



**HAL**  
open science

# Apprentissage statistique des interactions entre forme et déformation cardiaques

Maxime Di Folco

► **To cite this version:**

Maxime Di Folco. Apprentissage statistique des interactions entre forme et déformation cardiaques. Imagerie médicale. Université de Lyon, 2021. Français. NNT : 2021LYSEI076 . tel-03587380v2

**HAL Id: tel-03587380**

**<https://theses.hal.science/tel-03587380v2>**

Submitted on 30 Mar 2022

**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.



N°d'ordre NNT : 2021LYSEI076

**THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON**  
opérée au sein de  
**(Institut National des Sciences Appliquées, INSA - Lyon)**

**Ecole Doctorale N° 160**  
**(ELECTRONIQUE, ELECTROTECHNIQUE, AUTOMATIQUE)**

**Spécialité/ discipline de doctorat :**  
Traitement du Signal et de l'Image

Soutenue publiquement le 10/11/2021, par :  
**Maxime Di Folco**

---

**Apprentissage statistique des  
interactions entre forme et déformation  
cardiaques**

---

Devant le jury composé de :

Desrosiers, Christian	PU	ETS /Université du Québec	Rapporteur
Sermesant, Maxime	CR	Inria	Rapporteur
Lalande, Alain	MC-PH	Université de Bourgogne Franche-Comté	Examineur
Thome, Nicolas	PU	CNAM	Examineur
Lartizien, Carole	DR	INSA Lyon	Examinatrice
Moceri, Pamela	PU-PH	CHU de Nice / Université Côte d'Azur	Examinatrice
Duchateau, Nicolas	MC	Université Lyon 1	Examineur (co-encadrant)
Clarysse, Patrick	DR	INSA Lyon	Directeur de thèse

## Département FEDORA – INSA Lyon - Ecoles Doctorales

SIGLE	ECOLE DOCTORALE	NOM ET COORDONNEES DU RESPONSABLE
<b>CHIMIE</b>	<b>CHIMIE DE LYON</b> <a href="https://www.edchimie-lyon.fr">https://www.edchimie-lyon.fr</a> Sec. : Renée EL MELHEM Bât. Blaise PASCAL, 3e étage secretariat@edchimie-lyon.fr	<b>M. Stéphane DANIELE</b> C2P2-CPE LYON-UMR 5265 Bâtiment F308, BP 2077 43 Boulevard du 11 novembre 1918 69616 Villeurbanne <a href="mailto:directeur@edchimie-lyon.fr">directeur@edchimie-lyon.fr</a>
<b>E.E.A.</b>	<b>ÉLECTRONIQUE, ÉLECTROTECHNIQUE, AUTOMATIQUE</b> <a href="https://edeea.universite-lyon.fr">https://edeea.universite-lyon.fr</a> Sec. : Stéphanie CAUVIN Bâtiment Direction INSA Lyon Tél : 04.72.43.71.70 secretariat.edeea@insa-lyon.fr	<b>M. Philippe DELACHARTRE</b> INSA LYON Laboratoire CREATIS Bâtiment Blaise Pascal, 7 avenue Jean Capelle 69621 Villeurbanne CEDEX Tél : 04.72.43.88.63 <a href="mailto:philippe.delachartre@insa-lyon.fr">philippe.delachartre@insa-lyon.fr</a>
<b>E2M2</b>	<b>ÉVOLUTION, ÉCOSYSTÈME, MICROBIOLOGIE, MODÉLISATION</b> <a href="http://e2m2.universite-lyon.fr">http://e2m2.universite-lyon.fr</a> Sec. : Sylvie ROBERJOT Bât. Atrium, UCB Lyon 1 Tél : 04.72.44.83.62 secretariat.e2m2@univ-lyon1.fr	<b>M. Philippe NORMAND</b> Université Claude Bernard Lyon 1 UMR 5557 Lab. d'Ecologie Microbienne Bâtiment Mendel 43, boulevard du 11 Novembre 1918 69 622 Villeurbanne CEDEX <a href="mailto:philippe.normand@univ-lyon1.fr">philippe.normand@univ-lyon1.fr</a>
<b>EDISS</b>	<b>INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES-SANTÉ</b> <a href="http://ediss.universite-lyon.fr">http://ediss.universite-lyon.fr</a> Sec. : Sylvie ROBERJOT Bât. Atrium, UCB Lyon 1 Tél : 04.72.44.83.62 secretariat.ediss@univ-lyon1.fr	<b>Mme Sylvie RICARD-BLUM</b> Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS) - UMR 5246 CNRS - Université Lyon 1 Bâtiment Raulin - 2ème étage Nord 43 Boulevard du 11 novembre 1918 69622 Villeurbanne Cedex Tél : +33(0)4 72 44 82 32 <a href="mailto:sylvie.ricard-blum@univ-lyon1.fr">sylvie.ricard-blum@univ-lyon1.fr</a>
<b>INFOMATHS</b>	<b>INFORMATIQUE ET MATHÉMATIQUES</b> <a href="http://edinfomaths.universite-lyon.fr">http://edinfomaths.universite-lyon.fr</a> Sec. : Renée EL MELHEM Bât. Blaise PASCAL, 3e étage Tél : 04.72.43.80.46 infomaths@univ-lyon1.fr	<b>M. Hamamache KHEDDOUCI</b> Université Claude Bernard Lyon 1 Bât. Nautibus 43, Boulevard du 11 novembre 1918 69 622 Villeurbanne Cedex France Tél : 04.72.44.83.69 <a href="mailto:hamamache.kheddouci@univ-lyon1.fr">hamamache.kheddouci@univ-lyon1.fr</a>
<b>Matériaux</b>	<b>MATÉRIAUX DE LYON</b> <a href="http://ed34.universite-lyon.fr">http://ed34.universite-lyon.fr</a> Sec. : Yann DE ORDENANA Tél : 04.72.18.62.44 yann.de-ordenana@ec-lyon.fr	<b>M. Stéphane BENAYOUN</b> Ecole Centrale de Lyon Laboratoire LTDS 36 avenue Guy de Collongue 69134 Ecully CEDEX Tél : 04.72.18.64.37 <a href="mailto:stephane.benayoun@ec-lyon.fr">stephane.benayoun@ec-lyon.fr</a>
<b>MEGA</b>	<b>MÉCANIQUE, ÉNERGÉTIQUE, GÉNIE CIVIL, ACOUSTIQUE</b> <a href="http://edmega.universite-lyon.fr">http://edmega.universite-lyon.fr</a> Sec. : Stéphanie CAUVIN Tél : 04.72.43.71.70 Bâtiment Direction INSA Lyon mega@insa-lyon.fr	<b>M. Jocelyn BONJOUR</b> INSA Lyon Laboratoire CETHIL Bâtiment Sadi-Carnot 9, rue de la Physique 69621 Villeurbanne CEDEX <a href="mailto:jocelyn.bonjour@insa-lyon.fr">jocelyn.bonjour@insa-lyon.fr</a>
<b>ScSo</b>	<b>ScSo*</b> <a href="https://edsciencessociales.universite-lyon.fr">https://edsciencessociales.universite-lyon.fr</a> Sec. : Mélina FAVETON INSA : J.Y. TOUSSAINT Tél : 04.78.69.77.79 melina.faveton@univ-lyon2.fr	<b>M. Christian MONTES</b> Université Lumière Lyon 2 86 Rue Pasteur 69365 Lyon CEDEX 07 <a href="mailto:christian.montes@univ-lyon2.fr">christian.montes@univ-lyon2.fr</a>

\*ScSo : Histoire, Géographie, Aménagement, Urbanisme, Archéologie, Science politique, Sociologie, Anthropologie

# Résumé

En routine clinique, les méthodes d'imagerie permettent d'extraire des descripteurs ou indices caractérisant la fonction cardiaque et d'établir un diagnostic. Dans le cas de l'insuffisance cardiaque, un remodelage cardiaque se produit très souvent. Plusieurs aspects de la morphologie et de la fonction sont affectés lors de ce phénomène, notamment des anomalies de forme et de déformation peuvent apparaître. De plus, des interactions entre ces deux aspects ont été mises en évidence structurellement ou reliées à certaines pathologies cardiaques. Ces interactions peuvent être difficilement analysées par de simples indices scalaires qui décrivent généralement un comportement global. L'imagerie médicale est en mesure de fournir des représentations de hautes dimensions de ces descripteurs, c'est-à-dire une information régionale/locale et à plusieurs instants du cycle cardiaque ; elles sont cependant non exploitées en routine clinique par manque de temps, de consensus et de la difficulté de leur analyse. Dans ce manuscrit, nous explorons des approches de caractérisation plus fine du lien partiellement connu entre la forme et la déformation cardiaques via des représentations hautes dimensions de ces deux aspects.

Des méthodes d'anatomie computationnelle ou d'apprentissage de variétés permettent d'exploiter ces représentations hautes dimensions individuelles et de généraliser l'analyse à une population. Néanmoins, ces méthodes ne considèrent généralement qu'un aspect de la fonction cardiaque à la fois alors que plusieurs interagissent. Les méthodes intégrant plusieurs descripteurs ne prennent habituellement pas explicitement en compte le lien possible entre eux.

Ce travail comporte trois principales contributions. Premièrement, nous proposons une stratégie pour caractériser les interactions entre la forme et la déformation cardiaques évaluées par des descripteurs hautes dimensions et démontrons sa pertinence pour plusieurs pathologies du ventricule droit. Cette stratégie est basée sur une méthode d'apprentissage non-linéaire (alignement de variétés multiples) et utilisée ici pour caractériser un lien partiellement connu alors qu'elle a été jusqu'à présent appliquée à des descripteurs évoluant dans la même variété, et pour lesquels le lien existe naturellement. Deuxièmement, nous avons évalué le bénéfice de prendre en compte le lien entre les descripteurs en étudiant les différences avec une approche qui considère chaque descripteur individuellement et d'autres approches prenant en compte plusieurs descripteurs. Pour finir, l'étude de l'influence des descripteurs de forme/déformation et de stratégies de normalisation sur notre approche a mis en valeur un possible biais introduit par les choix faits et montré que le choix approprié dépend de l'application visée.

Cette thèse montre la pertinence d'utiliser l'alignement de variétés pour considérer le lien partiellement connu entre forme et déformation cardiaques en l'illustrant dans l'étude comparée de plusieurs pathologies du ventricule droit. Ces analyses ouvrent la porte à l'exploitation de ces espaces cohérents pour des challenges plus applicatifs comme la quantification de risques.

**Mots-clés :** imagerie cardiaque, apprentissage de variétés, réduction de dimensions, forme cardiaque, déformation myocardique





# Abstract

In clinical routine, medical imaging allows to extract descriptors or scalars characterizing the cardiac function and to establish a diagnosis. In heart failure, cardiac remodeling often occurs and several aspects of morphology and function are affected during this phenomenon, which can include shape and deformation abnormalities. In addition, interactions between these two aspects have been demonstrated structurally or related to certain cardiac pathologies. These interactions are difficult to analyze by simple scalar indices that generally describe a global behavior. Medical imaging is able to provide high-dimensional representations of these descriptors, i.e., regional/local information at several instants of the cardiac cycle. However, they are not exploited in clinical routine because of the lack of time, the lack of consensus, and the difficulty of their analysis. In this manuscript, we explore approaches to further characterize the partially-known link between cardiac shape and deformation via high-dimensional representations of both aspects.

Computational anatomy or manifold learning methods allow to exploit these individual high-dimensional representations and generalize the analysis to a population. However, these methods generally consider only one aspect of cardiac function at a time, whereas several of them can interact. Methods incorporating multiple descriptors usually do not explicitly consider the possible link between them.

This work has three main contributions. First, we propose a strategy to characterize the interactions between cardiac shape and deformation assessed by high-dimensional descriptors and demonstrate its relevance for several right ventricular pathologies. This strategy is based on a non-linear learning method (Multiple Manifold Alignment) and is used here to characterize a partially-known link, whereas it has been applied so far to descriptors belonging to the same manifold, and for which the link naturally exists. Secondly, we evaluated the benefit of taking into account the link between descriptors by studying the differences with an approach that considers each descriptor individually and other approaches that consider several descriptors jointly. Finally, the study of the influence of shape/deformation descriptors and normalization strategies on our approach has highlighted a possible bias introduced by the choices made and shown that the appropriate choice depends on the targeted application.

This thesis shows the relevance of using manifold alignment to consider the partially-known link between shape and cardiac deformation by illustrating it in the comparative study of several right ventricular diseases. These analyses open the door to the exploitation of these coherent latent spaces for more applicative challenges such as risk quantification.

**Keywords** : cardiac imaging, manifold learning, dimensionality reduction, shape analysis, myocardial deformation



# Remerciements

Tout d'abord, je souhaite remercier l'ensemble des membres du jury : Maxime Sermesant et Christian Desrosiers pour avoir accepté de lire et de juger mon manuscrit en tant que rapporteur ; Alain Lalande, Nicolas Thome, Carole Lartizien et Pamela Mocerì pour avoir évalué mes travaux en tant qu'examinateur. Un merci particulier à Pamela Mocerì avec laquelle j'ai collaboré durant ma thèse.

Je souhaite ensuite remercier les personnes de CREATIS qui m'ont suivi durant cette expérience.

Merci à Nicolas et Patrick pour leur soutien et leur encadrement sans faille durant le stage et la thèse. C'était un réel plaisir de travailler avec vous.

Merci à tous les doctorants que j'ai côtoyés pendant mon parcours (principalement en pause, donc au boulot au lieu de lire mes remerciements!) : Anne-Lise, Antonio, Cyril, Benoît (team Manifold), Charles, Frank, Louise, Ludmilla, Nicolas P, Nicolas L-W, Noëlie, Théo et Suzanne. Un merci particulier à Audrey, Florian et Nina qui m'accompagne depuis le début.

Cette thèse représente aussi la fin d'un long parcours scolaire rempli de rencontre.

Merci Bertrand de m'accompagner depuis l'enfance.

Merci les 4F (Jeremy, Nassim et Raphaël) pour ces heures de basket et de moments passés ensemble à refaire nos histoires.

Merci Florian pour tous ces débats de retour de soirée.

Merci à Arthur, Julien pour ces années lycées et post-lycées remplies d'aventures.

Merci à ma team de dauphins (Alexis, Antoine, Aurélien, Charly, Robin et Valentin) pour ces études de qualités avec une nouvelle expression chaque semaine (vous êtes tous des requins à mes yeux!).

Merci la team du 10 Gab Max (Ayet, Coco, Sublet) pour cette année berlinoise et tout le reste.

Merci aussi à Antoine D'aure, Juliette, Maëlle, Mathis, Pauline et Sophia pour tous les moments précieux passés avec vous.

Merci à ma marraine pour ses conseils avisés durant la thèse.

Enfin, merci à mes parents, mes sœurs et mon frère pour la confiance qu'ils m'ont toujours apportés et permis d'être épanoui durant ces 26 années.



# Table des matières

Résumé	iii
Abstract	v
Table des figures	xiii
Liste des tableaux	xv
Liste des acronymes	xvii
<b>1 Introduction</b>	<b>1</b>
1.1 Contexte . . . . .	1
1.1.1 Éléments d’anatomie et de la fonction cardiaque . . . . .	1
1.1.2 Insuffisance cardiaque en routine clinique . . . . .	2
1.1.3 Le remodelage cardiaque . . . . .	8
1.1.4 Limites et pistes d’améliorations . . . . .	13
1.2 Problématique et challenges . . . . .	14
1.2.1 Problématique . . . . .	14
1.2.2 Challenges . . . . .	15
<b>2 Etat de l’art : Forme et déformation cardiaques hautes dimensions</b>	<b>17</b>
2.1 Introduction . . . . .	17
2.2 Comparaison de formes . . . . .	17
2.2.1 Représentation de formes hautes dimensions . . . . .	17
2.2.2 Atlas de formes . . . . .	20
2.2.3 Applications des atlas de forme issus de l’imagerie cardiaque . . . . .	21
2.3 Déformation cardiaque . . . . .	22
2.3.1 Calcul de la déformation . . . . .	22
2.3.2 Comparaison de déformation . . . . .	23
2.3.3 Enjeux de la normalisation . . . . .	24
2.4 Conclusion . . . . .	25
<b>3 Etat de l’art : Apprentissage de variétés</b>	<b>27</b>
3.1 Méthodes considérant un descripteur . . . . .	27
3.1.1 Approches linéaires . . . . .	28
3.1.2 Approches non-linéaires . . . . .	29
3.1.3 Généralisation des méthodes . . . . .	35
3.2 Méthodes considérant plusieurs descripteurs . . . . .	35
3.2.1 Stratégies d’alignement . . . . .	35
3.2.2 Stratégies de fusion . . . . .	39
3.3 Conclusion . . . . .	43

<b>4</b>	<b>Caractérisation des interactions : méthodes linéaires</b>	<b>45</b>
4.1	Base de données réelles . . . . .	45
4.1.1	Base de données . . . . .	46
4.1.2	Pré-traitement . . . . .	46
4.1.3	Descripteurs . . . . .	47
4.2	Comparaison des sous-groupes . . . . .	48
4.2.1	Descripteurs globaux . . . . .	48
4.2.2	Comparaison des moyennes . . . . .	50
4.3	Caractérisation des interactions par apprentissage de variétés linéaires . . . . .	52
4.3.1	Espaces latents . . . . .	52
4.3.2	Modes de variations . . . . .	53
4.4	Conclusion . . . . .	55
<b>5</b>	<b>Caractérisation des interactions : méthodes non-linéaires</b>	<b>57</b>
5.1	Approche proposée . . . . .	58
5.1.1	Présentation de l'approche . . . . .	58
5.1.2	Comparaison avec des méthodes de référence . . . . .	59
5.2	Etude de l'influence des hyperparamètres . . . . .	59
5.2.1	Base de données . . . . .	60
5.2.2	Choix des hyperparamètres . . . . .	60
5.3	Caractérisation des interactions entre forme et déformation . . . . .	66
5.3.1	Surcharge en pression . . . . .	68
5.3.2	Surcharge en volume . . . . .	74
5.3.3	Conclusion intermédiaire . . . . .	75
5.4	Conclusion . . . . .	76
<b>6</b>	<b>Evaluation de l'influence du choix des descripteurs et de leur normalisation</b>	<b>79</b>
6.1	Normalisation des descripteurs . . . . .	79
6.1.1	Normalisation de la forme . . . . .	79
6.1.2	Normalisation de la déformation . . . . .	80
6.2	Influence du choix de normalisation . . . . .	81
6.2.1	Espaces latents . . . . .	81
6.2.2	Influence du choix de normalisation du descripteur de forme . . . . .	82
6.2.3	Influence du choix de normalisation du descripteur de déformation . . . . .	85
6.3	Conclusion . . . . .	87
<b>7</b>	<b>Conclusion</b>	<b>91</b>
7.1	Contributions . . . . .	91
7.2	Conclusion . . . . .	92
7.3	Perspectives . . . . .	92
7.3.1	Perspectives méthodologiques . . . . .	92
7.3.2	Perspectives applicatives . . . . .	93
	<b>Bibliographie</b>	<b>95</b>

