). Soit un sous-ensemble fini, \mathcal{E} , de \mathbb{R}^m et $\alpha > 0$, nous appellerons graphe de voisinages pour une relation de voisinage donnée, \mathcal{V}_α , le graphe non-orienté $G_\alpha^d = (\mathcal{E}, A, W)$, où A est l'ensemble des arêtes, $\{x_i, x_j\} \in A$ si x_i et x_j sont voisins : $x_j \in \mathcal{V}_\alpha^d(x_i)$ et $x_i \in \mathcal{V}_\alpha^d(x_j)$ et $W : A \rightarrow \mathbb{R}^+$ la fonction qui à une arête donne une pondération.

Proposition 8. Sous l'hypothèse de variété, lorsque le nombre de proches voisins tend vers l'infini ($\forall \pi_i \in \Pi, \text{card}(\mathcal{V}_\alpha^d) \rightarrow \infty$) et que la taille du voisinage tend vers zéro ($\forall \pi_i \in \Pi, \max_{\pi_j \in \mathcal{V}_\alpha^d(\pi_i)} (d(\pi_i, \pi_j)) \rightarrow 0$), les voisinages tendent vers des espaces affines dont la dimension est égale à la dimension intrinsèque de la variété, d . Formellement, pour tout point π_i , il existe un espace affine, E , de dimension d , passant par π_i telle que pour tout point, $\pi_j \in \mathcal{V}_\alpha^d(\pi_i)$, le rapport entre la distance entre π_j et son projeté sur E , et la distance entre π_i et π_j tend vers zéro.

Cette propriété découle de la définition d'une variété riemannienne, le voisinage en tout point sur la variété est localement isomorphe à un sous-espace affine de dimension d . Les méthodes de réduction de dimension basées sur les graphes de voisinage déterminent une fonction $\gamma : \Pi \mapsto \mathbb{R}^d$, qui à chaque point $\pi_i \in \Pi$ donne une représentation $x_i = \gamma(\pi_i) \in \mathbb{R}^d$.

Les méthodes implantées pour les travaux de cette thèse sont détaillées dans les parties suivantes.

B.0.4.2 Linear Locally Embedding

La méthode de réduction de dimension Linear Locally Embedding (LLE) repose sur l'hypothèse de variété, et conserve localement les angles.

Soit un point $\pi_i \in \Pi$, la propriété 8 implique que π_i est approximable par une combinaison linéaire des points de son voisinage :

$$\pi_i \sim \sum_{\pi_j \in \mathcal{V}_\alpha^d} \pi_j W_{i,j} \text{ ,} \tag{B.4}$$

où $W_{i,j} \in \mathbb{R}$. La notation matricielle des coefficients implique que $W_{i,j} = 0$ si π_i et π_j ne sont pas voisins.

La réduction de dimension est effectuée en deux étapes successives, décrites ci-dessous.

Calcul des coefficients La matrice des coefficients des combinaisons linéaires, W , est obtenue par la minimisation de la fonction de coût :

$$C_1 = \sum_{i=1}^{n_p} \left\| \pi_i - \sum_{\pi_j \in \mathcal{V}_\alpha^d(\pi_i)} \pi_j W_{i,j} \right\|_2^2 . \quad (\text{B.5})$$

Pour chaque poids, $W_{i,j}$, le minimum est approché en prenant la solution de l'équation

$$\sum_{\pi_k \in \mathcal{V}_\alpha^d(\pi_i)} \left((\pi_i - \pi_j)^T \cdot (\pi_i - \pi_k) + \frac{\lambda \delta_j^k}{\text{card}(\mathcal{V}_\alpha^d(\pi_i))} \right) \text{systemes d'equations } W_{i,j} = 1 , \quad (\text{B.6})$$

où λ est un paramètre et δ le symbole de Kronecker. Pour $\lambda = 0$, la matrice des pondérations W solution de B.6 minimise la fonction de coût C_1 . Cependant, lorsque $\text{card}(\mathcal{V}_\alpha^d(\pi_i)) > d$, le système est singulier, ou quasi-singulier et induit des erreurs numériques lors de la résolution. Une valeur positive non-nulle du paramètre de régularisation, λ , évite les problèmes de résolution en pénalisant les écarts de poids. En pratique, on choisit $\lambda \ll \sum_{\pi_k \in \mathcal{V}_\alpha^d(\pi_i)} (\pi_i - \pi_k)^T \cdot (\pi_i - \pi_k)$.