# Table des figures

1.1	Atlas 3D de l'anatomie cardiaque . . . . .	2
1.2	Images échocardiographiques . . . . .	4
1.3	Images d'Imagerie à Résonance Magnétique (IRM) d'un cœur sain selon plusieurs plans . . . . .	5
1.4	Courbe pression-volume du ventricule gauche sain . . . . .	6
1.5	Calcul de la déformation unidimensionnelle et exemple d'une définition bidimensionnelle . . . . .	8
1.6	Illustration des directions circonférentielles, radiales, et longitudinales . . . . .	9
1.7	Calcul de la déformation longitudinale par suivi de motifs . . . . .	10
1.8	Transition de l'insuffisance cardiaque avec FE préservée à réduite dans le cas d'hypertension artérielle . . . . .	10
1.9	Anatomie du ventricule droit illustrée sur un maillage 3D . . . . .	11
1.10	Schéma anatomique du coeur sain ou pathologique dans le cas de communication interauriculaire et de tétralogie de Fallot . . . . .	12
1.11	Descripteurs hautes dimensions de forme et de déformation cardiaques . . . . .	13
2.1	Exemple de maillage cardiaque surfacique et volumique . . . . .	18
2.2	Exemple de deux maillages du ventricule droit avec une correspondance point-à-point . . . . .	19
2.3	Calcul de la déformation Lagrangienne et de la déformation naturelle . . . . .	23
3.1	Deux jeux de données permettant de modéliser la dégradation du lien entre deux descripteurs . . . . .	28
3.2	Algorithme ACP appliqué à un espace courbé . . . . .	29
3.3	Illustration d'un jeu de données d'images appartenant à une variété non-linéaire . . . . .	30
3.4	Algorithme Isomap appliqué au jeu de données non bruité . . . . .	31
3.5	Mise en évidence de la robustesse de DM par rapport à LEM sur le jeu de données bruité . . . . .	33
3.6	Algorithme Diffusion Maps appliqué à un espace courbé . . . . .	33
3.7	Illustration de la sensibilité de Diffusion Maps aux dimensions relatives de la variété . . . . .	34
3.8	Coordonnées obtenues avec la méthode PLS appliquée sur l'exemple d'illustration . . . . .	37
3.9	Coordonnées obtenues après l'alignement par paires appliqué sur l'exemple d'illustration . . . . .	38
3.10	Coordonnées obtenues avec la méthode MML appliquée sur l'exemple d'illustration . . . . .	39
3.11	Coordonnées obtenues avec la méthode MKL appliquée sur l'exemple d'illustrations . . . . .	41
3.12	Coordonnées obtenues avec la méthode SNF appliquée sur l'exemple d'illustration . . . . .	42



4.1	Descripteur AS d'un patient sain en fin de systole . . . . .	48
4.2	Illustration du descripteur de forme . . . . .	49
4.3	Volume télédiastolique en fonction de l'Area Strain (AS) moyen pour différentes populations . . . . .	49
4.4	Comparaison des formes et des motifs de déformation moyens entre les populations CIA, ToF et Témoins . . . . .	51
4.5	Comparaison des formes et des motifs de déformation moyens entre les populations HP et Témoins . . . . .	52
4.6	Coordonnées et valeurs propres obtenues avec les méthodes ACP et PLS appliquées à une population de contrôle et d'hypertension pulmonaire . . . . .	53
4.7	Comparaison des trois premiers modes de variations de la forme entre l'ACP et PLS . . . . .	55
4.8	Comparaison des deux premiers modes de variations de déformation entre l'ACP et PLS . . . . .	56
5.1	Simulation de la pression et du volume du VG pendant un cycle cardiaque . . . . .	61
5.2	Etude de l'influence du paramètre $k_\sigma$ pour DM appliqué au jeu de données pression-volume . . . . .	62
5.3	Différences entre les espaces latents pression et volume estimés avec une approche indépendante . . . . .	62
5.4	Influence de $k_\sigma$ sur l'espace latent estimé par MKL . . . . .	63
5.5	Estimation de l'énergie de MML avec $k_\sigma = 10$ et $k_M = 10$ pour des valeurs de $\mu$ variables . . . . .	64
5.6	Influence de l'hyperparamètre $\mu$ sur la méthode MML avec $k_M = 10$ et $k_\sigma = 10$ fixés . . . . .	65
5.7	Influence de l'hyperparamètre $k_M$ sur la méthode MML avec $k_\sigma = 10$ et $\mu$ optimal. . . . .	66
5.8	Comparaison des espaces latents obtenus avec MML et l'alignement par paires avec des hyperparamètres optimaux . . . . .	67
5.9	Espaces latents estimés avec DM, MML et MKL pour les sous-groupes hypertension pulmonaire et témoins . . . . .	69
5.10	Deux premiers modes de variations des sous-groupes hypertension pulmonaire et témoins estimés avec (a) MML, (b) DM et (c) MKL . . . . .	70
5.11	Comparaison de la forme moyenne et du motif de déformation moyen de DM et MKL, chacun comparé à la moyenne de MML pour les sous-groupes HP et témoins . . . . .	71
5.12	Variations d'indicateurs globaux selon les deux premières dimensions de DM, MKL et MML appliqués aux sous-groupes hypertension pulmonaire et témoins . . . . .	72
5.13	Distribution de la distance moyenne aux plus proches voisins pour DM, MML et MKL appliqués aux sous-groupes Hypertension Pulmonaire (HP) et témoins selon les descripteurs de forme et de déformation . . . . .	73
5.14	Comparaison des moyennes et de cas aberrants entre MML et PLS pour les sous-groupes HP et témoins . . . . .	73
5.15	Espaces latents estimés avec MML et MKL pour les sous-groupes CIA, ToF et témoins . . . . .	75
5.16	Distribution des anomalies pour les sous-groupes CIA, ToF et témoins . . . . .	76
6.1	Illustration du transport parallèle dans notre cas d'application . . . . .	80

6.2	Motif de déformation moyen d'Area Strain de la population CIA, ToF et témoins pour les descripteurs <i>original</i> , <i>scaling</i> et <i>gradient</i> . . . . .	81
6.3	Espaces latents de déformation pour la population CIA, ToF, et témoins pour les six différentes stratégies de normalisation . . . . .	82
6.4	P-valeurs calculées entre les sous-groupes CIA et ToF à partir des espaces latents . . . . .	83
6.5	Trois premiers modes de variations avec comme descripteur de forme (a) rigide et (b) similarité pour les sous-groupes CIA, ToF et témoins . . . . .	84
6.6	Définition de quatre caractéristiques de forme sur un maillage témoin . . . . .	85
6.7	Variations selon les trois premières dimensions de cinq caractéristiques de forme définies en chaque maillage entre les formes estimées à $-2\sigma$ et à $+2\sigma$ . . . . .	86
6.8	Schéma du calcul de la référence <i>original + scaling</i> . . . . .	86
6.9	Illustration du processus pour étudier l'influence du choix de normalisation de la déformation . . . . .	88
6.10	Champ vectoriel codant les distances locales dans les espaces latents entre une référence <i>original/scaling</i> et les différentes combinaison de descripteurs . . . . .	89
6.11	Champ vectoriel codant les distances locales dans les espaces latents entre une référence <i>original/gradient</i> et les différentes combinaison de descripteurs . . . . .	90
7.1	Différences entre les motifs de déformation surfacique longitudinale et circonférentielle pour un témoin sur la paroi libre . . . . .	92



# Liste des tableaux

3.1	Généralisation des méthodes d'apprentissage de variétés considérant un descripteur . . . . .	35
4.1	Caractéristiques des populations étudiées . . . . .	46
4.2	Comparaison des volumes télédiastoliques (mL) par sous-groupes après une analyse Procrustes avec une transformation rigide ou similarité . .	47
4.3	Caractéristiques cliniques des sous-groupes étudiées . . . . .	50
4.4	Coefficient de corrélation $r^2$ entre les trois premières composantes d'une approche individuelle avec l'ACP . . . . .	54
4.5	Coefficient de corrélation $r^2$ entre les trois premières composantes d'une approche conjointe avec PLS . . . . .	54



# Liste des acronymes

- AS** Area Strain
- BNP** Peptides Natriurétiques de type B
- CCA** Canonical Correlation Analysis
- CIA** Communication InterAuriculaire
- DM** Diffusion Maps
- ECG** electrocardiogramme
- FE** Fraction d'Ejection
- FEVG** Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
- GCS** Global Circumferentiel Strain
- GLS** Global Longitudinal Strain
- GRS** Global Radial Strain
- HP** Hypertension Pulmonaire
- IRM** Imagerie par Résonance Magnétique
- LDDMM** Large Deformation Diffeomorphic Metric Mapping
- MKL** Multiple Kernel Learning
- MML** Multiple Manifold Learning
- OD** Oreillette Droite
- OG** Oreillette Gauche
- ACP** Analyse en Composantes Principales
- PLS** Partial Least Squares
- RPVTD** Relation Pression-Volume TéléDiastolique
- RPVTS** Relation Pression-Volume TéléSystolique
- SNF** Similarity Network Fusion
- SR** Strain Rate
- TAPSE** Excursion Systolique du Plan de l'Anneau Tricuspide
- ToF** Tétralogie de Fallot
- tSNE** t-distributed Stochastic Neighbor Embedding

**UMAP** Uniform Manifold Approximation and Projection

**VAE** Auto-Encoders Variationnels

**VD** Ventricule Droit

**VES** Volume d'Éjection Systolique

**VG** Ventricule Gauche

**VTD** Volume TéléDiastolique

**VTS** Volume TéléSystolique

# Chapitre 1

## Introduction

Plus d'un million de Français est touché par l'insuffisance cardiaque<sup>1</sup>. Cette incapacité du muscle cardiaque à assurer un débit sanguin suffisant pour satisfaire les besoins de l'organisme entraîne à la longue des modifications physiologiques. Les méthodes d'imagerie comme l'échocardiographie, l'imagerie par résonance magnétique et les méthodes de tomographies principalement, permettent d'appréhender ces changements complexes de la fonction cardiaque avec la pathologie, notamment les anomalies portant sur la forme et la déformation qui seront les anomalies étudiées dans cette thèse.

Ce premier chapitre regroupe des éléments sur le fonctionnement du cœur, les méthodes d'imagerie et les indicateurs utilisés en routine clinique pour l'étudier. Il présente aussi plus précisément le ventricule droit et certaines pathologies qui lui sont propres qui constituent le domaine d'applications de nos travaux. Après avoir relevé certaines limites de l'approche clinique, les problématiques scientifiques et techniques que ces dernières soulèvent seront ensuite exposées.

### 1.1 Contexte

#### 1.1.1 Éléments d'anatomie et de la fonction cardiaque

Le cœur est un organe musculaire creux qui assure la circulation sanguine au sein de l'organisme. Une anatomie simplifiée du cœur est montrée Figure 1.1. Il est composé de quatre cavités : le Ventricule Gauche (VG), le Ventricule Droit (VD), l'Oreillette Droite (OD) et l'Oreillette Gauche (OG).

Le côté droit du cœur est chargé de renvoyer au poumon le sang faible en oxygène arrivé par les veines et le côté gauche reçoit le sang oxygéné et le redistribue dans tout l'organisme par l'intermédiaire des artères. La valve tricuspide et la valve mitrale, appelées valves atrio-ventriculaires, permettent la circulation entre les cavités inférieures (les ventricules) et les cavités supérieures (les oreillettes), tandis que les valves semi-lunaires (valve pulmonaire et valve aortique) séparent les ventricules de l'artère pulmonaire et de l'aorte respectivement.

Le cycle cardiaque peut être grossièrement divisé en quatre étapes avec les phases systoliques (contraction) et les phases diastoliques (relaxation) :

- Diastole auriculaire : cette phase correspond à la relaxation et au remplissage des oreillettes avec le sang désoxygéné provenant de la veine cave et le sang oxygéné de la veine pulmonaire ; toutes les valves sont fermées.
- Diastole ventriculaire : le sang est transféré passivement dans les ventricules, les valves atrio-ventriculaires sont ouvertes.

---

1. <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/linsuffisance-cardiaque>



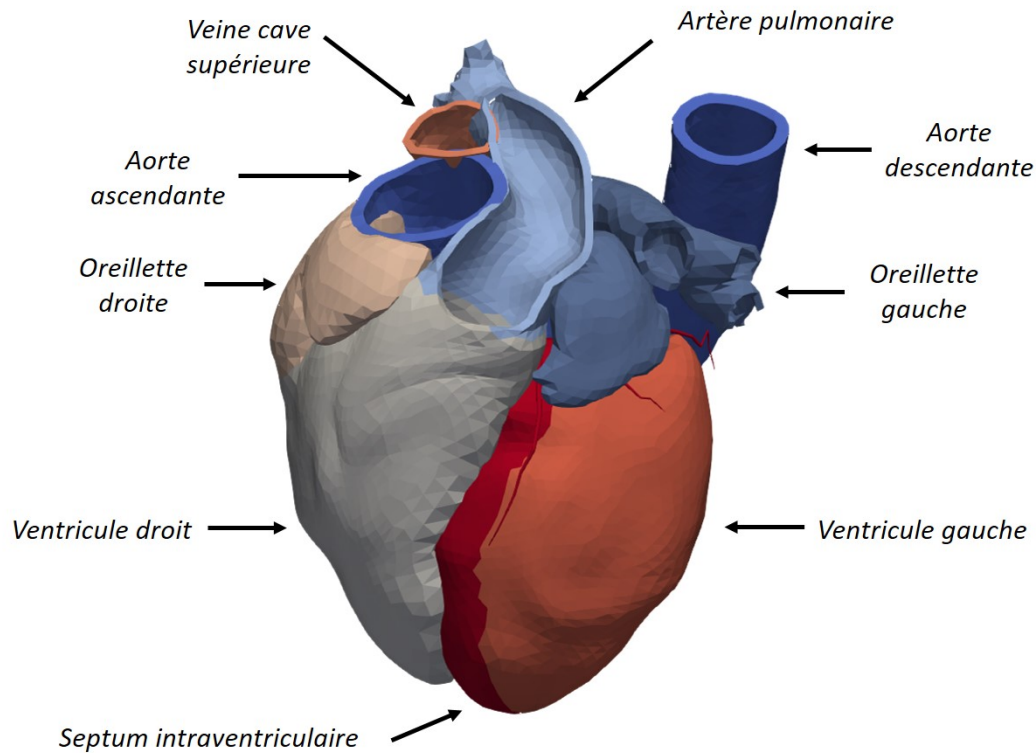


FIGURE 1.1 – Atlas 3D de l'anatomie cardiaque (d'après des données publiques (Hoogendoorn et al., 2013)).

- Systole auriculaire : les deux oreillettes se contractent et forcent le sang des oreillettes à aller dans les ventricules, les valves atrio-ventriculaires sont ouvertes.
- Systole ventriculaire : les deux ventricules se contractent et forcent le sang désoxygéné vers l'artère pulmonaire et le sang oxygéné vers l'aorte, les valves atrio-ventriculaires sont fermées et les valves semi-lunaires sont ouvertes.

Ce cycle de quatre étapes est répété dans le temps pour oxygéner le sang et le distribuer aux organes en permanence. La fin de diastole et la fin de systole ventriculaire sont deux moments clés du cycle cardiaque correspondant respectivement au moment où le muscle cardiaque est le plus relaxé et le plus contracté.

### 1.1.2 Insuffisance cardiaque en routine clinique

Dans le cas d'insuffisance cardiaque, une réduction du débit cardiaque et une élévation des pressions de remplissage au repos ou pendant l'effort peuvent entraîner des anomalies de structures fortes. La section suivante décrit comment ces aspects sont étudiés en routine clinique.

L'essoufflement est le principal symptôme de l'insuffisance cardiaque. Il peut se manifester comme une simple gêne pendant l'effort ou du mal à récupérer son souffle après l'effort, jusqu'aux formes les plus graves entraînant une gêne au repos. D'autres symptômes existent comme le gonflement de certaines parties du cœur (foie, veines du cou, jambes) ou une prise de poids rapide (supérieure à 2kg par semaine). Néanmoins, ces symptômes sont non spécifiques à l'insuffisance cardiaque et donc ne permettent pas de la différencier des autres maladies (Ponikowski et al., 2016).

Pour les patients présentant des symptômes pour la première fois, la probabilité d'une insuffisance cardiaque doit d'abord être évaluée sur la base des antécédents cliniques du patient (maladie coronarienne, hypertension artérielle, etc.), des symptômes présentés, d'un examen physique et d'un électrocardiogramme (ECG) au repos.

L'ECG est un examen clinique très simple et très utilisé qui enregistre l'activité électrique du cœur grâce à des électrodes placées à plusieurs endroits du corps. Il permet de détecter rapidement certains problèmes cardiaques et de surveiller le bon fonctionnement du cœur.

Si au moins un élément est anormal, une analyse de la quantité des Peptides Natriurétiques de type B (BNP) et N-terminal pro-BNP dans le sang est normalement réalisée. Les peptides natriurétiques sont des neuro-hormones synthétisées par les cellules cardiaques, appelées cardiomyocytes, en réponse à une augmentation de la pression sanguine, donc particulièrement en cas d'insuffisance cardiaque. Les patients présentant des concentrations plasmatiques normales de peptides natriurétiques sont peu susceptibles de souffrir d'insuffisance cardiaque.

Ces mesures permettent d'établir un premier diagnostic de travail, en identifiant les patients qui nécessitent une analyse plus approfondie de la fonction cardiaque. Pour cela des méthodes d'imagerie sont nécessaires pour observer le fonctionnement du cœur. La section suivante présente ces différentes méthodes.

### 1.1.2.1 Méthodes d'imagerie

**L'échocardiographie :** L'échographie cardiaque ou l'échocardiographie est la première méthode d'imagerie utilisée en routine clinique (Garbi et al., 2016). Elle permet de fournir des informations immédiates sur le volume des cavités, la fonction des ventricules gauche et droit, l'épaisseur des parois et le fonctionnement des valves. Ces informations sont cruciales pour établir un diagnostic. D'autres méthodes d'imagerie sont utilisées seulement en cas d'incertitude sur le diagnostic.

L'échographie repose sur le principe suivant : une sonde échographique envoie des ondes ultrasonores dans le corps du patient en direction de l'organe à imager (dans notre cas le cœur). Ces ondes se propagent dans le corps et sont réfléchies ou diffusées en fonction des propriétés acoustiques des milieux rencontrés. Ces ondes réfléchies, ou échos, sont captées par la sonde et traitées pour reconstruire une image de la région dans laquelle les ultrasons se sont propagés.

Cette méthode d'imagerie est non-invasive, rapide et peu chère. Néanmoins, les images reconstruites présentent une structure grumeleuse, appelé speckle, qui rend difficile leur interprétation et une visualisation précise des structures anatomiques.

Trois principaux modes sont employés pour les échocardiographies cliniques :

- Imagerie de mode B
- Imagerie de mode M
- Imagerie Doppler

L'imagerie de mode B (pour Brightness-mode) est la plus usuelle en routine clinique. Les images sont affichées avec une échelle de couleur grise qui rend les tissus fortement réfléchissants comme les valves ou les muscles, brillants à l'image tandis que les tissus peu échogènes comme le sang apparaissent sombres.

L'imagerie de mode M écoute la réponse des tissus dans une direction spatiale avec une résolution temporelle plus élevée que le mode B pour observer des mouvements rapides, les valves par exemple ou pour mesurer précisément des déplacements.

L'imagerie Doppler est basée sur le principe Doppler et permet la mesure de vitesse des fluides et des tissus (Doppler tissulaire). Elle permet une évaluation hémodynamique du cœur (Anavekar et Oh, 2009) grâce à la mesure de volumes et l'estimation des pressions ventriculaires à partir de la vitesse du sang.

Un exemple de l'imagerie en mode B et Doppler en coupe apicale est montré Figure 1.2.

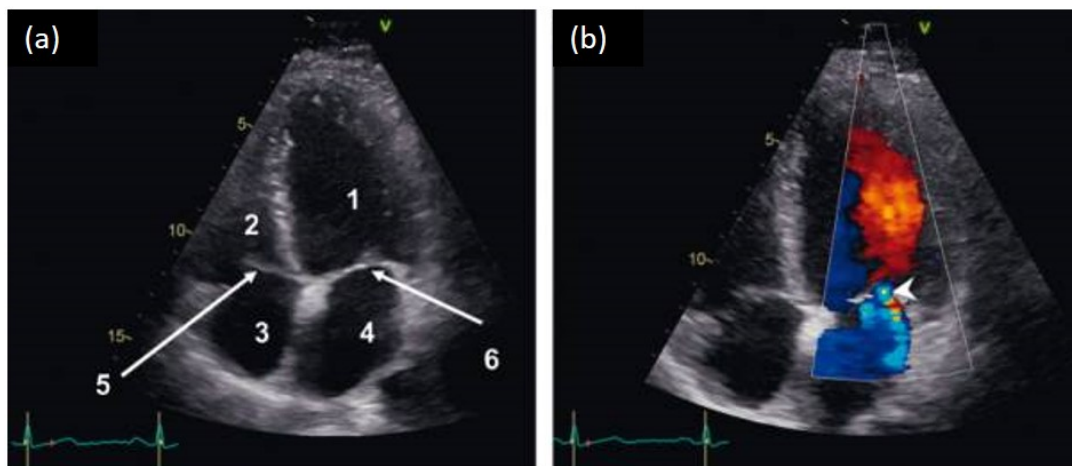


FIGURE 1.2 – Images échocardiographiques de mode B en coupe apicale quatre cavités en niveaux de gris (a) mode Doppler couleur (b). 1 : VG, 2 : VD, 3 : OD, 4 : OG, 5 : valve tricuspidale, 6 : valve mitrale. Source : [http://wiki.side-sante.fr/doku.php?id=sides:ref-trans:imagerie\\_dfgsm:chapitre\\_24\\_imagerie\\_cardiovasculaire](http://wiki.side-sante.fr/doku.php?id=sides:ref-trans:imagerie_dfgsm:chapitre_24_imagerie_cardiovasculaire).

L'échocardiographie en routine clinique est généralement 2D. Il existe l'échocardiographie 3D qui permet d'éviter les hypothèses géométriques et les problèmes liés au plan de l'image qui existe avec l'imagerie 2D, particulièrement pour le VD qui est difficile à imager du fait de sa géométrie complexe. L'échocardiographie 3D permet une meilleure précision et reproductibilité pour l'évaluation des chambres ventriculaires (Konstam et al., 2011).

**Imagerie par Résonance Magnétique :** L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une méthode d'imagerie basée sur la magnétisation de notre corps (Ponikowski et al., 2016). Sous l'influence d'un fort champ magnétique  $B_0$ , les molécules d'eau qui composent principalement nos tissus, et formant des dipôles, sont forcées à s'aligner dans la direction du champ magnétique  $B_0$  qui est une position d'équilibre. Sous l'impulsion d'un second champ magnétique, les dipôles sont mis en résonance et quittent leurs positions d'équilibre. Lorsque le second champ magnétique est coupé, les moments magnétiques vont progressivement retrouver leurs positions d'équilibre en un certain temps qui dépend de la composition des molécules présentes dans le tissu. Le temps et l'énergie produits par les dipôles pour retrouver la position d'équilibre, permettent d'imager l'organe visé.

Cette méthode est non invasive sauf en cas d'injection d'agents de contraste et fournit des images présentant des contrastes riches entre les différents tissus. Elle

est considérée comme une méthode de référence en imagerie cardiaque en raison de sa capacité à fournir des estimations de la fonction et une caractérisation des tissus précise et reproductible. La Figure 1.3 montre des exemples d'images cardiaques obtenues en IRM. Ces images peuvent être anatomiques (i.e statiques) ou dynamiques. L'IRM est capable de produire des images dans n'importe quel plan de l'espace et avec un champ de vue presque illimité, ce qui permet une flexibilité pour évaluer les structures cardiaques. Néanmoins, son coût élevé et sa non portabilité restent des limites importantes à son utilisation en routine. De plus, les personnes claustrophobes, ayant un pacemaker ou un défibrillateur implantés ne peuvent pas accéder à ce mode d'imagerie (Kilner et al., 2010).

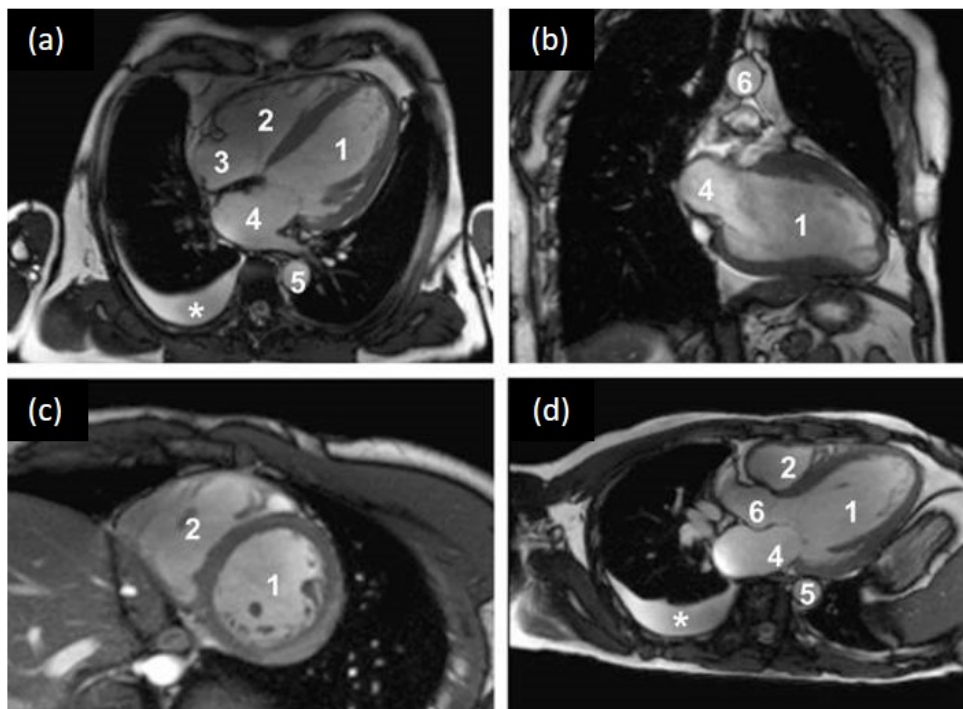


FIGURE 1.3 – Images IRM d'un cœur sain selon le plan grand axe 4 cavités (a), grand axe 2 cavités (b), petit axe (c), plan passant par la chambre de chasse du VG (d). 1 : VG, 2 : VD, 3 : OD, 4 : OG, 5 : aorte descendante, 6 : aorte ascendante. Source : [http://wiki.side-sante.fr/doku.php?id=sides:ref-trans:imagerie\\_dfgsm:chapitre\\_24\\_imagerie\\_cardiovasculaire](http://wiki.side-sante.fr/doku.php?id=sides:ref-trans:imagerie_dfgsm:chapitre_24_imagerie_cardiovasculaire)

**Autres méthodes d'imagerie :** L'échocardiographie et l'IRM sont les deux méthodes les plus recommandées et utilisées pour accéder à la structure et à la fonction cardiaque. Néanmoins, il existe d'autres méthodes d'imagerie telles que les méthodes de tomographie (e.g à rayons X (scanner X), la tomographie par émission de positon (TEP) ou par émission monophotonique (SPECT)) qui permettent d'accéder au flux sanguin et à la viabilité du myocarde mais exposent le patient à un rayonnement ou un radiotracer donc moins utilisés en routine clinique. De plus, la tomographie avec injection d'un produit de contraste, appelée angiographie, peut être utilisée pour obtenir une visualisation précise des vaisseaux sanguins en 3D.

### 1.1.2.2 Descripteurs de la fonction cardiaque

Les méthodes d'imagerie décrites dans la section précédente permettent de visualiser le cœur et d'extraire des images des descripteurs et des indices. Le rôle de ces descripteurs est de caractériser/quantifier la fonction cardiaque. Les cardiologues recherchent particulièrement à décrire les caractéristiques physiologiques du cœur normal et pathologique comme la contractilité (la capacité du cœur à se contracter), l'élasticité (la faculté des ventricules à s'agrandir quand ils se remplissent de sang) et la capacité d'éjection (quantité de sang qu'un ventricule peut éjecter à chaque battement) des ventricules. Ces éléments peuvent être estimés à partir de la courbe pression-volume comme montré dans la Figure 1.4. L'obtention de cette courbe nécessite cependant l'insertion d'un cathéter dans les ventricules, ce qui est très invasif et généralement pas réalisé pour un examen d'imagerie diagnostique, mais très utilisé dans la recherche animale pour caractériser le cœur et sa fonction.

La courbe pression-volume fait apparaître les moments clés du cycle cardiaque (i.e. fin de diastole et fin de systole) et les principaux descripteurs de volume (Volume TéléDiastolique (VTD) et Volume TéléSystolique (VTS)). De plus, cette courbe permet de définir la relation pression-volume en fin de systole (Relation Pression-Volume TéléSystolique (RPVTS)) qui décrit la contractilité d'un ventricule (VG dans cet exemple), ou en fin de diastole (Relation Pression-Volume TéléDiastolique (RPVTD)) décrivant la rigidité.

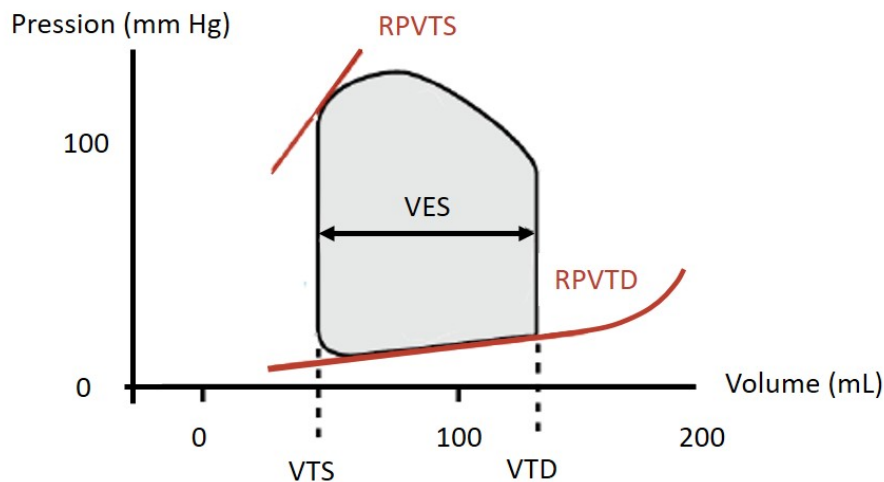


FIGURE 1.4 – Courbe pression-volume du VG sain. Les courbes rouges servant à estimer le RPVTS (Relation Pression-Volume TéléSystolique) et le RPVTD (Relation Pression-Volume TéléDiastolique). VES : Volume d'Éjection Systolique, VTS : Volume TéléSystolique et VTD : Volume TéléDiastolique. Image adaptée de : <http://www.adsmexico.com/medic/Fonctioncardiaque.html>

Les méthodes d'imagerie permettent d'estimer les indicateurs de volume ou de déformation qui décrivent ces comportements physiologiques du cœur. Dans le cas d'insuffisance cardiaque par exemple, les patients sont classés en fonction de l'indice appelé Fraction d'Éjection (FE) défini par le rapport entre le volume de sang éjecté en systole (Volume d'Éjection Systolique (VES)) et le VTD et généralement exprimé en pourcentage. Le VES correspond à la quantité de sang éjecté à chaque battement et est défini comme la différence de volume en fin de diastole (VTD) et en fin de systole (VTS).



Trois catégories existent : FE préservée, FE modérément altérée et FE réduite (Ponikowski et al., 2016). Cette catégorisation est basée sur la Fraction d’Ejection du Ventricule Gauche (FEVG) qui est un descripteur extrait pendant une échocardiographie ou un IRM en routine clinique et calculé à partir des volumes.

Avant d’extraire ou de calculer des descripteurs à partir d’une image, une étape de segmentation et de suivi temporel (tracking) est préalablement nécessaire. Il faut aussi noter que le type d’image, la façon de calculer les descripteurs et ces deux étapes peuvent introduire de la variabilité dans les différentes mesures comme celles présentées dans (Amzulescu et al., 2019) pour les descripteurs de déformation.

**Indices de volume :** Les descripteurs de volume permettent d’obtenir des informations sur l’éjection des ventricules. La FE, le VES sont très utilisés en routine clinique.

Le débit cardiaque qui est le volume de sang éjecté par unité de temps est égal au produit entre la fréquence cardiaque  $F_c$  exprimé en nombre de battements par minute et VES. Ces indicateurs peuvent être calculés pour les deux ventricules et permettent de caractériser l’éjection du cœur droit et gauche.

**Indices de déformation :** Pour estimer la contractilité et la rigidité, des valeurs de déformation du myocarde, appelées *strain* peuvent être calculées, notamment en échocardiographie (par suivi de motif (speckle tracking) ou imagerie Doppler tissulaire) ou en IRM de marquage tissulaire (IRM tagging) (Amzulescu et al., 2019). Le *strain* en 1D correspond au changement relatif de la longueur d’un segment du myocarde (souvent exprimé en clinique entre la fin de diastole et la fin de systole). En 2D, le *strain* est exprimé par un tenseur de déformation dont les composantes expriment les déformations et les cisaillements relativement aux axes d’un repère comme le montre la Figure 1.5 :

$$\begin{pmatrix} \epsilon_x & \epsilon_{xy} \\ \epsilon_{yx} & \epsilon_x \end{pmatrix} \quad (1.1)$$

Le même principe peut-être appliqué en 3D et sera détaillé dans la Section 2.3. La déformation est sans unité et est généralement exprimée en pourcentage. Une valeur positive reflète un allongement, une valeur négative un raccourcissement. Le Strain Rate (SR), est la vitesse de changement de la déformation et est généralement exprimé en pourcentage par seconde ; elle correspond au *strain* divisé par la fréquence cardiaque.

La déformation 3D du VG est généralement calculée par rapport à un repère local radial-circumférentiel-longitudinal. On dispose donc des déformations selon les directions anatomiques comme illustré sur la Figure 1.6. La déformation peut être ramenée à l’ensemble du ventricule et ainsi résumée à une valeur scalaire : on parle ainsi du Global Longitudinal Strain (GLS), Global Circumferential Strain (GCS) et Global Radial Strain (GRS) (respectivement la déformation globale longitudinale, circumférentielle et radiale), ou calculée régionalement pour une certaine zone du myocarde. Dans ce cas, l’information est généralement synthétisée dans la représentation conventionnelle à 17 secteurs (ou segments) anatomiques comme le montre la Figure 1.7.

D’autres grandeurs peuvent être utilisées pour compléter l’évaluation du mouvement et de la déformation. Pour le VG, on peut définir le terme de rotation du VG qui fait référence à la rotation du myocarde autour du grand axe du VG et s’exprime en degrés. Dans un cœur normal, la base et l’apex du ventricule tournent dans des

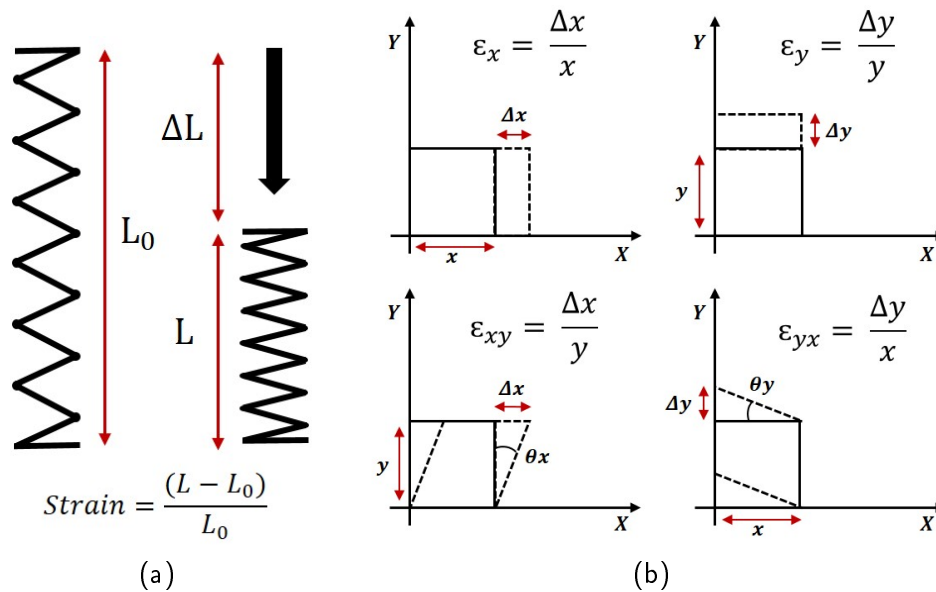


FIGURE 1.5 – Calcul de la déformation (a) unidimensionnelle (appelée déformation Lagrangienne) et (b) exemple de définition bidimensionnelle (adaptée de (D'hooge et al., 2000)).

directions opposées. La différence absolue entre la rotation au niveau de l'apex et de la base est appelée l'angle de torsion net du VG (également exprimé en degrés).

Pour le ventricule droit, l'Excursion Systolique du Plan de l'Anneau Tricuspide (TAPSE), correspond au déplacement de la valve tricuspide pendant la systole et est mesuré en échographie de mode M. Il reflète la déformation longitudinale du VD et est fortement corrélé avec la fonction globale du VD (Sato et al., 2012).

**Indices de forme :** Des mesures permettant de décrire la forme sont aussi utilisées : des longueurs comme le diamètre interne en fin de diastole du VG ou le diamètre basal du VD, des indices de changement d'aire fractionnel (ang. fractional area change, FAC) pour les deux ventricules entre la fin de diastole et la fin de systole peuvent être utilisés pour décrire la fonction systolique. L'épaisseur du myocarde est aussi un facteur important qui reflète le degré d'hypertrophie. Un indice de sphéricité est aussi associé à la fonction diastolique du VG (Ambale-Venkatesh et al., 2017). De plus, des indices de courbures des ventricules peuvent décrire également la forme (Addetia et al., 2016), notamment la courbure moyenne du septum serait un bon indicateur en cas d'hypertrophie du septum basal (Marciniak et al., 2021). Le Chapitre 2 couvrira des aspects plus avancés de ces indices.