Calcul des représentations Les représentations, $\gamma(\Pi) = \{x_i, i \in \llbracket 1, n_p \rrbracket\}$, en dimension d , sont ensuite obtenus en minimisant l'erreur sur les combinaison linéaires :

$$C_2 = \sum_{i=1}^{n_p} \left\| x_i - \sum_{j=1}^{n_p} x_j W_{i,j} \right\|_2^2 . \quad (\text{B.7})$$

La fonction de coût C_2 est invariante par translation, par rotation et par homothétie. L'optimisation de C_2 est effectuée sous les contraintes :

- le barycentre des représentations est confondu avec l'origine ;
- la covariance des représentations est unitaire.

La solution optimale, à une rotation près, est donnée par les vecteurs propres de rang 2 à $d + 1$ de la matrice $(I_{n_p} - W)^T \times (I_{n_p} - W)$.

Plusieurs variantes de LLE existent dans la littérature, dont le Hessien LLE (16), où le Hessien de la variété est estimé localement et conservé lors de la réduction de dimension.

B.0.4.3 Laplacian Eigenmap

Les méthodes de réduction de dimension basées sur le graphe Laplacien (Laplacian Eigenmap et Diffusion Map) reposent sur la conservation des voisinages à travers la fonction de coût :

$$C_L = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n_p} \sum_{j=1}^{n_p} \left\| x_i - x_j \right\|_2^2 W_{i,j} , \quad (\text{B.8})$$

où W est une matrice de pondération sur le graphe G_α^d . On prend $W_{i,j} = 0$ si π_i et π_j ne sont pas voisins. Pour les sommets voisins, les pondérations prennent leurs valeurs entre 0, lorsque les sommets sont éloignés, et 1, lorsque les sommets sont proches. La pondération la plus largement utilisée dans la littérature est une gaussienne, de la forme :

$$W_{i,j} = \exp\left(-\frac{\|\pi_i - \pi_j\|_2^2}{2T^2}\right), \quad (\text{B.9})$$

où T est un paramètre de résolution (généralement nommé température). La minimisation de C_L a comme solution évidente $x_i = x_j \forall (i, j) \in \llbracket 1, n_p \rrbracket^2$. Soit D la matrice diagonale dont les coefficients diagonaux sont donnés par $D_{i,i} = \sum_{j=1}^{n_p} W_{i,j}$. L'optimisation est faite sous les contraintes $\sum_{i=1}^{n_p} D_{i,i} d_E(x_i, x_i)^2 = 1$ et $\sum_{i=1}^{n_p} x_i = 0_d$.

On note L la matrice Laplacienne pondérée donnée par :

$$L = W - D. \quad (\text{B.10})$$

La représentation est donnée par les vecteurs propres de rang 2 à $d+1$ de la matrice L .

Lorsque les points ne sont pas uniformément distribués sur la variété (pour la distance géodésique), la géométrie de la représentation est perturbée par les zones de plus forte densité. Une généralisation est proposée dans (8), avec la matrice Laplacienne normalisée, donnée par $L' = D^{-\alpha}L$, où α est un paramètre de normalisation. Une normalisation avec $\alpha = 1$ rend la représentation indépendante des variations de la densité sur la variété.

B.0.4.4 Isomap

La méthode de réduction de dimension Isomap repose sur l'hypothèse de variété, et est basée sur la conservation des distances géodésiques.

La réduction de dimension est effectuée en deux étapes successives qui sont l'estimation des distances géodésiques et le calcul des représentations.

Estimation des distances géodésiques Soit $G = (\Pi, A, W)$ un graphe de voisinage sur les données Π pondéré par les distances euclidiennes : si $\{\pi_i, \pi_j\} \in A$, $W_{i,j} = d_E(\pi_i, \pi_j)$. La propriété 8 implique que la distance du plus court chemin sur le graphe G entre deux points de l'ensemble Π , tend vers la distance géodésique entre ces deux points.

La recherche des plus courts chemins est faite avec l'algorithme de Dijkstra (17).