### 1.1.3 Le remodelage cardiaque

Le remodelage cardiaque représente les adaptations structurelles ou morphologiques du cœur pour préserver sa fonction. Ce remodelage peut être adaptatif avec l'âge ou pour un athlète par exemple (Maron et Pelliccia, 2006) ou intervenir en cas de maladie. Dans le cas d'une pathologie, ces changements interviennent d'abord pour préserver au mieux la fonction cardiaque jusqu'à l'apparition évidente de symptômes cliniques. Les modifications de forme les plus communément observées sont : la dilatation du VG, l'augmentation de la masse ventriculaire, l'hypertrophie, la dilatation aortique et l'altération de la fonction systolique (Gilbert et al.,

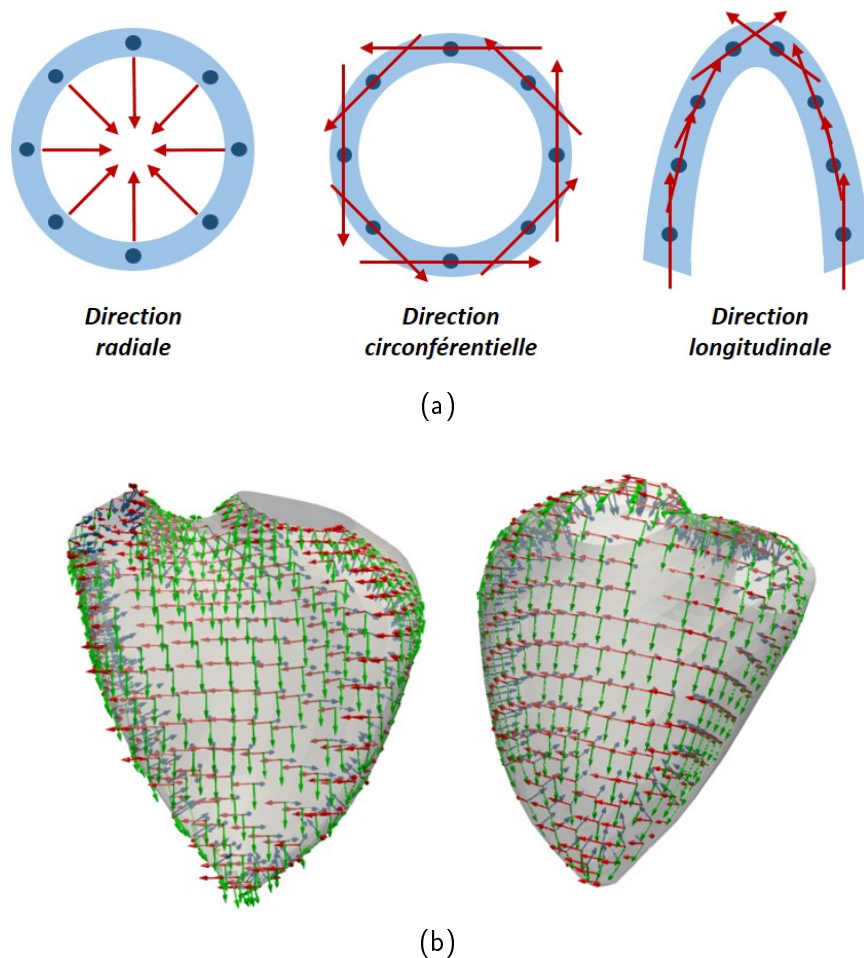


FIGURE 1.6 – Illustration des directions circonférentielles, radiales, et longitudinales (a) sur un schéma du VG, (b) en chaque point d'un maillage 3D du VD.

2020). Ce remodelage peut être décrit en routine clinique avec les descripteurs morphométriques et fonctionnels détaillés dans la section précédente. Disposer d'une information locale de ces indices permettrait d'avoir des informations plus précises et de mieux caractériser les différents aspects du remodelage. Nous pouvons aussi constater que beaucoup de facteurs rentrent en compte dans ce remodelage et affectent plusieurs traits de la fonction (Konstam et al., 2011; Sanz et al., 2019) et notamment la forme et la dynamique des structures cardiaques, et qu'un seul indice et unique n'est pas suffisant pour décrire sa complexité.

### 1.1.3.1 Le ventricule gauche

Le processus de remodelage en cas d'insuffisance cardiaque du VG est bien décrit dans la littérature (Konstam et al., 2011). Trois principaux motifs de déformation ont été identifiés dans le cas d'insuffisance cardiaque avec une FE réduite basée sur l'indice de masse du VG et l'épaisseur relative du myocarde (Verma et al., 2008) : le remodelage concentrique (augmentation de l'épaisseur), l'hypertrophie excentrique (augmentation de l'indice de masse) et l'hypertrophie concentrique (augmentation des deux indices).



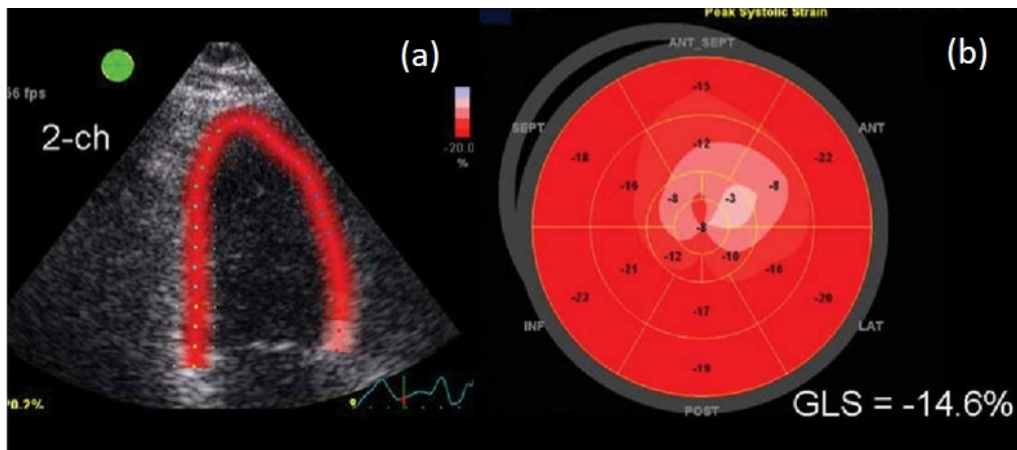


FIGURE 1.7 – Calcul de la déformation longitudinale par suivi de motif (speckle tracking). (a) Vue 2 chambres, (b) Mesure régionale de la déformation dans le diagramme 17 segments et globale avec GLS.  
Image originale : (Scholte et al., 2011)

Dans le cas d’hypertension artérielle par exemple, ce remodelage se manifeste tout d’abord par une augmentation de la déformation circonférentielle pour préserver au mieux la fonction cardiaque et la fraction d’éjection et compenser la diminution de la déformation longitudinale (Figure 1.8). Lorsque la déformation circonférentielle ne peut plus augmenter, la FE diminue et donc altère la fonction cardiaque. Accéder à ce remodelage et à l’adaptation du VG dans ce cas précis permet de détecter préalablement l’insuffisance cardiaque avant la diminution de la FE.

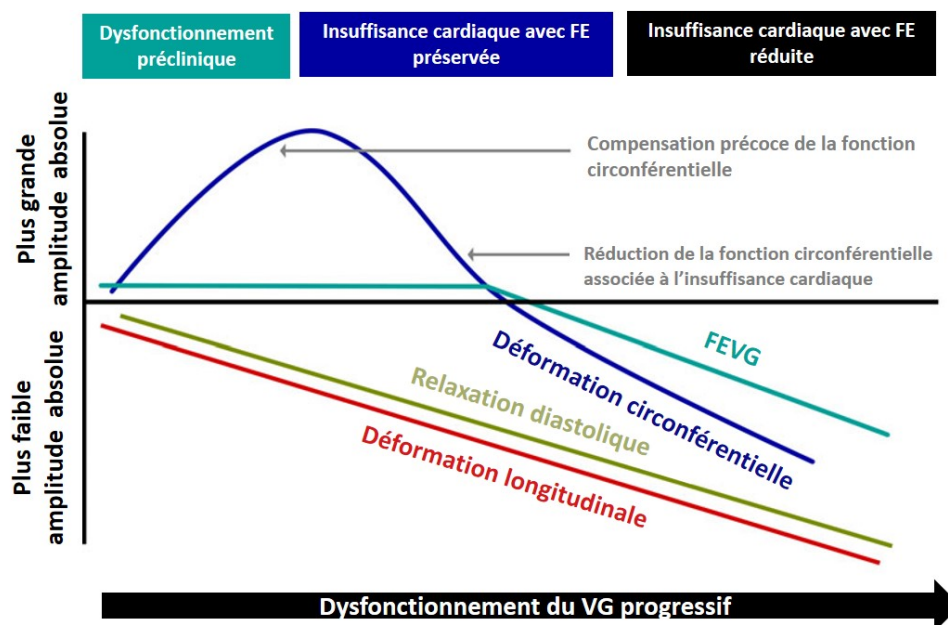


FIGURE 1.8 – Transition de l’insuffisance cardiaque avec FE préservée à réduite en cas d’hypertension artérielle. Image adaptée de (Cikes et Solomon, 2016).

### 1.1.3.2 Le ventricule droit

La fonction du VD a été assez peu étudiée par rapport à celle du VG car le VD a été longtemps considéré comme un conduit passif entre la circulation veineuse et les poumons (Bakos, 1950). Néanmoins, de nombreuses études ont montré l'importance du rôle du VD dans le pronostic patient pour diverses maladies cardiaques (Voelkel et al., 2006). Par exemple, dans le cas d'insuffisance cardiaque, le descripteur du VD TAPSE est un bon indicateur pour la prédiction du dysfonctionnement de la fonction systolique du VG (Guazzi et al., 2013). Des études récentes soulignent aussi la nécessité de comprendre et d'évaluer la fonction du VD dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (Gorter et al., 2018). La description du VD sain ou pathologique qui suit est basée essentiellement sur les travaux de Sanz et al. (2019).

Le VD normal est associé à une basse pression et à une forte souplesse pour assurer le transfert du sang vers les artères pulmonaires de manière efficace sur le plan énergétique. Il est relié au retour veineux d'un côté et à la circulation pulmonaire de l'autre. D'un point de vue anatomique, le VD est plus souvent décrit en termes de trois composants : la chambre d'admission, l'apex et l'*infundibulum* qui est la chambre de chasse du VD (Sanz et al., 2019). D'autres partitions du VD existent, comme illustré en Figure 1.9 sur des maillages issus du logiciel 4D-RV Function 2.0 (TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleißheim, Germany) que nous avons utilisées dans cette thèse.

Le VD est difficile à imaginer en routine en raison de sa forme de croissant complexe. L'émergence de l'échocardiographie 3D a apporté une meilleure visualisation, mais pose plusieurs challenges en termes de quantification, robustesse et complexité des analyses (Addetia et al., 2019; Duchateau et al., 2021).

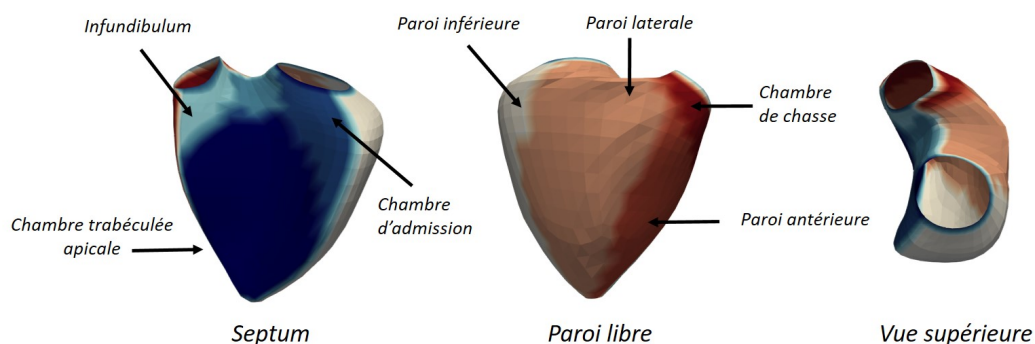


FIGURE 1.9 – Anatomie du ventricule droit d'un sujet sain en fin de diastole illustrée sur un maillage 3D.

L'adaptation du VD à la maladie est déterminée par le degré de surcharge de pression, de surcharge de volume et d'altérations de la contractilité. Ces situations peuvent coexister à des degrés divers (Sanz et al., 2019). Nous ne présenterons ici que les conséquences de la surcharge en pression et en volume.

**Surcharge en pression :** La surcharge en pression désigne l'état pathologique du muscle cardiaque dans lequel il doit se contracter tout en subissant une postcharge excessive (la postcharge étant la pression contre laquelle le cœur doit lutter pour éjecter le sang pendant la systole). La surcharge en pression conduit à une hypertrophie du VD, un aplatissement du septum inter-ventriculaire. Le VD répond initialement par un remodelage "adaptatif" caractérisé par des volumes et une fonction relative

préservés. Cela correspond à un stade où l'état fonctionnel, la capacité d'exercice et le débit cardiaque peuvent rester raisonnablement bien conservés. Lorsque cette adaptation homéométrique s'épuise et que la contractilité ne peut plus augmenter pour s'adapter, un remodelage "inadapté" (adaptation hétérométrique) se met en place avec une hypertrophie, une dilatation progressive du VD et une dyssynchronie (Sanz et al., 2019). Dans le cas d'hypertension pulmonaire, les patients subissent une surcharge en pression due à un rétrécissement des artères reliées aux poumons ce qui affecte la contractilité du cœur et sa fonction. Cela entraîne des anomalies de forme et de déformation qui s'accroissent au fur et à mesure que la condition du patient se dégrade (Moceri et al., 2018).

**Surcharge en volume :** La surcharge en volume désigne l'état d'une des chambres du cœur dans laquelle se trouve un volume de sang trop important pour qu'elle puisse fonctionner efficacement. Les principaux marqueurs d'une surcharge en volume sont la dilatation et l'hypertrophie du VD (augmentation de la masse de la paroi libre avec une épaisseur conservée). Une autre conséquence importante de la surcharge en volume du VD est un dysfonctionnement simultané du VG (Naeije et Badagliacca, 2017). Le VD peut préserver sa contractilité pendant une longue durée (Szabó et al., 2006), mais qui semble différer en fonction de la maladie. Par exemple, Moceri et al. (2020) montrent une conservation de la déformation de la paroi libre pour les patients ayant une Communication InterAuriculaire (CIA), tandis que pour la pathologie Tétralogie de Fallot (ToF), on observe une diminution de la déformation de la paroi libre.

CIA est une maladie congénitale caractérisée par un trou dans le septum interauriculaire (entre les deux oreillettes) et schématisé Figure 1.10. Une surcharge en volume est observée dans le VD quand le trou devient significatif hémodynamiquement, c'est-à-dire que le flux sanguin à travers ce trou devient trop important.

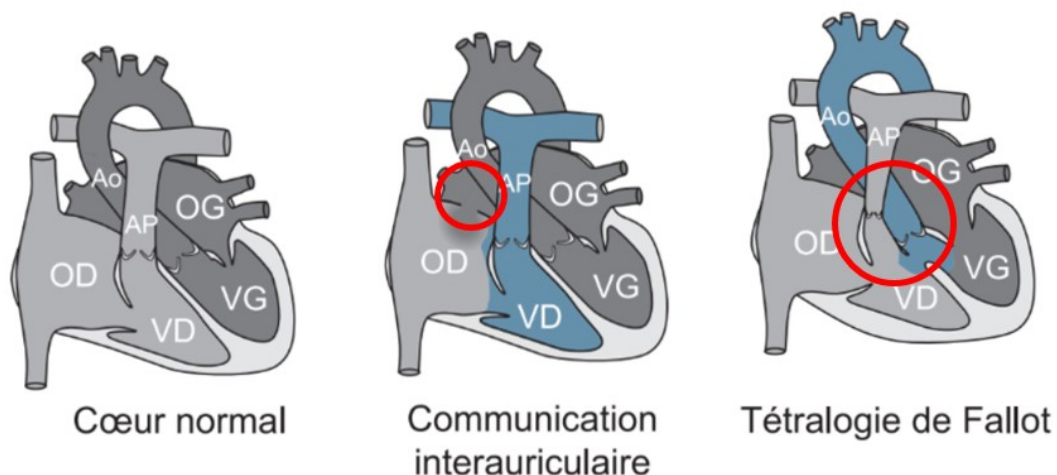


FIGURE 1.10 – Schéma anatomique du cœur sain ou pathologique dans le cas de Communication interauriculaire (CIA) et de Tétralogie de Fallot (ToF) (Rochais et al., 2019).

La ToF est aussi une maladie congénitale qui présente comme caractéristiques habituellement un septum conal (partie supérieure-antérieure du ventricule gauche) dévié, une racine aortique « à cheval » sur le septum interventriculaire, et une hypertrophie ventriculaire droite (Figure 1.10). Une réparation a lieu généralement pendant l'enfance, et le chirurgien doit fermer la communication interventriculaire et

soulager l’obstruction de la sortie du ventricule droit classiquement responsable de l’apparition d’une régurgitation pulmonaire. La régurgitation pulmonaire chronique peut avoir un impact sur le pronostic à long terme et peut être responsable de symptômes et conduire à une insuffisance cardiaque chronique.

### 1.1.4 Limites et pistes d’améliorations

#### 1.1.4.1 Des indices aux descripteurs hautes dimensions

L’utilisation de plusieurs indices globaux pour étudier la fonction cardiaque ne permet pas d’appréhender des variations régionales ou locales car décrivant seulement un comportement global de phénomènes complexes. Certaines représentations comme le diagramme 17 segments (pour le ventricule gauche) permettent d’obtenir une information régionale, notamment à des endroits clés du ventricule.

Néanmoins, ces représentations n’exploitent pas les descripteurs hautes dimensions que peuvent aujourd’hui fournir les méthodes d’imagerie, et ne sont pas exploitées par manque de temps, de consensus et pour la difficulté de leur analyse. Par exemple, dans le cas de l’étude du ventricule droit, une échocardiographie 3D permet d’extraire des maillages 3D de la forme. Ces maillages permettent d’accéder à des mesures de déformations directement sur le maillage. La Figure 1.11 montre un exemple d’extraction du maillage avec le logiciel 4D-RV Function 2.0 (TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleißheim, Germany). Dans cet exemple, un descripteur de déformation appelé Area Strain (AS) est calculé en chaque point du maillage et représente le changement relatif d’aire entre deux cellules du maillage entre la fin de diastole et la fin de systole. Ce type d’approche permet d’obtenir des informations locales et précises pour un descripteur, mais est plus difficile à exploiter que de simples indices car il nécessite plus de post-traitements et des outils pas forcément accessibles aux cliniciens pour pouvoir les comparer.

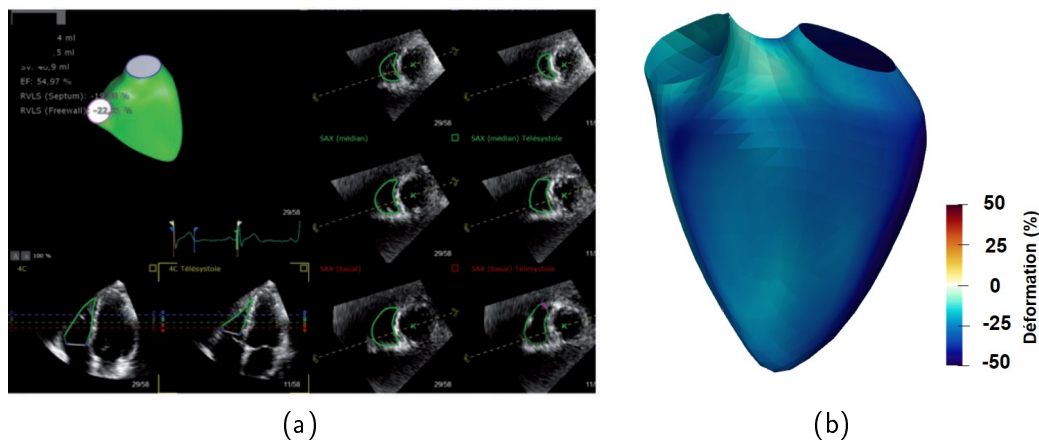


FIGURE 1.11 – Descripteurs hautes dimensions de forme et de déformation cardiaques (a) Extraction du maillage du VD avec 4D RV Function 2.0. Image originale (Mocerri et al., 2020) (b) Descripteur hautes dimensions de déformation surfacique calculé sur le maillage du VD.

#### 1.1.4.2 Exploitation des descripteurs hautes dimensions

Des outils de statistiques avancés et d’apprentissage machine peuvent exploiter les descripteurs hautes dimensions pour étudier les différences et similarités entre

deux individus sur une population ou entre des populations. L'analyse peut se limiter à la comparaison des moyennes de descripteurs hautes dimensions entre population comme dans (Moceri et al., 2018, 2020) ou une analyse de la variabilité dans la population grâce à des méthodes d'apprentissage de variétés (détaillées dans le Chapitre 3) une catégorie de l'apprentissage machine. Ces méthodes d'apprentissage fournissent des outils rigoureux pour représenter ce type de descripteurs complexes au sein d'une population en générant un espace de moindre dimension permettant de mieux caractériser une population donnée et de comparer des nouveaux individus à cette population. Ces méthodes ont permis par exemple de décrire la variabilité de forme de cœurs sains (Bai et al., 2015) ou la fonction de cœurs pathologiques (Duchateau et al., 2012; McLeod et al., 2018). Néanmoins, un seul descripteur à la fois est considéré généralement et lorsque plusieurs sont considérés, les interactions entre les descripteurs ne sont pas prises en compte.

### 1.1.4.3 Interactions entre descripteurs

Nous avons vu précédemment que le remodelage cardiaque est un phénomène complexe où de nombreux facteurs interagissent. Un descripteur permet de ne considérer qu'un aspect de la fonction alors que souvent, plusieurs sont impliqués. En routine clinique, plusieurs descripteurs sont considérés pour prendre en compte le plus d'aspects possibles. Des méthodes statistiques multi-variées permettent d'analyser plusieurs indices scalaires issus de ces données et leurs interactions potentielles, mais les interactions plus complexes entre des descripteurs hautes dimensions ne peuvent pas être considérées avec ces méthodes.

L'apprentissage statistique et notamment l'apprentissage de variétés fournit des méthodes permettant de caractériser une population à partir de ces descripteurs hautes dimensions. Ce cadre offre notamment deux grandes familles d'approches pour considérer le lien entre plusieurs de ces descripteurs (Li et al., 2018) : l'*alignement* qui cherche à relier les représentations de faibles dimensions de chacun des descripteurs ou la *fusion* qui mélange tous les descripteurs en une seule représentation de faibles dimensions. Néanmoins, une grande partie de ces méthodes considèrent les descripteurs au même niveau, c'est-à-dire qu'elles ne contrôlent pas le lien entre les descripteurs. Nous cherchons dans cette thèse à appliquer ce type de méthode sur des descripteurs où le lien est partiellement connu (forme et déformation cardiaques), situation dans laquelle il est essentiel de contrôler comment le lien est pris en compte entre deux descripteurs.

## 1.2 Problématique et challenges

### 1.2.1 Problématique

Dans cette thèse, nous nous intéressons à l'étude de la fonction cardiaque au sens de deux traits pertinents d'un point de vue patho-physiologique : la forme et la déformation cardiaques. Nous souhaitons premièrement exploiter des descripteurs hautes dimensions de ces traits avec des méthodes d'apprentissage de variétés en vue de dépasser les indices classiques qui résument cette information en routine clinique (e.g les indices scalaires de volumes et de *strain*). Néanmoins, ces méthodes souffrent d'une limitation majeure : elles ne considèrent qu'un seul type de descripteur à la fois. Dans notre cas d'étude, nous utilisons deux descripteurs (forme et déformation) pour lesquels des interactions ont été mises en évidence structurellement.



Par exemple, Bijnens et al. (2012) ont montré que plus le VG est grand moins la déformation a besoin d'être importante pour éjecter la même quantité de sang. Ce lien a aussi été mis en évidence dans différentes maladies : dans le cas de l'hypertension artérielle, illustré Figure 1.8, ou dans le cas de surcharge en pression et surcharge en volume du VD (Sanz et al., 2019) détaillé dans la Section 1.1.3.2. Deuxièmement, nous cherchons à contrôler explicitement les interactions entre descripteurs à la différence des approches actuelles qui considèrent tous les descripteurs d'un même niveau d'importance. De cette problématique découlent plusieurs verrous scientifiques à lever.

## 1.2.2 Challenges

Le premier challenge est d'identifier et d'adapter des méthodes d'apprentissage de variétés qui permettent de considérer simultanément plusieurs descripteurs ainsi que leurs interactions. Les méthodes doivent optimiser en même temps les représentations de faibles dimensions des descripteurs et leur potentiel lien. En particulier, comme ce lien peut n'être que partiel selon les sujets et les pathologies, il faut disposer d'un contrôle sur la prise en compte de ces interactions.

Afin d'évaluer la pertinence de ces méthodes et l'information ajoutée par la considération du lien dans l'apprentissage, une comparaison aux méthodes de l'état de l'art est nécessaire. Il s'agira tout d'abord de se comparer avec les approches qui ne considèrent pas de lien, mais considèrent individuellement chaque descripteur. Ensuite, nous comparerons les différentes stratégies qui considèrent le lien entre descripteurs pour évaluer la plus adaptée à notre problématique.

Le second challenge est d'exploiter tout le potentiel des descripteurs (forme et déformation) et de surpasser les mesures simplifiées utilisées en clinique. Il est nécessaire d'évaluer la valeur ajoutée des descripteurs hautes dimensions et le lien entre eux. Les comparaisons entre méthodes seront basées sur des observations cliniques faites sur les différentes populations étudiées. Dans cette thèse, nos applications seront exclusivement dédiées au VD car les différents types de surcharge engendrent des anomalies de forme et déformation et il est pertinent d'illustrer leurs différences.

Enfin, nous nous intéresserons à l'influence du choix des normalisations des descripteurs de forme et de déformation. Ces choix ont une forte conséquence sur les représentations de faibles dimensions fournies par les outils d'apprentissage. Cela peut donc biaiser comment le lien entre les descripteurs est intégré : cet aspect est donc primordial pour notre étude. Cela permettra ensuite de disposer d'éléments permettant d'orienter le choix de la normalisation en fonction de l'application visée.



## Chapitre 2

# Etat de l'art : Forme et déformation cardiaques hautes dimensions

### 2.1 Introduction

Nous avons vu dans le chapitre précédent que le remodelage cardiaque est un phénomène complexe qui altère la forme et la déformation cardiaques. Ces aspects sont décrits en routine clinique par des descripteurs globaux ou régionaux qui simplifient parfois à l'excès ces informations complexes.

Considérer des représentations hautes dimensions de ces deux descripteurs permet de fournir une information locale (à plusieurs endroits du ventricule par exemple) et/ou temporelle (à plusieurs instants du cycle cardiaque). Néanmoins, ces descripteurs demandent un temps de post-traitement plus important et des méthodes statistiques plus avancées pour généraliser l'information à une population.

L'essor de bases de données publiques possédant de nombreux cas (par exemple, les grandes cohortes nationales comme la UK Biobank qui suit jusqu'à 100.000 cas asymptomatiques (Raisi-Estabragh et al., 2021) ou encore le Cardiac Atlas Project qui contient différentes études d'IRM cardiaques et des outils pour traiter les données (Fonseca et al., 2011 ; Suinesiaputra et al., 2015)) a contribué grandement à l'adaptation d'outils d'anatomie computationnelle à l'imagerie cardiaque. L'anatomie computationnelle fournit des outils rigoureux pour représenter et analyser ce type de descripteurs complexes au sein d'une population. Dans ce chapitre, nous présentons les différentes façons de considérer des descripteurs de forme et de déformation hautes dimensions et différents moyens de comparer ces représentations au sein d'une population, notamment dans le cadre des atlas statistiques.

### 2.2 Comparaison de formes

#### 2.2.1 Représentation de formes hautes dimensions

Dans ce manuscrit, le terme forme cardiaque désigne une forme statique à un moment précis du cycle cardiaque, généralement la fin de diastole. Les représentations hautes dimensions de la forme sont issues des maillages qui peuvent être construits de différentes façons. Ils peuvent représenter toute l'anatomie cardiaque (Hoogendoorn et al., 2013), plusieurs cavités (les deux ventricules le plus couramment (Tobon-Gomez et al., 2013 ; Mcleod et al., 2013 ; Bai et al., 2015 ; Mauger et al., 2019)), ou une seule cavité (Mansi et al., 2011 ; Medrano-Gracia et al., 2014 ; Zhang et al., 2014, 2017).



### 2.2.1.1 Types de maillage

Deux principaux types de maillage pour le cœur sont utilisés (Gilbert et al., 2020) : les maillages surfaciques et les maillages volumiques.

Le maillage surfacique représente les surfaces de l'élément étudié. Par exemple, pour le maillage du VG (Medrano-Gracia et al., 2014), les images sont premièrement analysées pour obtenir des points clés communs à toute la population et le contour des ventricules. Les points sont ensuite projetés en 3D et un modèle de forme est personnalisé avec les points clés de chaque sujet. Une distribution de points est ensuite calculée par échantillonnage sur chaque maillage pour construire un modèle de distribution de points et avoir une correspondance entre deux échantillons.

Le maillage détaillé dans (Bai et al., 2015) servira pour illustrer la construction d'un maillage volumique. Dans cet exemple, le maillage est extrait à partir d'images 3D d'IRM qui sont utilisées pour établir un modèle d'image moyen avant de générer un maillage cardiaque qui servira de référence. Une correspondance entre la référence et chaque échantillon est donnée grâce à un recalage non-rigide. Le maillage du modèle est ensuite propagé à chaque sujet en utilisant la transformation inverse de celle estimée par recalage. Un modèle de distribution de points peut alors être calculé à partir des points homologues résultants.

La Figure 2.1 illustre la principale différence entre les deux types de maillages : le maillage volumique contient des éléments (dans le cas de cet exemple, des tétraèdres) à l'intérieur de la paroi cardiaque.

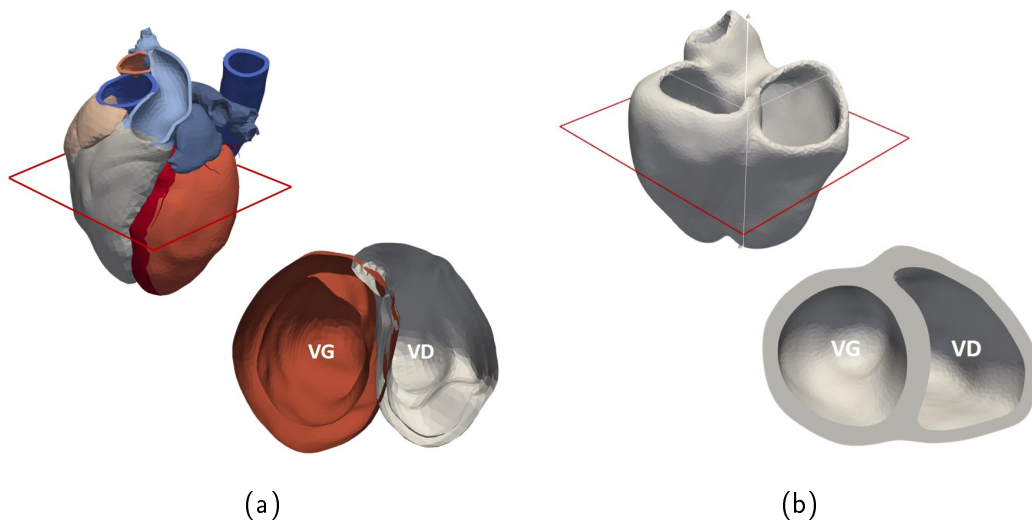


FIGURE 2.1 – Exemple de maillage cardiaque (a) surfacique (Hoo-gendoorn et al., 2013) et (b) volumique (Tobon-Gomez et al., 2013). Le maillage complet et une coupe de chaque maillage sont affichés pour chaque type.

### 2.2.1.2 Types de correspondances

Différents types de mise en correspondance peuvent être imposés entre les maillages et permettent une comparaison plus ou moins directe.

**Correspondance point-à-point :** Certains maillages possèdent une correspondance point-à-point, c'est-à-dire que le maillage de chaque sujet d'une population possède

le même nombre de points avec des correspondances anatomiques plus ou moins garanties. Ces maillages permettent une comparaison directe entre les points ou les différentes cellules du maillage. C'est notamment le cas pour des maillages issus d'un atlas utilisé pour de la segmentation, ou d'un maillage qu'on déforme au cours du cycle cardiaque à partir du résultat d'un recalage de séquence d'images.

Un exemple de ce type de maillage est illustré Figure 2.2. Ce maillage est un maillage surfacique du VD extrait à partir d'une séquence échocardiographique 3D à l'aide du logiciel 4D-RV Function 2.0 (TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleißheim, Allemagne).

**Correspondance de points clés :** Les deux maillages présentés dans la Section 2.2.1.1 (Medrano-Gracia et al., 2014; Bai et al., 2015) ont une correspondance de points clés, c'est-à-dire qu'un associe à chaque maillage une distribution de points calculés de la même façon. Notons que les points clés sont ici issus des distributions de points calculés après l'extraction du maillage et non pas ceux utilisés comme repère anatomique sur les images.

**Aucun point clé :** Un dernier type de maillage ne présente aucune correspondance entre chaque échantillon, par exemple (Mansi et al., 2011). Deux maillages peuvent avoir un nombre différent de cellules et de points. C'est le cas par exemple pour les maillages construits à partir d'une segmentation faite indépendamment sur chaque sujet.

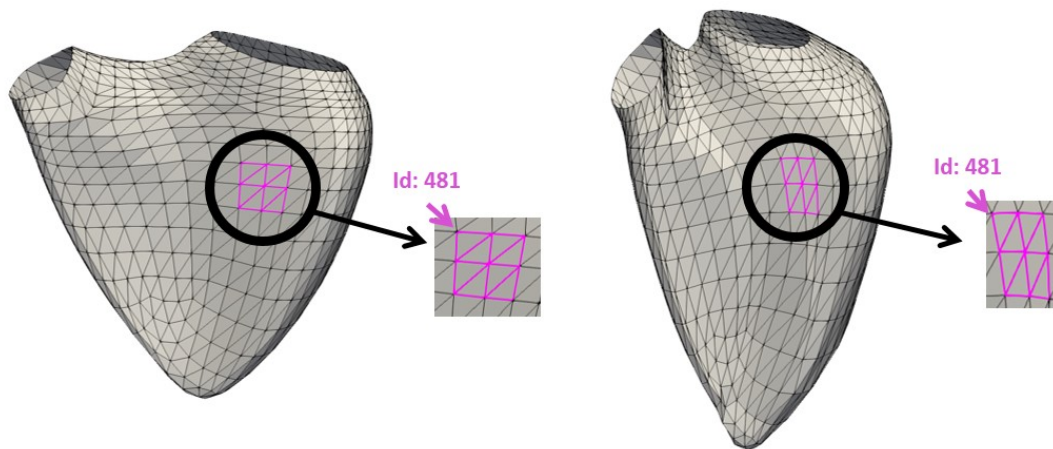


FIGURE 2.2 – Exemple de deux maillages du ventricule droit avec une correspondance point-à-point.

### 2.2.1.3 Mesure de similarité

Pour quantifier la différence entre deux maillages, une mesure de similarité est nécessaire. Lorsqu'une correspondance point-à-point existe, un ensemble de caractéristiques extraites a priori comme le volume, la longueur ou la courbure peut être utilisé comme comparatif. De plus, une version plus élaborée de distance peut être calculée via la norme du champ de déformation obtenu par un recalage diffeomorphique (cf. définition dans la Section 2.2.2.2) avec correspondances entre points (Mansi et al., 2011; Mcleod et al., 2013).

Néanmoins, ce type de similarité n'est pas possible pour les autres types de correspondance entre les maillages. Les courants offrent un cadre unifié permettant de

traiter tout type de maillage sans supposer de correspondance ponctuelle (Durrleman et al., 2009).

Intuitivement, le courant d'une surface est le flux de n'importe quel champ vectoriel 3D  $w \in W$  à travers la surface ( $W$  est un espace de Hilbert à noyau reproduisant). Quand  $W$  est généré par un noyau Gaussien  $K_W(x_1, x_2) = \exp(-\|x_1 - x_2\|/\lambda_W^2)$  ( $K_W$  définissant le produit scalaire de  $W$  entre deux points  $x_1$  et  $x_2$ ), on peut approximer dans l'espace dual des courants  $W^*$ , un maillage par une somme finie  $\sum_k \delta_{x_k}^{\alpha_k}$  avec  $\delta_{x_k}^{\alpha_k}$  un Dirac au point  $x_k$  le centre d'une cellule du maillage  $k$  et  $\alpha_k$  la normale à la surface en  $x_k$ . L'espace des courants  $W^*$  permet de définir un produit scalaire entre deux maillages  $T = \sum_k \delta_{x_k}^{\alpha_k}$  et  $T' = \sum_k \delta_{y_k}^{\beta_k}$  :

$$\langle T, T' \rangle_{W^*} = \sum_i \sum_j \alpha_i^t K^W(x_i, y_j) \beta_j \quad (2.1)$$

et donc de définir ensuite une distance  $d(T, T') = \|T - T'\|_{W^*}$ . Cette distance permet de mesurer la similarité entre deux maillages (Durrleman et al., 2009).

## 2.2.2 Atlas de formes

On définit un atlas de forme comme un maillage de référence qui, déformé, correspond au mieux avec le maillage de chaque sujet de la population. On formalise le problème généralement de la façon suivante :

$$T_i = \phi_i \bar{T} + \epsilon_i \quad (2.2)$$

avec  $\phi_i$  la déformation entre le maillage de référence  $\bar{T}$  et l'échantillon  $T_i$  et  $\epsilon_i$  des résidus.

### 2.2.2.1 Calcul de la référence

Cette référence peut être calculée à partir des images comme pour le maillage volumique dans (Bai et al., 2015) ou à partir des maillages d'une population. En fonction du type de correspondances que présente les maillages, différentes méthodes sont applicables.

Pour les correspondances point-à-point, une analyse Procrustes (Gower, 1975) est couramment utilisée. Cette méthode a pour but de trouver la forme référence qui est le meilleur compromis entre toutes les formes de la population. En fonction de la transformation choisie, l'analyse Procrustes supprime les différences en translation, en rotation et de mise à l'échelle.

Peyrat et al. (2007) décrit une approche itérative pour construire la référence. Cette approche alterne une première étape où une géométrie moyenne est calculée. Celle-ci est ensuite actualisée dans une deuxième étape en recalant tous les sujets sur ce maillage et ceci jusqu'à convergence d'une géométrie moyenne.

Pour les maillages sans correspondance, le formalisme des courants permet d'adapter le schéma de construction d'un atlas avec une mesure de similarité appropriée (Durrleman et al., 2009).

Néanmoins, les transformations inter-individus pouvant être grandes, il est plus recommandable de respecter les propriétés de l'espace des transformations, surtout si celles-ci sont difféomorphiques. Les difféomorphismes sont des transformations inversibles et sans repliement (ang. folding-free).