Calcul des représentations Le calcul des représentations est effectué par minimisation de l'erreur sur les produits scalaires :

$$E_{\text{Isomap}} = \left\| \tau(D_G) - \tau(D_E) \right\|_F^2, \quad (\text{B.11})$$

où D_G est la matrice des distances géodésiques estimées, D_E la matrice des distances euclidiennes entre les représentations ; $D_{E(i,j)} = d_E(x_i, x_j)$, $\|\cdot\|_F$ la norme de Frobenius ; $\|A\|_F^2 = \sum_{i,j} A_{i,j}^2$, et $\tau(\cdot)$ l'opérateur permettant de convertir les distances en produits scalaires. L'opérateur τ est défini par $\tau(D) = -\frac{1}{2}(I_{n_p} - \frac{1}{n_p}\mathbb{1})S(I_{n_p} - \frac{1}{n_p}\mathbb{1})$, avec $\mathbb{1}$ la matrice de taille n_p par n_p qui ne contient que des 1 et S la matrice des distances au carrés, $S_{i,j} = D_{i,j}^2$.

La solution optimale de E_{Isomap} , à une rotation près, est donnée par les d premiers vecteurs propres de la matrice $\tau(D_G)$ normalisés par la racine carrée de leurs valeurs propres respectives.

Isomap conserve les distances géodésiques, elle est donc adaptée pour l'estimation de paramètre lorsque la fonction qui passe de l'ensemble des paramètres à l'espace des données, $f : \mathcal{I} \mapsto \mathcal{M}$, est une isométrie (f conserve les distances). En revanche, de manière générale, la fonction f_{π_0} , qui a une orientation associée une projection n'est pas isométrique. Silvia et al. (18) proposent de normaliser les distances avant l'estimation des distances géodésiques (C-Isomap). Les nouvelles pondérations du graphe sont normalisées par les distances moyennes aux proches voisins :

$$W_{i,j} = \frac{d_E(\pi_i, \pi_j)}{\sqrt{\bar{d}(\pi_i)\bar{d}(\pi_j)}} , \quad (\text{B.12})$$

avec $\bar{d}(\pi_i) = \frac{1}{\text{card}(\mathcal{V}_\alpha^{\text{dE}}(\pi_i))} \sum_{\pi_k \in \mathcal{V}_\alpha^{\text{dE}}(\pi_i)} d_E(\pi_i, \pi_k)$.

B.0.4.5 Conclusion sur les méthodes basées sur les graphes

Les méthodes de réduction de dimension basées sur les graphes de voisinage permettent de représenter un ensemble fini de points dans un espace de dimension $d < m$ en conservant les relations de voisinages. Elles reposent uniquement sur l'hypothèse de variété (ou l'hypothèse de clustering pour Laplacian eigenmap) et ne dépendent que de la définition du voisinage. Les différentes méthodes implantées sont comparées dans la partie 2.2.2 afin de déterminer la plus adaptée à l'estimation des paramètres d'orientation et de déformation.

Bibliographie

- [1] K. Pearson, "On lines and planes of closest fit to systems of points in space," *Philos. Mag. Ser. 6*, vol. 2, no. 11, pp. 559–572, 1901. VI
- [2] W. S. Torgerson, "Multidimensional scaling : I. Theory and method," *Psychometrica*, vol. 17, no. 4, pp. 401–419, 1952. VI
- [3] R. A. Fisher, "The Use Of Multiple Measurements In Taxonomic Problems," *Ann. Eugen.*, vol. 7, pp. 179–188, 1936. VI

- [4] H. Hotelling, "Relation Between Two Sets of Variates," *Oxford Univ. Press behalf Biometricka Trust*, vol. 28, no. 1, pp. 321–377, 1936. VI
- [5] T. Kohonen, "The self-organizing map," *Proc. IEEE*, vol. 78, no. 9, pp. 1464–1480, 1990. VII
- [6] C. M. Bishop and C. K. I. Williams, "GTM : The Generative Topographic Mapping," *Neural Comput.*, vol. 10, no. 1, pp. 215–234, 1998. IX
- [7] M. Belkin and P. Niyrogi, "Laplacian Eigenmaps for Dimensionality Reduction and Data Representation," *Neural Comput.*, vol. 15, no. 6, pp. 1373–1396, 2003. X
- [8] R. Coifman, S. Lafon, A. B. Lee, M. Maggioni, B. Nadler, F. Warner, and S. W. Zucker, "Geometric diffusions as a tool for harmonic analysis and structure definition of data : Multiscale methods," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 102, no. 21, pp. 7432–7437, 2005. X, XIV
- [9] L. Van Der Maaten and G. Hinton, "Visualizing high-dimensional data using t-sne," *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 9, pp. 2579–2605, 2008. X
- [10] S. T. Roweis and L. K. Saul, "Nonlinear dimensionality reduction by locally linear embedding," *Science*, vol. 290, no. 5500, pp. 2323–2326, 2000. X
- [11] Z. Zhang and H. Zha, "Nonlinear Dimension Reduction via Local Tangent Space Alignment," *4th Int. Conf. IDEAL 2003*, vol. 2690, pp. 477–481, 2003. X
- [12] J. W. Sammon, "A Nonlinear Mapping for Data Structure Analysis," *IEEE Trans. Comput.*, vol. C-18, no. 5, pp. 401–409, 1969. X
- [13] J. B. Tenenbaum, "A Global Geometric Framework for Nonlinear Dimensionality Reduction," *Science*, vol. 290, no. 5500, pp. 2319–2323, 2000. X
- [14] J. Lee and M. Verleysen, *Nonlinear Dimensionality Reduction*. Springer-Verlag New York, 2007. XI
- [15] L. Van der Maaten, E. Postma, and J. van der Herik, "Dimensionality Reduction : A Comparative Review," *J Mach Learn Res*, vol. 10, no. January, pp. 66–71, 2009. XI
- [16] D. L. Donoho and C. Grimes, "Hessian eigenmaps : locally linear embedding techniques for high-dimensional data.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 100, no. 10, pp. 5591–5596, 2003. XIII
- [17] E. W. Dijkstra, "A Note on Two Problems in Connexion with Graphs," no. 1 959, pp. 269–271, 1959. XIV