Un difféomorphisme est paramétré par un champ de vitesse définie localement et pouvant varier le long de la trajectoire. Il est néanmoins possible de concevoir des transformations difféomorphiques à partir d'un champ de vitesse stationnaire : une

telle définition est extrêmement pratique pour calculer une transformation moyenne (en vue de construire l’atlas) en travaillant dans l’espace tangent de l’espace des difféomorphismes, c’est-à-dire en moyennant les champs de vitesse associés à la vitesse initiale qui caractérise la transformation difféomorphique.

### 2.2.2.2 Analyse statistique

Une fois la référence définie, une analyse statistique permet d’étudier la variabilité de forme au sein d’une population. Une comparaison de descripteurs scalaires calculés sur les maillages permet une quantification indirecte de cette variabilité, comme dans les exemples discutés en Section 2.2.3.

Les méthodes de réduction de dimensions présentées dans le Chapitre 3 permettent de quantifier dans leur ensemble les variabilités de forme au sein d’une population. Elles permettent notamment de visualiser les principaux modes de variation caractéristiques d’une population et peuvent servir à extraire des sous-groupes de patients présentant des formes ou des comportements différents.

On peut appliquer ces méthodes sur les maillages en utilisant leurs coordonnées 3D par exemple ou sur les transformations  $\phi_i$  calculées entre chaque échantillon et la référence. Des exemples d’applications de ces analyses statistiques sont présentés dans la section suivante.

## 2.2.3 Applications des atlas de forme issus de l’imagerie cardiaque

Les atlas de forme ont plusieurs applications possibles. Ils peuvent servir à une analyse non supervisée d’une population afin d’étudier sa variabilité de forme (Medrano-Gracia et al., 2014) ou à définir en l’appliquant à une population saine, l’anatomie normale (Bai et al., 2015). Cette analyse peut être ensuite reliée à des facteurs cliniques (Gilbert et al., 2019). Zhang et al. (2017) appliquent une approche supervisée pour relier les principales variations de formes et des indices cliniques comme le volume ou la sphéricité. Gilbert et al. (2019) montrent un comportement similaire pour les deux types de maillages : surfacique et volumique lors de l’analyse de variabilité de forme d’une population.

Mauger et al. (2019) évaluent l’influence de facteurs de risque (cholestérol, diabète, obésité, etc...) en quantifiant les différences de variations de forme entre un groupe référence sans facteur de risque et des groupes en présentant. Bernardino et al. (2021) utilisent un atlas statistique considérant les variables confondantes (comme par exemple certaines données démographiques, qui peut biaiser l’analyse) pour identifier le remodelage cardiaque dû à la pratique d’un exercice d’endurance.

Les atlas de forme ont aussi montré leur pertinence pour apporter des informations a priori dans les méthodes d’apprentissage profond notamment pour la segmentation d’images (Oktay et al., 2017; Zotti et al., 2019; Chen et al., 2019; Duan et al., 2019).

D’autres travaux utilisent la distribution apprise d’un atlas pour générer des collections de formes. Par exemple, Attar et al. (2019) prédisent un paramètre de forme basé sur les informations du patient et Clough et al. (2019a) génèrent des formes correspondantes à des patients ayant une faible fraction d’éjection.

La variation au cours du temps d’une forme peut être aussi considérée de façon dynamique soit en considérant des séquences de surfaces, soit des champs denses de déplacement ou déformation. On parle alors d’atlas dynamique ou de mouvement. Le mouvement et la déformation sont des indices importants pour décrire la

fonction cardiaque (Amzulescu et al., 2019; Voigt et Cvijic, 2019), mais les atlas dynamiques sont sujets aux limites de la résolution temporelle des images, et des techniques de transport des séquences vers l'anatomie de référence (Guigui et Pennec, 2021). Dans ce manuscrit, nous nous intéressons aux représentations de la déformation cardiaque qui sont décrites dans la section suivante.

## 2.3 Déformation cardiaque

Le muscle cardiaque subit au cours du cycle une déformation complexe qui peut être représentée mathématiquement et localement par un tenseur. Nous avons vu dans le chapitre précédent que cette déformation peut être estimée en routine clinique selon trois directions (radiale, circonférentielle et longitudinale) et éventuellement résumée à des indicateurs globaux (GRS, GCS, GLS); le GLS faisant office de standard relativement accepté, de par sa plus grande robustesse.

### 2.3.1 Calcul de la déformation

Si le suivi de l'anatomie cardiaque se fait en 3D (comme c'est notamment le cas pour l'échocardiographie 3D), un tenseur de déformation 3D peut être calculé.

Les coefficients diagonaux représentent la déformation le long des trois directions anatomiques, et les coefficients extra-diagonaux les cisaillements :

$$\mathbf{E} = \begin{bmatrix} E_{rr} & E_{rc} & E_{lr} \\ E_{cr} & E_{cc} & E_{cl} \\ E_{lr} & E_{lc} & E_{ll} \end{bmatrix} \quad (2.3)$$

Ce tenseur 3D de déformation peut être local, c'est-à-dire calculé en tous les nœuds d'un maillage comme illustré Figure 1.6b. Deux standards sont généralement utilisés pour définir la déformation : le strain Lagrangien  $S_L$  et le strain naturel  $S_N$  qui sont définies comme la différence de longueur par rapport à une référence statique ou dynamique, respectivement (Voigt et al., 2015).

En 1D, cela revient à calculer :

$$S_L(t) = \frac{L(t) - L_0}{L_0} \quad \text{et} \quad S_N(t) = \int_{t_0}^t \frac{1}{L(t)} \frac{dL(t)}{dt} \quad (2.4)$$

Un schéma illustrant la différence entre les deux calculs est montré Figure 2.3.

Les déformations naturelles et Lagrangiennes sont liées de telle sorte que l'une d'entre elles peut être convertie en l'autre. En 1D :

$$S_L(t) = \exp^{S_N(t)} - 1 \quad \text{et} \quad S_N(t) = \ln(S_L(t) + 1) \quad (2.5)$$

Dans certaines circonstances, il est plus approprié d'utiliser la déformation Lagrangienne que la déformation naturelle ou inversement. La déformation naturelle est mieux adaptée à de l'imagerie Doppler tissulaire, car la longueur de référence est différente pour chaque échantillon temporel. En revanche, le suivi du speckle se prête plus facilement au calcul de la déformation Lagrangienne, car la longueur de référence est fixée (Voigt et al., 2015).

Une autre façon de considérer la déformation est de calculer la déformation surfacique (ang. Area Strain (AS)). Celle-ci représente le changement fractionnel d'aire entre deux instants  $t$  et  $t'$ ; elle est définie pour chaque cellule  $i$  du maillage :

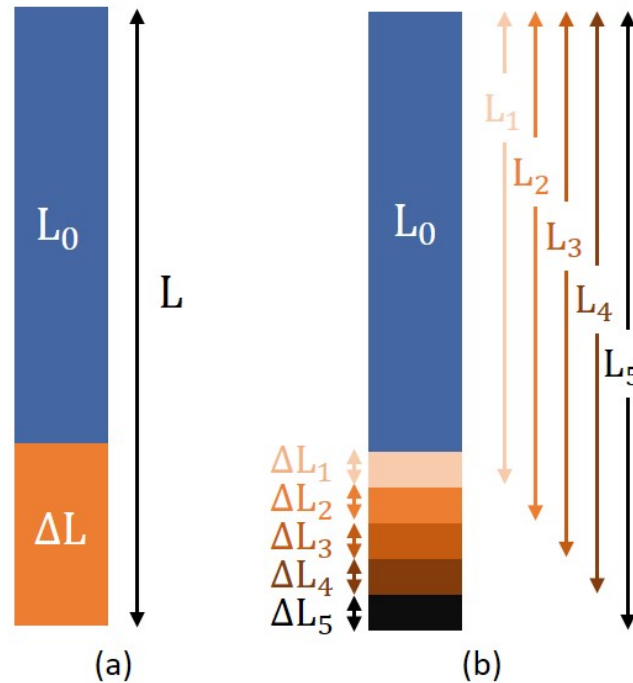


FIGURE 2.3 – Calcul de la déformation Lagrangienne (a) et de la déformation naturelle (b) illustré en 1D. Image inspirée de (Amzulescu et al., 2019).

$$AS_i^{t-t'} = \frac{a_j^t - a_j^{t'}}{a_j^t} \quad (2.6)$$

avec  $a_i^t$  l'aire de la cellule à l'instant  $t$ . On définit ensuite l'AS en chaque nœud du maillage en moyennant les valeurs des cellules connectées à ce point. Pour l'imagerie cardiaque, l'AS est généralement calculée entre la fin de diastole et la fin de systole. Ce calcul de déformation est possible pour les maillages présentant des correspondances point-à-point.

### 2.3.2 Comparaison de déformation

**Comparaison point-à-point :** Pour les maillages ayant une correspondance point-à-point, ces descripteurs sont facilement généralisables à une population en calculant leur moyenne et leur variabilité en chaque point, indépendamment des autres. Par exemple, Mocerri et al. (2018, 2020) illustrent les moyennes de différents types de déformation (circonférentielle, longitudinale et AS) du VD entre des sujets sains et pathologiques. Ces approches ont permis d'identifier des différences entre les pathologies du VD mais une comparaison en chaque point indépendamment des autres est limitée pour décrire les interactions spatiales qu'il peut y avoir entre plusieurs points.



**Comparaison de motifs :** L'apprentissage statistique présente un large panel de méthodes pouvant servir à la comparaison de motifs de mouvement et de déformation pour un large panel d'applications (Duchateau et al., 2020) : détection d'anormalité, analyse de variabilité, clustering, diagnostic, localisation d'anomalies et pronostic.

Les approches non supervisées considèrent des patrons de mouvement ou déformation définis en chaque point ou cellule du maillage, et apprennent une représentation de ces données hautes dimensions; ceci permet de découvrir des informations utiles sur la distribution des données, mais sans référence explicite à une question clinique particulière. Ces approches (linéaires ou non-linéaires) sont détaillées dans le Chapitre 3 et permettent d'étudier la variabilité d'une population et donc de décrire la normalité ou anormalité d'un sujet par rapport à une population de référence, ou de mettre en évidence des différences entre plusieurs populations ou sous-groupes. Par exemple, Duchateau et al. (2012) représentent le continuum des anomalies de mouvement du VG entre les patients sains et la maladie, pour la caractérisation de certains patrons d'asynchronie cardiaque.

L'approche non supervisée a aussi un intérêt lorsque les labels ne sont pas fiables, par exemple en cas d'insuffisance cardiaque à FE préservée pour laquelle un diagnostic binaire (sain ou non) est délicat (Sanchez-Martinez et al., 2018). Elle peut également être utile lorsque le problème clinique est insuffisamment résolu par des approches supervisées et nécessite la découverte (non supervisée) de sous-groupes de patients au comportement cohérent, comme par exemple pour l'étude de la réponse à la thérapie de resynchronisation (Cikes et al., 2019).

Il peut aussi être intéressant de caractériser les anomalies d'un individu par rapport à un groupe de référence. En représentant la distribution des sujets sains, on peut caractériser le degré de normalité d'un sujet selon qu'il s'écarte ou non de la distribution (Duchateau et al., 2011; Zhang et al., 2014).

Les approches supervisées sont adoptées pour réaliser une tâche spécifique comme la classification ou la régression par exemple. Pour réaliser cette tâche, les approches ont besoin d'étiquettes/annotations comme supervision. Cette tâche de supervision est souvent appliquée sur une représentation des données préalablement calculée qui facilite la tâche (obtenue de façon supervisée ou non supervisée). Par exemple, Puyol-Anton et al. (2019) apprennent une représentation de faibles dimensions à partir de sujets sains et pathologiques, puis appliquent une classification supervisée.

Quelques exemples d'applications de régression supervisée sur des données de mouvement ou de déformation cardiaques ont été proposés pour la localisation d'infarctus du myocarde (Duchateau et al., 2016; Xu et al., 2018), le classement d'anomalies de mouvement (Marin et al., 2011; Tabassian et al., 2018) ou l'estimation de volumes caractéristiques (Luo et al., 2018).

### 2.3.3 Enjeux de la normalisation

Avant d'appliquer une analyse statistique aux données, les données d'imagerie cardiaques doivent être normalisées en termes d'anatomie et de dynamique du cycle cardiaque.

L'alignement spatial peut s'appuyer sur des points de repère anatomiques (apex, anneau valvulaire, etc.) ou des correspondances point-à-point. L'alignement temporel peut utiliser des instants physiologiquement pertinents, tels que la contraction maximale ou les événements valvulaires (Duchateau et al., 2011).

Les séquences d'images peuvent être recalées spatialement et temporellement à l'aide d'une transformation 4D basée, par exemple, sur les déformations de forme libre (Perperidis et al., 2005) ou l'algorithme des Demons (Peyrat et al., 2010). Cette approche peut quantifier les différences spatio-temporelles entre les séquences d'images.

Les descripteurs de déformation d'un individu donné peuvent également être transportés vers un modèle de référence (généralement, en fin de diastole) comme présenté dans la Section 2.2.2.1. Cela implique une réorientation locale des champs de mouvement/déformation (Duchateau et al., 2011). Les différences temporelles entre les séquences peuvent aussi être normalisées par un rééchantillonnage avant l'extraction du mouvement (Puyol-Antón et al., 2017).

Des approches récentes transportent la trajectoire entière du sujet au lieu des descripteurs, avec des considérations de calcul spécifiques (Jia et al., 2018; Guigui et al., 2019). Dans les deux stratégies, les correspondances de données existantes facilitent l'évaluation de cette normalisation.

## 2.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons donné une vue d'ensemble des différents descripteurs hautes dimensions de forme et de déformation dans le cadre de l'imagerie cardiaque. Les outils d'anatomie computationnelle et d'apprentissage permettent de comparer ces descripteurs entre individus et au sein d'une ou plusieurs populations ou de décrire sa variabilité, notamment en représentant les descripteurs dans un espace de faibles dimensions caractéristique.

Néanmoins, ces approches considèrent généralement un seul descripteur à la fois dans leur application alors que le remodelage cardiaque est un phénomène complexe influencé par plusieurs aspects de la fonction. Ainsi, dans notre cas d'application, des interactions ont été mises en évidence entre la forme et la déformation cardiaques.

Des méthodes avancées d'apprentissage de variétés permettant de considérer plusieurs descripteurs et le lien entre eux sont présentées dans le chapitre suivant.

Dans le cadre de cette thèse, nous démontrerons la pertinence de certaines de ces méthodes pour relier forme et déformation cardiaques. Par ailleurs, nous porterons une attention particulière à l'influence de la normalisation de ces descripteurs sur les résultats, qui reste une question ouverte.





## Chapitre 3

# Etat de l'art : Apprentissage de variétés

Dans le chapitre précédent, nous avons présenté un panorama des différentes façons de considérer des descripteurs hautes dimensions de forme et de déformation cardiaques. L'une des problématiques est de trouver des méthodes capables de caractériser une population (a)normale à partir de ces descripteurs, en les considérant non seulement conjointement mais également en prenant en compte leurs éventuelles interactions.

L'apprentissage de variétés présente un cadre méthodologique très approprié pour ce problème :

- il considère que les descripteurs d'entrée appartiennent à une variété, c'est à dire à un espace haute dimension qui peut être vu localement comme un espace Euclidien.
- il estime une représentation latente de cet espace, de faibles dimensions, avec des distances pertinentes entre les échantillons, pour pouvoir faire des comparaisons statistiques entre individus.
- il dispose d'un cadre mathématique unifié, qui repose sur l'analyse spectrale d'une matrice d'affinité calculée à partir d'une mesure de similarité entre échantillons qui varie entre les méthodes.

Les méthodes de réduction de dimensions capables de représenter des données hautes dimensions et considérant un descripteur sont présentées dans la section suivante. Celles à même de considérer plusieurs descripteurs font l'objet d'une seconde section.

### 3.1 Méthodes considérant un descripteur

Les méthodes de réduction de dimension estiment à partir d'une population de  $K$  échantillons d'un descripteur  $\mathbf{X} = [\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_K]^T \in \mathbb{R}^{K \times N}$  (avec  $N$  la dimensionnalité, généralement grande), un ensemble de coordonnées dans un espace de faibles dimensions  $\mathbf{Y} = [\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_K]^T \in \mathbb{R}^{K \times N'}$  avec  $N' \ll N$ . Cet espace de faibles dimensions est appelé espace latent et est conditionné par la méthode utilisée.

Pour illustrer les différentes méthodes, un exemple avec deux jeux de données sera utilisé. La Figure 3.1 montre cet exemple avec deux représentations pour chaque jeu de données : l'espace latent qu'on cherche à estimer et l'espace de hautes dimensions associé. Le premier jeu de données, Figure 3.1a, est un ensemble de points évoluant le long d'un espace paramétrisable par 2 dimensions (notre espace latent théorique), mais appartenant à un espace de 3 dimensions (notre espace de hautes dimensions) et courbé de façon non-linéaire. Il est de dimension  $\mathbf{X} \in \mathbb{R}^{600 \times 3}$  avec 600

le nombre de points utilisés. Le second jeu de données est une variante du premier (Figure 3.1b) où du bruit a été introduit sur l'arrangement des échantillons, en augmentant progressivement son intensité le long de la première dimension. Analyser ces deux jeux de données conjointement revient à considérer deux descripteurs dont le lien est progressivement dégradé.

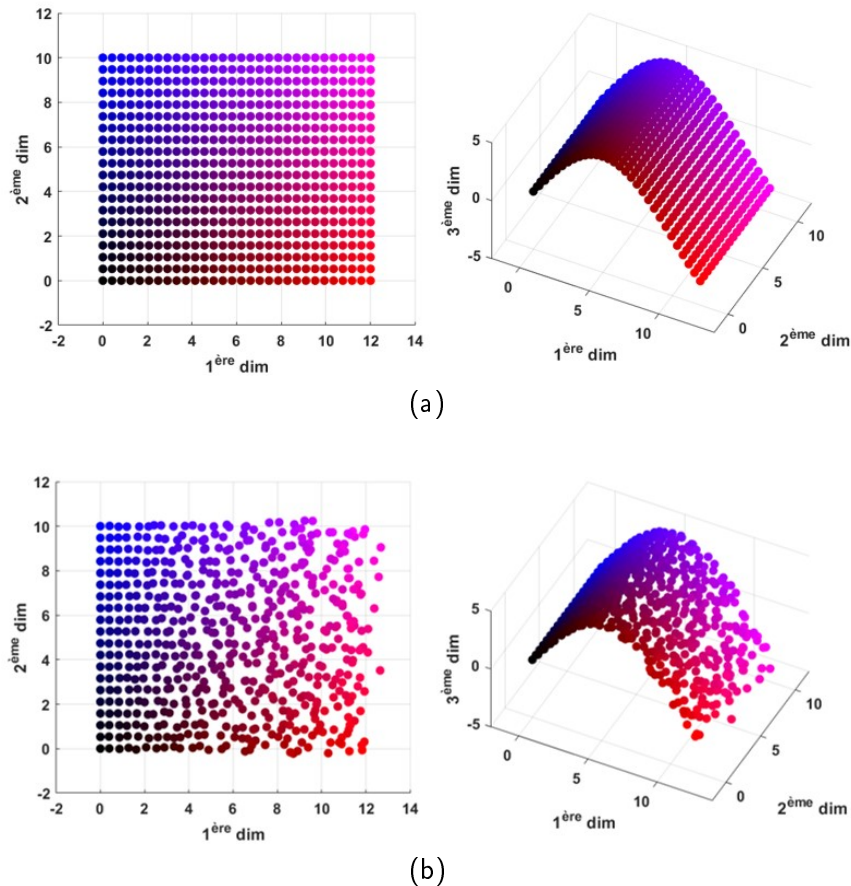


FIGURE 3.1 – Deux jeux de données permettant de modéliser la dégradation du lien entre deux descripteurs, représentés ici selon leur espace latent théorique (gauche) et l'espace de hautes dimensions associé (droite). (a) exemple non bruité (b) exemple bruité.

On peut séparer les méthodes d'apprentissage de variétés considérant un descripteur en deux groupes : les approches linéaires et les approches non-linéaires.

### 3.1.1 Approches linéaires

La méthode la plus populaire de réduction de dimensions linéaire est l'Analyse en Composantes Principales (ACP). Celle-ci estime les principales directions de variance des données, qui définissent une base orthonormée. Définissons d'abord  $\Phi = [\Phi_1, \dots, \Phi_K]^T \in \mathbb{R}^{K \times N}$  avec  $\Phi_i = \mathbf{x}_i - \boldsymbol{\mu}$  et  $\boldsymbol{\mu} = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K \mathbf{x}_i$  la moyenne du descripteur  $\mathbf{X}$ . Le problème peut être formulé comme la décomposition en valeurs propres suivante :

$$\mathbf{C}_\Phi \mathbf{w} = \lambda \mathbf{w} \quad (3.1)$$

$\mathbf{C}_\Phi = \frac{1}{K} \sum_i^K \Phi_i \Phi_i^T$  est la matrice de covariance du descripteur  $\mathbf{X}$ ,  $\mathbf{w}$  les vecteurs propres de  $\mathbf{C}_\Phi$  et  $\lambda$  les valeurs propres. Les coordonnées sont alors :

$$\mathbf{Y} = \mathbf{W}^T \Phi \quad (3.2)$$

Avec  $\mathbf{W}$  la matrice formée par les vecteurs propres. En pratique, une version plus rapide décrite par Turk et Pentland (1991) de l'ACP est utilisée. A la place de la matrice  $\mathbf{C}_\Phi = \Phi \Phi^T$  de dimensions  $N \times N$ , on considère la matrice  $\mathbf{C}_{\Phi 2} = \Phi^T \Phi$  de dimensions  $K \times K$ , dont les vecteurs propres et valeurs propres sont reliés à ceux de  $\mathbf{C}_\Phi$ . Cela permet de réduire le temps de calcul car la dimensionnalité  $N$  est généralement beaucoup plus grande que le nombre d'échantillons  $K$  disponibles, surtout en imagerie médicale. Le  $i$ -ème vecteur propre du problème initial est alors obtenu par :  $\mathbf{w}_i = \sum_{k=1}^K \mathbf{v}_{ik} \Phi_k$  avec  $\mathbf{v}_i$  le  $i$ -ème vecteur propre de la matrice  $\mathbf{C}_{\Phi 2}$ .

Grâce à la linéarité du problème, la reconstruction des points de l'espace latent vers l'espace hautes dimensions est définie par :

$$\hat{\mathbf{X}} = \mathbf{W} \mathbf{Y} \quad (3.3)$$

La Figure 3.2 montre l'espace latent obtenu en appliquant l'ACP à un jeu de données non bruité de l'exemple l'illustration, et l'hyperplan estimé par l'ACP. On peut observer sur la Figure 3.2b, que l'ACP ne déplie pas correctement le plan en l'approximant avec un autre plan (comme l'attestent les points qui se superposent dans la partie gauche de la Figure 3.2a). Il s'agit d'une illustration triviale des limites des méthodes linéaires pour des données appartenant à un espace non-linéaire.

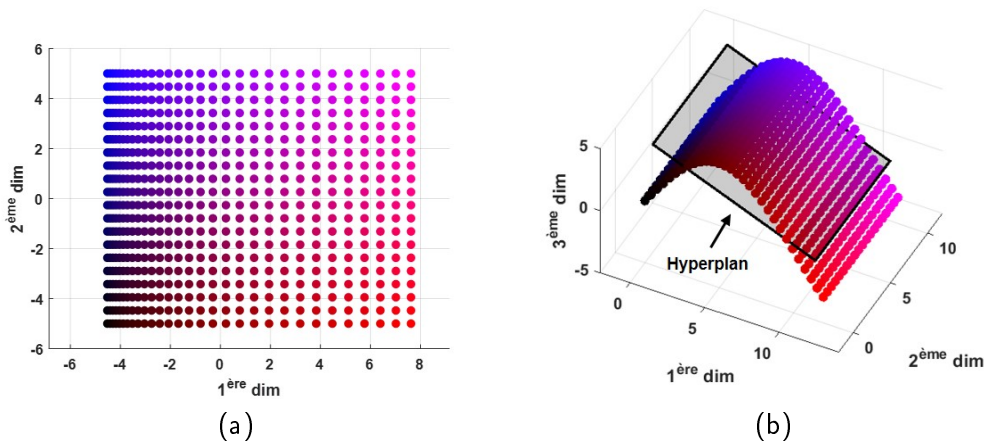


FIGURE 3.2 – Algorithme ACP appliqué à un espace courbé (a) espace latent (b) hyperplan correspondant représenté dans l'espace de hautes dimensions.

### 3.1.2 Approches non-linéaires

Dans la section précédente, nous avons pu constater les limites des approches linéaires pour appréhender des données appartenant à un espace non-linéaire. Lorsque les données utilisées sont des images, médicales ou non, on peut supposer généralement qu'elles appartiennent à une variété non-linéaire comme la Figure 3.3. Dans cette figure, on constate que la moyenne linéaire calculée pour le jeu de données de

la Figure 3.3a (simple moyenne pixel à pixel et correspondant au point B de la Figure 3.3b) n'est pas un visage vraisemblable du jeu de données, contrairement à la moyenne non-linéaire (point A de la Figure 3.3b).

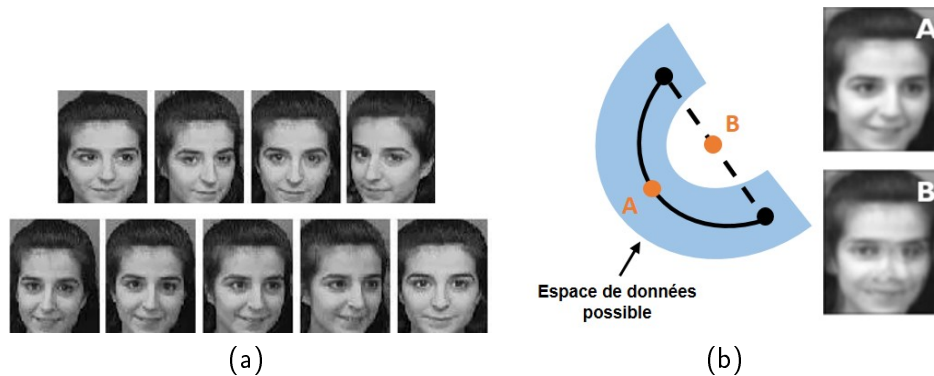


FIGURE 3.3 – Illustration d'un jeu de données d'images appartenant à une variété non-linéaire avec (a) jeu de données (b) illustration d'un espace de données possible et de la moyenne linéaire (point B) et non-linéaire (point A) correspondante. L'image A n'appartient pas à la base de données, contrairement à l'image B. Images provenant de la base de données ORL (AT&T Laboratories Cambridge).

Les descripteurs de hautes dimensions, de forme et de déformation dans notre cas, appartiennent aussi à une variété non-linéaire. On suppose donc en pratique que les échantillons disponibles appartiennent ou sont proches d'une variété non-linéaire inconnue que l'on va essayer d'estimer.

### 3.1.2.1 Algorithme Isomap

Isomap est un algorithme d'apprentissage de variétés qui estime un espace latent pour lequel la distance Euclidienne approxime la distance géodésique le long de la variété (Tenenbaum et al., 2000). En pratique, cette distance représente la plus courte distance entre un point  $i$  et un point  $j$  le long d'un graphe  $G$  qui relie chaque échantillon  $i$  à ses plus proches voisins. Les arêtes ont un poids égal à la distance Euclidienne entre chaque point et ses voisins. La distance géodésique est illustrée dans la Figure 3.4a. L'algorithme Isomap estime l'espace latent en diagonalisant une matrice d'affinité encodant les distances géodésiques entre les paires d'échantillons.

Le voisinage d'un point peut être défini en cherchant soit les  $k$  plus proches points selon une distance appropriée entre les échantillons de hautes dimensions (en pratique, la distance Euclidienne est souvent utilisée), soit tous les points pour lesquels cette distance est inférieure à un seuil  $\epsilon$ . Dans les deux cas, un seul hyperparamètre est à définir.

Il est possible qu'un ou plusieurs points trop éloignés de tous les autres ne soit reliés à aucun autre point dans le graphe  $G$ . Ces cas sont faciles à détecter, car ils ont une majorité de distances infinies dans le graphe. Dans ce cas il est approprié d'augmenter la valeur de l'hyperparamètre encodant la taille du voisinage, pour avoir un graphe entièrement connecté. La Figure 3.4b montre les coordonnées obtenues avec Isomap sur le jeu de données non bruité de notre exemple d'illustration (Figure 3.1a). Contrairement à l'ACP, Isomap a réussi à déplier le plan courbé. Néanmoins, on constate un resserrement des points dans l'espace latent dans la zone de plus

forte courbure qui est aussi la zone de plus forte densité de points. En effet, Isomap présente une forte sensibilité à la densité de points.

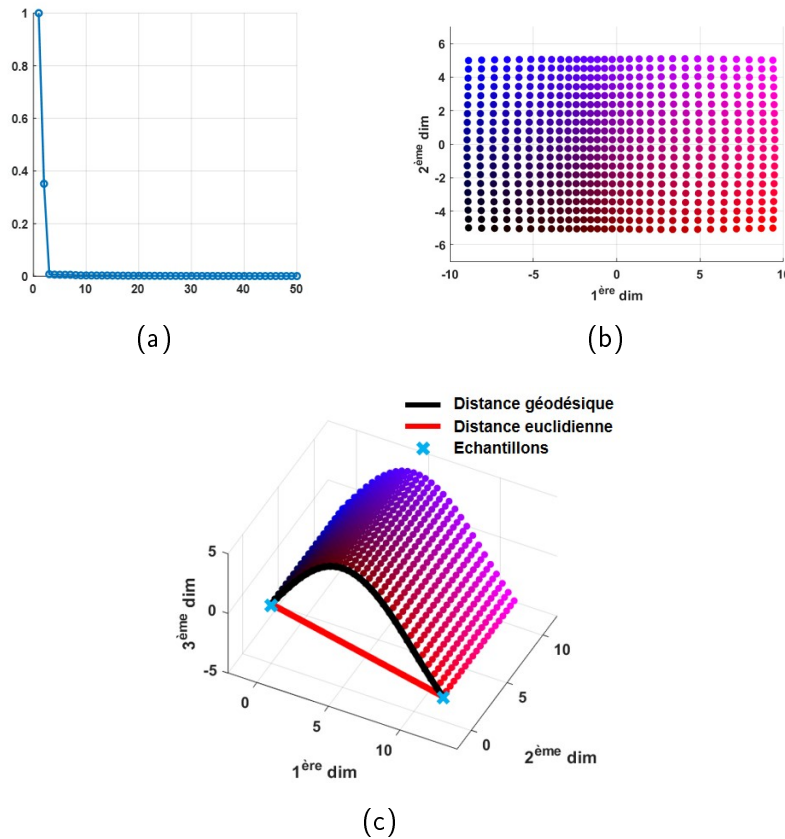


FIGURE 3.4 – Algorithme Isomap appliqué au jeu de données non bruité (a) décroissance relative des valeurs propres obtenues (b) coordonnées obtenues avec Isomap (c) illustration de la différence entre la distance géodésique et la distance Euclidienne entre deux échantillons.

### 3.1.2.2 Méthodes spectrales

Les méthodes spectrales sont basées sur la construction d'une matrice d'affinité entre les paires d'échantillons. Un noyau Gaussien est souvent utilisé, tel que :

$$W_{ij} = k(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \exp \frac{-\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|^2}{\sigma^2} \quad (3.4)$$

$\sigma$  est la taille du noyau Gaussien et  $\mathbf{W} = [W_{ij}]$

Ce noyau respecte deux propriétés : il est symétrique  $k(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = k(\mathbf{x}_j, \mathbf{x}_i)$  et semi-défini positif :  $k(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) \geq 0$ . Ainsi, la matrice  $\mathbf{W}$  est diagonalisable et à valeurs propres réelles.

**Laplacian eigenmaps :** L'algorithme Laplacian EigenMaps (LEM) est une méthode de réduction de dimensions qui cherche à minimiser :

$$\frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^K \|\mathbf{y}_i - \mathbf{y}_j\|^2 W_{ij} \quad (3.5)$$



La fonction de coût de l'équation précédente signifie que deux échantillons  $\mathbf{x}_i$  et  $\mathbf{x}_j$  proches dans l'espace de hautes dimensions ( $W_{ij}$  proche de 1) se traduiront par des coordonnées de dimensions réduites  $\mathbf{y}_i$  et  $\mathbf{y}_j$  proches. Inversement, des échantillons éloignés ( $W_{ij}$  proche de 0) ne contribueront pas à rapprocher  $\mathbf{y}_i$  et  $\mathbf{y}_j$ .

Le Laplacien du graphe des échantillons est défini à partir de la matrice d'affinité  $\mathbf{W}$  :

$$\mathbf{L} = \mathbf{D} - \mathbf{W} \quad (3.6)$$

avec  $\mathbf{D} = [D_{ij}]$  et  $d_{ii} = \sum_j W_{ij}$ . On peut voir le Laplacien comme la différence de la valeur en un point avec la moyenne des valeurs de ses voisins. Comme en physique, la décomposition spectrale du Laplacien peut être aussi vue comme le reflet des principales oscillations (ou modes de vibrations) le long de la variété.

L'algorithme LEM correspond à la décomposition de la matrice  $\mathbf{L}$  en éléments propres (Belkin et Niyogi, 2003), que l'on formule comme :

$$\mathbf{L}\mathbf{v} = \lambda\mathbf{D}\mathbf{v} \quad (3.7)$$

avec  $\mathbf{v} = [\mathbf{v}_0, \dots, \mathbf{v}_{K-1}]^T \in \mathbb{R}^{K \times M}$  les vecteurs propres correspondant aux valeurs propres triées dans l'ordre croissant  $\lambda_0 = 0 < \lambda_1 \leq \lambda_2 \leq \dots \leq \lambda_{K-1}$ .

Les coordonnées  $\mathbf{Y} = [\mathbf{v}_1, \dots, \mathbf{v}_{K-1}]$  sont les coordonnées de dimensions réduites. Le vecteur propre  $\mathbf{v}_0$  correspondant à la valeur propre  $\lambda_0 = 0$  est supprimé car correspondant à la solution triviale  $\mathbf{Y} = 0$ .

Nous résolvons un problème associé, qui consiste en la diagonalisation d'une matrice  $\mathbf{P}$  :

$$\mathbf{P}\mathbf{v} = (1 - \lambda)\mathbf{v} \quad (3.8)$$

avec  $\mathbf{P} = \mathbf{D}^{-1/2}\mathbf{W}\mathbf{D}^{-1/2}$  le Laplacien symétrique et normalisé du graphe.

**Diffusion Maps :** Coifman et Lafon (2006) ont généralisé LEM en algorithme appelé "carte de diffusion" (angl. Diffusion Maps (DM)) pour être robuste aux différences de densité des échantillons le long de la variété (une limitation rencontrée lors de l'application à des données réelles). Ceci est obtenu en normalisant au préalable la matrice  $\mathbf{W}$  par le total d'affinité de chaque échantillon aux autres échantillons :  $\frac{W_{ij}}{D_{ii} \cdot D_{jj}}$ . On montre alors que la méthode revient à une approximation de l'opérateur de Laplace-Beltrami (Coifman et Lafon, 2006).

Les algorithmes LEM et DM ont été appliqués sur notre exemple d'illustration bruité (Figure 3.5). On peut constater que sans la normalisation de DM (Figure 3.5a), il y a superposition de certains points aux extrémités (en raison d'un nombre de voisins restreint d'un côté de l'espace, induisant un biais par rapport à la valeur réelle de la densité en ces points), ainsi que dans la partie plus bruitée de l'espace (où les distances entre échantillons peuvent être exagérées dans des régions moins denses), ce phénomène n'apparaît pas avec la normalisation (Figure 3.5b).

L'espace latent obtenu avec DM appliqué au jeu de données non bruité est montré Figure 3.6a. La Figure 3.6c montre les trois premiers modes de diffusion de la méthode. On peut observer que les deux premiers modes correspondent bien aux deux dimensions de l'espace latent théorique (celles dans lesquelles le plan est défini). A noter également que contrairement à l'ACP, Isomap et d'autres algorithmes similaires, la décroissance des valeurs propres est progressive, car les dimensions suivantes sont liées aux premières : elles correspondent à des harmoniques des premiers modes (des oscillations/vibrations d'ordre supérieur le long de la variété, cf.

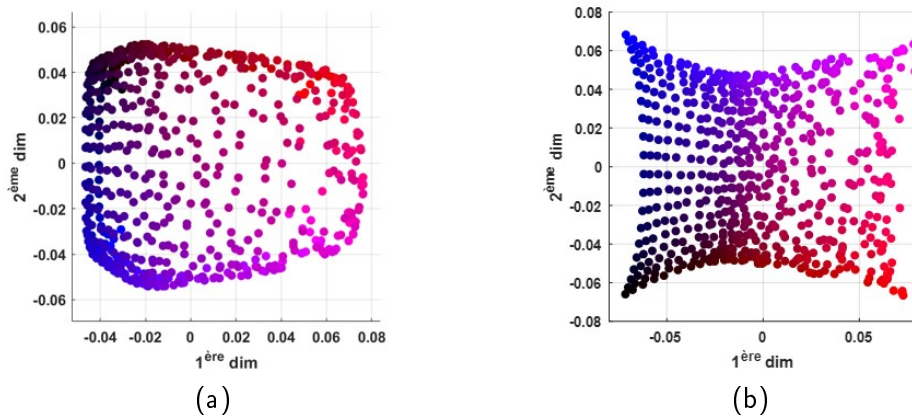


FIGURE 3.5 – Mise en évidence de la robustesse de DM par rapport à LEM sur le jeu de données bruité. Espace latent de LEM (a) et DM (b).

Figure 3.6). Dans cet exemple, le troisième mode correspond à une harmonique du premier mode.