- [18] V. D. Silva and J. B. Tenenbaum, "Global Versus Local Methods in Nonlinear Dimensionality Reduction," *Adv. Neural Inf. Process. Syst.*, vol. 15, pp. 705–712, 2003. XV

Annexe C

Estimation de la densité

La méthode proposée pour la détection des courts-circuits repose sur la loi de répartition des données (densité des données). Cette densité est estimée à partir de l'ensemble discret Π .

C.0.5 Revue générale des méthodes d'estimation de la densité

Deux familles d'estimation existent dans la littérature (1) :

- les méthodes d'estimation paramétriques, où l'estimation de la densité est calculée indirectement en utilisant un modèle paramétrique.
- Les méthodes non-paramétriques, qui utilisent directement les données.

Les méthodes paramétriques nécessitent un *a priori* sur les données sous forme d'une fonction paramétrique, $g_{\Phi} : \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^+$, où Φ est un ensemble de paramètres *a priori* inconnus. La recherche des paramètres Φ est faite en minimisant une fonction de coût dépendante des données. L'approche la plus utilisée dans la littérature est l'EM (Espérance Maximisation) (2), où chaque paramètre dépend d'un sous-ensemble de points issus des données. L'estimation est itérative, à chaque itération, les sous-ensembles de points sont estimés pour chaque paramètre, puis les paramètres sont estimés par maximum de vraisemblance.

La fonction g_{Φ} peut être issue d'un modèle physique des données. Dans le cadre de nos travaux, la méconnaissance d'information *a priori* rend impossible l'utilisation d'une densité g_{Φ} issue d'un modèle spécifique. Dans ce cas, la fonction g_{Φ} est obtenue par une somme pondérée de distributions. Le nombre de distributions est un méta-paramètre, compris entre 1 et n_p , qui contrôle le compromis biais-variance. Les distributions sont généralement des gaussiennes multivariées dépendantes, dans le cas général, de $\frac{m(m+3)}{2}$ paramètres, pour la moyenne et la matrice de variance-covariance. Le nombre de paramètres peut être limité à $m + 1$ en utilisant des gaussiennes sphériques. La réduction du nombre de paramètres de $O(m^2)$ à $O(m)$ rend l'estimation possible en dimension élevée. Le problème est alors équivalent à

une estimation par noyaux sphériques appliqués à un ensemble de n points obtenus à partir des données. L'utilisation de noyaux gaussien sphériques rentre dans le cadre de l'estimation non-paramétrique développée ci-dessous.

Les méthodes non-paramétriques sont constituées de deux grandes familles (3) ; les histogrammes et les méthodes par noyaux. Les histogrammes puis l'estimation de la densité par noyaux sont décrites ci-dessous.

Le calcul d'un histogramme consiste à placer une grille régulière dans l'espace des données et à affecter à chaque hypercube formé par la grille, le nombre de points contenus dans son volume. Les deux paramètres sont alors la taille des hypercubes et l'origine. De par leur définition, les histogrammes possèdent trois inconvénients majeurs :

- La densité estimée est constante par morceaux.
- La densité estimée n'est pas continue par rapport aux données.
- La densité estimée dépend fortement de l'origine.

La figure C.1 illustre la sensibilité des histogrammes aux variations des données et à la valeur de l'origine.

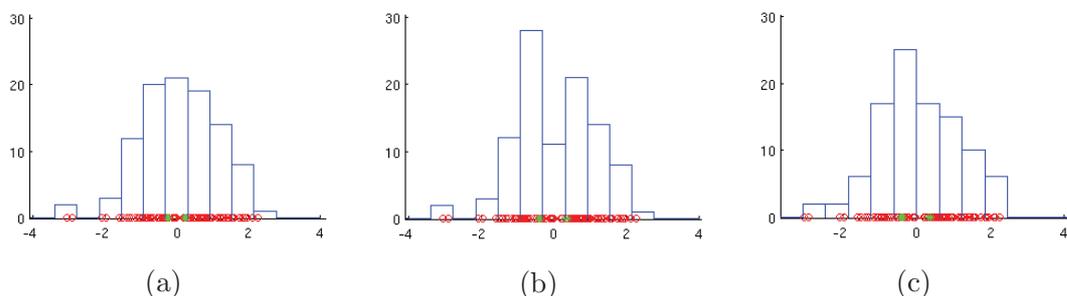


FIGURE C.1 – Densité estimée par histogramme avec un pas de 0.6 et une origine à (a,b) -4 et (c) -3.7 à partir de 100 points issus d'une loi normale centrée réduite (a) originale, (b,c) en ayant translatés 10 points marqués en vert de 0.15.

L'estimation de la densité par histogramme est historiquement la première méthode développée. Il a été montré dans (1) que pour une fonction de densité continue, l'intégrale de l'erreur au carré moyenne en dimension 1 converge en $O(n_p^{-2/3})$. Les histogrammes sont utilisés, dans la littérature, uniquement en dimension 1 ou 2 pour de la visualisation de données (1).

La seconde famille d'estimation de la densité non-paramétrique, est l'estimation par noyaux (3). Cette approche rend possible l'estimation de la densité par une fonction continue en utilisant comme unique paramètre la taille de la fenêtre. Les méthodes d'estimation par noyaux, qui sont présentées dans la partie suivante, convergent, pour une fonction de densité continue, en $O(n_p^{-4/5})$, ce qui est asymptotiquement plus rapide que les méthodes par histogrammes. Les méthodes choisies dans notre

travail pour l'estimation de la densité sont donc les estimateurs par noyaux qui sont présentés dans le paragraphe suivant.

C.0.6 Estimation de la densité par noyaux

La densité par noyaux permet d'estimer la densité par une convolution de chacun des points, modélisés par des distributions de Dirac avec un noyau donné. La densité en un point $x \in \mathbb{R}^m$ est estimée par la formule générale :

$$D_{\Pi}(x) = \sum_{i=1}^{n_p} \frac{\omega_i}{n_p \delta(x, \pi_i)^m} K\left(\frac{\pi_i - x}{\delta(x, \pi_i)}\right), \quad (\text{C.1})$$

avec

$$\omega_i > 0, \forall i \text{ et } \sum_{i=1}^{n_p} \omega_i = 1, \quad ,$$

où $K(\cdot)$ est une fonction noyau, telle que

$$\forall x, K(x) \geq 0, \int_{\mathbb{R}^m} K(x) dx = 1, \quad ,$$

ω_i est une pondération appliquée à la projection i , et δ est la taille de la fenêtre. La pondération, ω_i permet de donner un poids plus ou moins important à certains points en fonction d'un critère donné. Une pondération uniforme, $\omega_i = \frac{1}{n_p}$, $\forall i \in \llbracket 1, n_p \rrbracket$ a été utilisée pour l'implantation.

La taille de la fenêtre est un paramètre qui contrôle la résolution de l'estimation. Le choix de la taille de la fenêtre est un compromis entre le biais et la variance du modèle. Plus la taille est grande, plus l'estimation est robuste à l'échantillonnage, mais plus la résolution est lisse. Inversement, plus la taille est petite, plus l'estimation est fine, mais sensible à l'échantillonnage.

Une liste des principales fonctions noyaux utilisées dans la littérature est donnée dans le tableau C.1.

noyau	$K(x)$
Gaussien	$\frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-x^2/2}$
Rectangle	$\frac{1}{2} \mathbb{1}_{[-1,1]}(x)$
Triangle	$(1 - x) \mathbb{1}_{[-1,1]}(x)$
Bartlett-Epanechnikov	$\frac{3}{4} (1 - x^2) \mathbb{1}_{[-1,1]}(x)$
Bipondéré	$\frac{15}{16} (1 - x^2)^2 \mathbb{1}_{[-1,1]}(x)$
Tripondéré	$\frac{35}{32} (1 - x^2)^3 \mathbb{1}_{[-1,1]}(x)$
Cosinus	$\frac{\pi}{4} \cos\left(\frac{\pi}{2}x\right) \mathbb{1}_{[-1,1]}(x)$

TABLEAU C.1 – Liste des principales fonction noyaux utilisées dans la littérature.

En dimension supérieure à 1, la variable x est remplacée par la distance euclidienne à l'origine.

Le noyau optimal au sens de l'intégrale de l'erreur au carré est le noyau Bartlett-Epanechnikov (4). Néanmoins, l'erreur induite par l'utilisation d'un noyau non optimal parmi ceux présentés dans le tableau C.1 est négligeable par rapport à l'erreur induite par des erreurs sur la taille de la fenêtre (1). Le noyau choisi est donc le noyau gaussien, $K(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}}e^{-\|x\|_2^2/2}$ car cette fonction est strictement décroissante avec la distance à la variété sur un support infini, et permet donc d'utiliser une optimisation par gradient dans la recherche des sommets du graphe squelette (SkG) de la méthode DGD 3.2.1. Les méthodes d'estimation de la taille de la fenêtre optimale sont décrites ci-dessous.

L'estimation de la taille optimale de la fenêtre a été étudiée dans la littérature. Les différentes approches peuvent être séparées en deux familles :

- l'estimation par minimisation d'une fonction de coût (5) ;
- l'estimation par des approches basées sur les voisinages (6).

L'utilisation d'une fonction de coût rend possible une analyse théorique de l'étude du comportement asymptotique de l'estimateur. Cependant l'utilisation d'une fonction de coût globale a été utilisée dans la littérature uniquement dans le cas d'une fenêtre de taille constante. Mais l'utilisation d'une fenêtre de taille variable permet d'adapter la taille du noyau aux variations de densité (7).

Différentes approches ont été proposées dans la littérature. Elles sont divisées en deux grandes approches qui sont basées sur les voisinages ou sur la maximisation de la vraisemblance. Pour une taille de la fenêtre fixe, l'utilisation des distances aux plus proches voisins pour l'estimation globale de la taille de la fenêtre permet d'obtenir des résultats comparables à l'estimation globale de la taille de la fenêtre par maximum de vraisemblance pour des temps de calcul inférieurs (6). Les voisinages sont donc utilisés pour fixer la taille de la fenêtre.

Les voisinages peuvent être utilisés de manière globale pour fixer une taille de la fenêtre constante, $\delta(x, \pi_i) = \delta$. Cependant, lorsque la densité n'est pas uniforme sur la variété, le nombre de points impliqués dans l'estimation locale de la densité varie en fonction de la position sur la variété. Avec une fenêtre constante, il existe un intervalle sur la taille du voisinage (donc sur δ) tel que la densité estimée est plus lisse que la densité réelle dans les zones de plus forte densité, et la densité estimée est plus fluctuante que la densité réelle au voisinage des points dans les zones de faibles densité (8). Une meilleure adaptation aux données peut être faite en utilisant une taille de la fenêtre dépendante de la position dans l'espace (Balloon estimator (8)), $\delta(x, \pi_i) = \delta(x)$. L'intégrale sur l'espace des données de la densité estimée avec cet estimateur n'est pas égale à un et n'est pas calculable par une formule analytique. Une taille de la fenêtre dépendante des points (Sample point estimator (7)) permet d'assurer que l'intégrale sur l'espace vaut 1 tout en conservant une adaptation locale de la taille de la fenêtre.

Nous détaillons ci-dessous le cas des fenêtres de taille constante, le cas des fenêtres

dont la taille dépendant de la position spatiale et le cas des fenêtres dont la taille dépendant des points.

Taille de fenêtre constante Pour être invariante par homothétie du nuage de points, on définit la taille de la fenêtre par :

$$\delta(x, \pi_i) = \delta_m = \lambda_l \cdot \sqrt{\frac{1}{n_p} \sum_{i=1}^{n_p} \frac{1}{n_v} \sum_{\pi_j \in \mathcal{N}_{n_v}(\pi_i)} \|\pi_i - \pi_j\|_2^2} . \quad (\text{C.2})$$

La taille de la fenêtre est donnée par la moyenne, sur les points, des distances moyennes aux n_v voisins. Le nombre de voisins les plus proches, n_v , est un paramètre général utilisé dans l'ensemble des fonctions (débruitage et réduction de dimension). La taille de la fenêtre est contrôlable par un paramètre spécifique à l'estimateur de densité, λ_l . Par construction, lorsque $\lambda_l = 1$, la taille de la fenêtre est égale à la distance moyenne entre les plus proches voisins.

Taille de fenêtre dépendante de la position dans l'espace (Balloon estimator (8)) Lorsque la densité n'est pas uniforme sur la variété, le nombre de points impliqués dans l'estimation locale de la densité varie en fonction de la position sur la variété. Une adaptation locale peut être donnée par :

$$\delta(x, \pi_i) = \delta(x) = \lambda_l \cdot \sqrt{\frac{1}{n_v} \sum_{\pi_i \in \mathcal{N}_{n_v}(x)} \|\pi_i - x\|_2^2} . \quad (\text{C.3})$$

Les termes de "densité faible" et de "densité forte" sont relatifs à la densité moyenne sur l'ensemble des données. Cet estimateur de taille de la fenêtre est adapté aux variations de densité. Cependant, l'estimateur de densité par noyaux qui résulte de la formule (C.1) n'est pas d'intégrale unitaire. Son utilisation en tant que densité de probabilité nécessite donc une normalisation. Or le facteur de normalisation n'est pas calculable de manière analytique et est difficilement approchable par des méthodes numériques. De plus, le noyau, K , est modifié, par la présence de la variable, x , dans le calcul de la taille de la fenêtre. Les propriétés propres à l'estimation de la densité par noyaux ne sont donc pas nécessairement conservées. Un troisième estimateur a donc été implanté.

Taille de fenêtre dépendante des points (Sample point estimator (7)) Cet estimateur, propose une taille de la fenêtre dépendante des données à travers la formule :

$$\delta(x, \pi_i) = \delta(\pi_i) = \lambda_l \cdot \sqrt{\frac{1}{n_v} \sum_{\pi_j \in \mathcal{N}_{n_v}(\pi_i)} \|\pi_i - \pi_j\|_2^2} . \quad (\text{C.4})$$

De la même manière que l'estimateur par ballons (8), l'estimateur par échantillons est localement adapté aux données. De plus, cet estimateur conserve la nature des noyaux utilisés et les propriétés propres à l'estimation par noyaux.

Les trois estimateurs sont illustrés par la figure C.2.

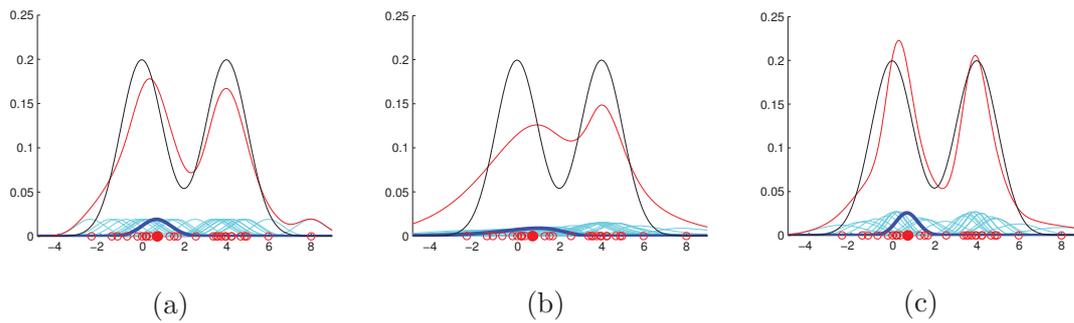


FIGURE C.2 – Densité estimée avec un noyau gaussien avec $n_p = 30$, $n_v = 8$, (a) avec une taille de la fenêtre constante, (b) avec une taille de la fenêtre dépendante de la position dans l'espace, (c) avec une taille de la fenêtre dépendante des données. La densité réelle est tracée en noir, les données sont représentées par les cercles rouges, la densité estimée par la courbe rouge, et les noyaux appliqués à chaque point sont tracés en bleu. Sur chaque figure, un noyau mis en évidence par le point plein et la courbe épaisse.

Les estimateurs de densité par noyaux avec les trois estimateurs de taille de la fenêtre ont été implantés et évalués sur des mélanges de gaussiennes en dimension 1 à 50 et sur des distributions issues des variétés synthétiques présentées dans la partie 3.3.2 avec différents niveaux de bruit. Les évaluations sur les mélanges de gaussiennes montrent que l'intégrale de l'erreur au carré moyenne est plus faible pour l'estimation de la taille de la fenêtre par échantillon, indépendamment de la dimension. Les évaluations faites sur les données synthétiques montrent que l'utilisation de la taille de la fenêtre par échantillon est la plus adaptée pour la recherche des sommets du graphe squelette présenté dans la partie 3.2.1, avec pour critère la moyenne des distances entre les sommets de SkG et la variété.

La densité utilisée dans l'algorithme DGD est donc estimée par une approche par noyaux avec la formule (C.1) et la taille de la fenêtre est estimée par échantillon avec la formule (C.4).

Bibliographie

- [1] a.J. Izenman, *Modern Multivariate Statistical Techniques : Regression, Classification, and Manifold Learning*, vol. 65. 2009. XIX, XX, XXII
- [2] C. Fraley and a. E. Raftery, "Model-based clustering, discriminant analysis, and density estimation," *J. Am. Stat. Assoc.*, vol. 97, no. 458, pp. 611–631, 2002. XIX
- [3] D. W. Scott and S. R. Sain, *Multidimensional Density Estimation*, vol. 24. Elsevier Masson SAS, 2004. XX

- [4] V. a. Epanechnikov, “Non-Parametric Estimation of a Multivariate Probability Density,” *Theory Probab. its Appl.*, vol. 14, no. 1, pp. 153–158, 1969. XXII
- [5] S. J. Sheather, “Density Estimation,” *Stat. Sci.*, vol. 19, no. 4, pp. 588–597, 2004. XXII
- [6] J. Orava, “k-Nearest Neighbour Kernel Density Estimation, the Choice Of Optimal k,” *Tatra Mt. Math. Publ*, vol. 50, pp. 39–50, 2011. XXII
- [7] M. C. Jones ’, “Variable Kernel Density Estimates and Variable Kernel Density Estimates,” *Austral. J. Stat.*, vol. 32, no. 3, pp. 361–371, 1990. XXII, XXIII
- [8] B. Silverman, “Density estimation for statistics and data analysis,” *Chapman Hall*, vol. 37, no. 1, pp. 1–22, 1986. XXII, XXIII

Yves Michels

**Reconstruction tomographique d'objets déformables
pour la cryo-microscopie électronique
à particules isolées**

Résumé

La cryo-microscopie électronique à particules isolées est une modalité d'imagerie permettant d'estimer la structure 3D de molécules. L'obtention d'un volume 3D est effectué par des algorithmes de reconstruction tomographique après acquisition par un microscope électronique à transmission d'un ensemble d'images de projection de l'objet observé. Les méthodes de reconstruction tomographique existantes permettent de déterminer la structure des molécules avec des résolutions proches de l'angström. Cependant la résolution est dégradée lorsque les molécules observées sont déformables.

Les travaux réalisés au cours de cette thèse contribuent au développement de méthodes de traitement informatique des données (projections) dans le but de prendre en compte les déformations de l'objet observé dans le processus de reconstruction tomographique *ab initio*. Les problématiques principales abordées dans ce mémoire sont l'estimation des paramètres de projection basée sur la réduction de dimension non-linéaire, la détection des arêtes erronées dans les graphes de voisinages pour l'amélioration de la robustesse au bruit des méthodes de réduction de dimension, et la reconstruction tomographique basée sur un modèle paramétrique du volume.

Mots clés : Tomographie, reconstruction ab-initio, réduction de dimension non linéaire, estimation de paramètre, problème inverse

Abstract

Single particle cryo-electron microscopy is a technique that allows to estimate the 3D structure of biological complex. The construction of the 3D volume is performed by computerized tomography applied on a set of projection images from transmission electron microscope. Existing tomographic reconstruction algorithms allow us to visualize molecular structure with a resolution around one angstrom. However the resolution is degraded when the molecules are deformable.

This thesis contributes to the development of signal processing method in order to take into account the deformation information of the observed object for the *ab initio* tomographic reconstruction. The main contributions of this thesis are the estimation of projection parameters based on non-linear dimension reduction, the false edges detection in neighborhood graphs to improve noise robustness of dimension reduction methods, and tomographic reconstruction based on a parametric model of the volume.

Keywords : Tomography, ab-initio reconstruction, manifold learning, parameter estimation, inverse problem