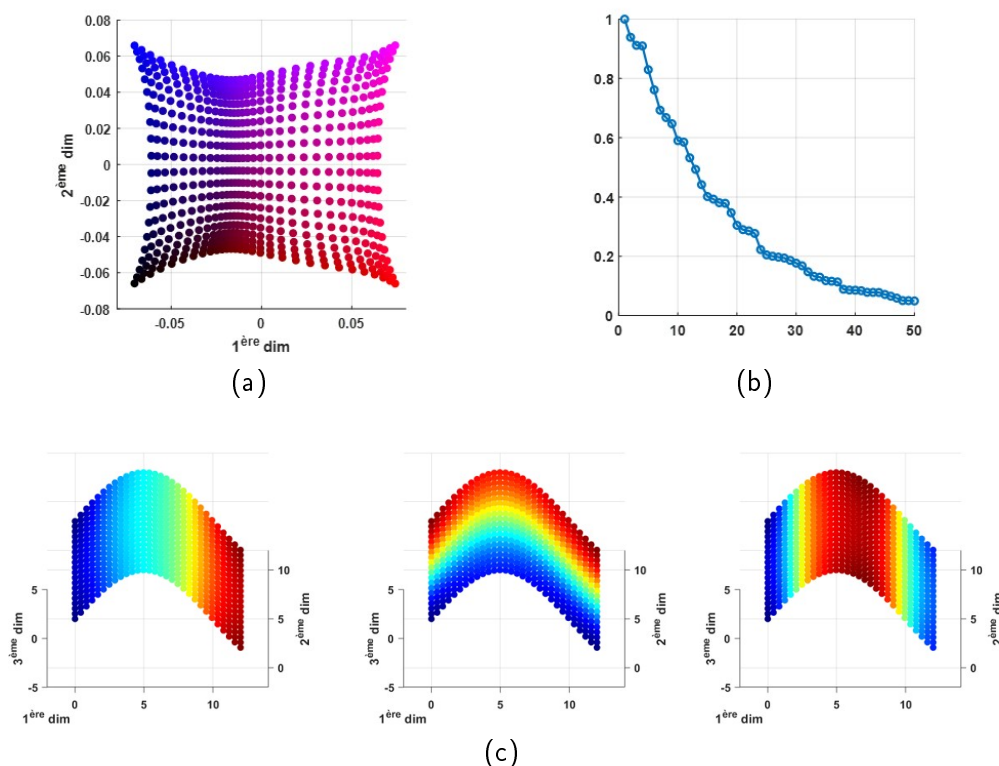


FIGURE 3.6 – Algorithme DM appliqué à un espace courbé (a) espace latent (b) valeurs propres (c) trois premiers modes de diffusions illustrés sur l'espace courbé.

Ainsi, DM est sensible aux dimensions relatives de la variété. La Figure 3.7 montre les trois premiers modes de diffusion pour un jeu de données deux fois plus étalé sur la longueur que dans l'exemple d'illustration précédent. Cette fois-ci, le deuxième



mode correspond à une harmonique du premier, et il faut aller jusqu'au troisième mode pour retrouver l'autre dimension de l'espace latent théorique.

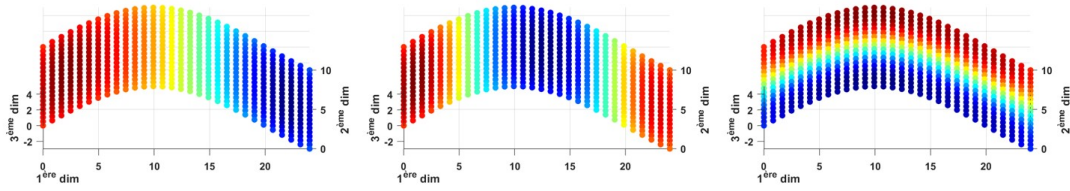


FIGURE 3.7 – Illustration de la sensibilité de DM aux dimensions relatives de la variété pour un jeu de données deux fois plus long que l'exemple d'illustration.

### 3.1.2.3 Autres approches :

Les méthodes t-distributed Stochastic Neighbor Embedding (tSNE) (Maaten et Hinton, 2008) et Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP) (McInnes et al., 2018) permettent de fournir des visualisations de données de hautes dimensions très informatives sur l'hétérogénéité des données en préservant principalement les structures locales. Néanmoins, ces représentations ont de faibles garanties sur la préservation de la structure globale des données de hautes dimensions ce qui est une limite majeure dans notre cas d'application.

### 3.1.2.4 De l'espace latent à l'espace de hautes dimensions

Isomap et les méthodes spectrales sont non-linéaires et n'ont donc pas d'opérateur explicite pour reconstruire des échantillons de hautes dimensions à partir de l'espace latent. Ce problème correspond au "pre-image problem" ou "out-of-sample extension" identifié dans Bengio et al. (2004). Toutefois, une approximation de la reconstruction peut être obtenue notamment à l'aide de techniques de régression non-linéaires. Nous utiliserons principalement une régression à noyaux, qui cherche une fonction de reconstruction  $f$  définie entre l'espace de faibles et hautes dimensions qui minimise la fonctionnelle suivante :

$$\frac{1}{2} \|f\|_F^2 + \frac{\gamma}{2} \sum_{i=1}^K \|f(\mathbf{y}_i) - \mathbf{x}_i\|^2 \quad (3.9)$$

où  $\gamma$  contrôle le compromis entre le terme de régularisation (premier terme) et le terme d'attache aux données (second terme). Notons que  $\|\cdot\|_F$  correspond ici à la norme sur l'espace  $F$  et relié au noyau utilisé. Le noyau conditionne l'espace de fonctions sur lequel on travaille et la régularité de la régression.

La solution analytique de ce problème est :

$$f(\mathbf{y}) = \sum_{i=1}^K k(\mathbf{y}, \mathbf{y}_i) \cdot \mathbf{b}_i \quad (3.10)$$

avec  $\mathbf{b}_i$  correspondant à la  $i$ -ème colonne de la matrice :

$$\mathbf{B} = \left( \mathbf{K} + \frac{1}{\gamma} \mathbf{I} \right)^{-1} \mathbf{X} \quad (3.11)$$

$\mathbf{K} = k(\mathbf{y}_i, \mathbf{y}_j) \in \mathbb{R}^{K \times K}$  et  $\mathbf{I}$  la matrice identité. Le noyau  $k$  est un noyau Gaussien de largeur  $\sigma$ . En pratique, nous utilisons une implémentation multi-échelle du problème (Duchateau et al., 2013), qui est plus robuste à une densité de points non uniforme et requiert seulement de déterminer l'hyperparamètre  $\gamma$ .

### 3.1.3 Généralisation des méthodes

Yan et al. (2006) généralise les méthodes d'apprentissage de variétés et notamment celles présentées précédemment, en reformulant chaque problème de sorte qu'il soit équivalent à la décomposition du Laplacien d'une matrice en éléments propres. Pour cela, les méthodes sont décomposées en différentes étapes préalablement définies : la construction d'un graphe entre les échantillons, la définition d'une matrice d'affinité associée et une décomposition spectrale de cette matrice. Les différences entre les méthodes se situent sur la définition de la matrice d'affinité, comme illustré dans le Tableau 3.1. Pour l'ACP la similarité associée à chaque échantillon est la même et donc  $1/K$ .

Algorithme	Similarité
ACP	$W_{ij} = 1/K$
ISOMAP	$W_{ij} = \tau(D)$
LEM / DM	$W_{ij} = \exp -\ \mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\ ^2 / \sigma^2$

TABLE 3.1 – Généralisation des méthodes d'apprentissage de variétés considérant un descripteur selon Yan et al. (2006).

## 3.2 Méthodes considérant plusieurs descripteurs

Certaines méthodes peuvent considérer plusieurs descripteurs, ce qui est intéressant en imagerie médicale et pour notre application en particulier. Considérons une population de  $K$  sujets décrite par  $M$  descripteurs  $\mathbf{X}^1, \mathbf{X}^2, \dots, \mathbf{X}^M$  où  $\mathbf{X}^i \in \mathbb{R}^{K \times N_i}$ . Par souci de simplicité, on considère que tous les descripteurs sont disponibles pour tous les sujets (aucun sujet avec un descripteur manquant). Chaque descripteur  $\mathbf{X}^i$  est disponible pour le même nombre d'échantillons  $K$  mais le nombre de dimensions  $N_i$  peut différer selon le descripteur. Il existe deux grandes familles de méthodes d'apprentissage de variétés qui permettent de considérer plusieurs descripteurs simultanément : l'alignement et la fusion (Li et al., 2018).

### 3.2.1 Stratégies d'alignement

Les stratégies d'alignement estiment une représentation pour chaque descripteur tout en les alignant. Dans le cadre de cette thèse, elles peuvent s'avérer très pertinentes pour considérer le lien entre plusieurs descripteurs et nous les exploiterons pour capturer le lien entre eux.

On peut distinguer deux principales approches : celle basée sur la corrélation entre les descripteurs et celle basée sur une mesure de similarité.

**Méthodes linéaires :** L'algorithme des moindres carrés partiels (angl. Partial Least Squares (PLS)) est une méthode linéaire qui maximise la covariance entre deux descripteurs  $\mathbf{X}^1$  et  $\mathbf{X}^2$  de la façon suivante :

$$\begin{aligned} & \max_{\mathbf{w}_1, \mathbf{w}_2} \mathbf{w}_1^T \mathbf{C}_{12} \mathbf{w}_2 \\ \text{s.t. } & \mathbf{w}_1^T \mathbf{w}_1 = 1, \mathbf{w}_2^T \mathbf{w}_2 = 1 \end{aligned} \quad (3.12)$$

avec  $\mathbf{C}_{12}$  la matrice de covariance de  $\mathbf{X}^1$  et  $\mathbf{X}^2$  de dimensions  $N_1 \times N_2$ .

On peut reformuler le problème de maximisation précédent en un problème de décomposition en valeurs propres :

$$\mathbf{C}_{12} \mathbf{C}_{21} \mathbf{w}_1 = \lambda_{PLS}^2 \mathbf{w}_1, \quad (3.13a)$$

$$\mathbf{w}_2 = \frac{1}{\lambda_{PLS}} \mathbf{C}_{21} \mathbf{w}_1, \quad (3.13b)$$

avec  $\lambda_{PLS}$  et  $\mathbf{w}_2$  respectivement les valeurs propres et vecteurs propres de la matrice  $\mathbf{C}_{12} \mathbf{C}_{21}$  et  $\mathbf{C}_{21} = \mathbf{C}_{12}^T$  la matrice de covariance de  $\mathbf{X}^2$  et  $\mathbf{X}^1$  de dimensions  $N_2 \times N_1$ .

Une autre méthode appelée Analyse Canonique des Corrélations (angl. Canonical Correlation Analysis (CCA)) maximise la corrélation entre les descripteurs et est définie de la façon suivante :

$$\begin{aligned} & \max_{\mathbf{w}_1, \mathbf{w}_2} \mathbf{w}_1^T \mathbf{C}_{12} \mathbf{w}_2 \\ \text{s.t. } & \mathbf{w}_1^T \mathbf{C}_1 \mathbf{w}_1 = 1, \mathbf{w}_2^T \mathbf{C}_2 \mathbf{w}_2 = 1 \end{aligned} \quad (3.14)$$

$\mathbf{C}_1$  (respectivement  $\mathbf{C}_2$ ) représente ici la matrice de corrélation du descripteur  $\mathbf{X}_1$  de dimensions  $N_1 \times N_1$  (respectivement  $\mathbf{X}_2$  de dimensions  $N_2 \times N_2$ ) et  $\mathbf{C}_{12}$  la matrice de corrélation entre  $\mathbf{X}_1$  et  $\mathbf{X}_2$  de dimensions  $N_1 \times N_2$ . Comme pour PLS, le problème est équivalent à un problème de décomposition en valeurs propres :

$$\mathbf{C}_1^{-1} \mathbf{C}_{12} \mathbf{C}_2^{-1} \mathbf{C}_{21} \mathbf{w}_1 = \lambda_{CCA}^2 \mathbf{w}_1, \quad (3.15a)$$

$$\mathbf{w}_2 = \frac{1}{\lambda_{CCA}} \mathbf{C}_2^{-1} \mathbf{C}_{21} \mathbf{w}_1, \quad (3.15b)$$

avec  $\mathbf{C}_{21} = \mathbf{C}_{12}^T$  la matrice de corrélation entre  $\mathbf{X}^2$  et  $\mathbf{X}^1$  de dimensions  $N_2 \times N_1$ ,  $\lambda_{CCA}$  et  $\mathbf{w}_1$  respectivement les valeurs propres et vecteurs propres de la matrice  $\mathbf{C}_1^{-1} \mathbf{C}_{12} \mathbf{C}_2^{-1} \mathbf{C}_{21}$ .

On obtient alors les coordonnées dans l'espace latent en projetant  $\mathbf{X}^1$  et  $\mathbf{X}^2$  pour PLS comme pour CCA :

$$\mathbf{Y}^1 = \mathbf{w}_1^T \mathbf{X}^1, \quad \mathbf{Y}^2 = \mathbf{w}_2^T \mathbf{X}^2 \quad (3.16)$$

La linéarité du problème permet de reconstruire des échantillons de faibles dimensions dans l'espace de hautes dimensions :

$$\hat{\mathbf{X}}^1 = \mathbf{w}_1 \mathbf{Y}^1, \quad \hat{\mathbf{X}}^2 = \mathbf{w}_2 \mathbf{Y}^2 \quad (3.17)$$

La Figure 3.8 montre les espaces de faibles dimensions obtenus pour les deux jeux de données de notre exemple d'illustration (Figure 3.1) pour la méthode PLS. Celle-ci reste une approche linéaire, et même si les dimensions principales des deux espaces sont correctement reliées, on peut observer ses limites notamment sur les points situés à droite, qui ont tendance à se superposer. PLS ne déplie pas correctement les plans et les approxime par deux plans orthogonaux qui maximisent la covariance entre les descripteurs. On peut ainsi noter que l'alignement est incomplet, les différences restent fortes entre les espaces obtenus (Figure 3.8c).

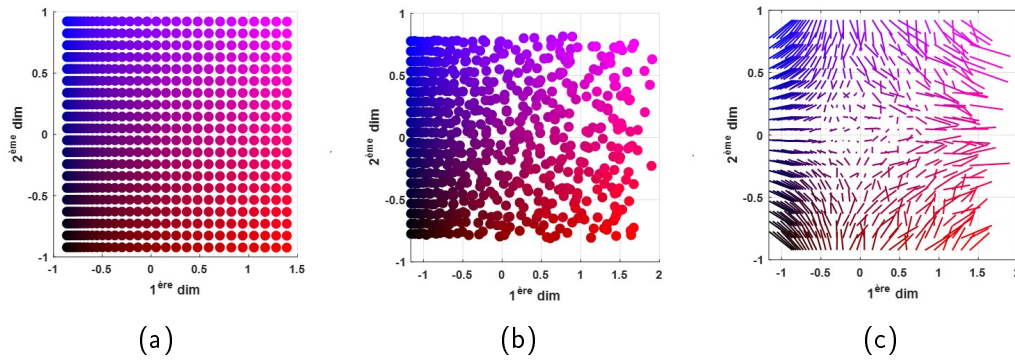


FIGURE 3.8 – Coordonnées obtenues avec la méthode PLS appliquée sur l'exemple d'illustration : jeu de données non bruité (a) bruité (b) et la différence entre les deux espaces latents (c).

**Méthodes non-linéaires :** Ham et al. (2005) propose une méthode d'alignement par paires, qui cherche à relier chaque point d'un espace de faibles dimensions au point correspondant dans l'autre espace de faibles dimensions. La résolution du problème consiste à minimiser l'énergie suivante :

$$\Phi(\mathbf{Y}) = \sum_{i,j=1}^K \|\mathbf{y}_i^1 - \mathbf{y}_j^1\|^2 W_{ij}^1 + \sum_{i,j=1}^K \|\mathbf{y}_i^2 - \mathbf{y}_j^2\|^2 W_{ij}^2 + \mu \sum_{i=1}^K \|\mathbf{y}_i^1 - \mathbf{y}_i^2\|^2 \quad (3.18)$$

$\mathbf{W}^1 = [W_{ij}^1]$  (respectivement  $\mathbf{W}^2 = [W_{ij}^2]$ ) est la matrice de similarité du descripteur  $\mathbf{X}^1$  (respectivement  $\mathbf{X}^2$ ) calculée avec un noyau Gaussien comme défini dans l'Équation 3.4. La formulation précédente revient à considérer la similarité propre à chaque descripteur (deux premiers termes) et la relation point-à-point entre les deux descripteurs pondérée par un poids  $\mu$  (troisième terme).

On peut ramener ce problème à la décomposition en éléments propres de la matrice suivante :

$$\mathbf{L}^z = \begin{bmatrix} \mathbf{L}^1 + \mathbf{U}^1 & -\mathbf{U}^{12} \\ -\mathbf{U}^{21} & \mathbf{L}^2 + \mathbf{U}^2 \end{bmatrix} \quad (3.19)$$

avec la matrice  $\mathbf{U} = [U_{ij}]$ , telle que  $U_{ij} = \mu$  si  $i = j$ , 0 sinon.  $\mathbf{L}^z$  correspond au Laplacien associé à la matrice  $\mathbf{W}^z$ , et est défini par  $\mathbf{L}^z = \mathbf{D}^z - \mathbf{W}^z$  avec  $\mathbf{D}^z = [D_{ij}]$  une matrice diagonale telle que  $D_{ii} = \sum_{j=1}^K W_{ij}$  et :

$$\mathbf{W}^z = \begin{bmatrix} \mathbf{W}^1 & \mathbf{U}^{12} \\ \mathbf{U}^{21} & \mathbf{W}^2 \end{bmatrix} \quad (3.20)$$

La Figure 3.9 montre les deux espaces latents obtenu lorsque que l'alignement par paires a été appliqué aux jeux de données de l'exemple d'illustration et la différence entre les deux. On peut constater que les deux plans sont bien dépliés malgré un rapprochement des points dans la zone de courbure et que la différence entre les deux espaces (Figure 3.9c) est significativement moins importante que pour les résultats obtenus avec la méthode linéaire PLS, particulièrement pour les points les

plus bruités. Dans la Figure 3.9a, certains points identifiés par une flèche, sortent de la distribution car trop influencés par la correspondance à l'échantillon bruité associé dans l'autre espace.

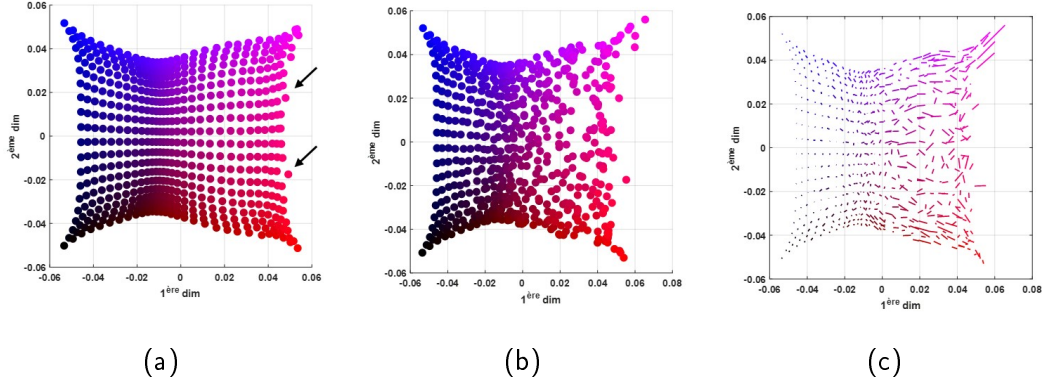


FIGURE 3.9 – Coordonnées obtenues après l'alignement par paires appliqué sur l'exemple d'illustration : données non bruitées (a) bruitées (b) et les différences entre les deux espaces latents (c). Dans cet exemple,  $\mu = 1$  et a été optimisé pour arriver à un compromis entre l'affinité intra-descripteurs et inter-descripteurs. Les flèches indiquent des points sortant de la distribution.

L'apprentissage de variétés multiples (Multiple Manifold Learning (MML)), est une stratégie d'alignement qui généralise la stratégie d'alignement par paires présentée ci-dessus. MML pondère le lien entre descripteurs par une matrice de similarité inter-descripteurs  $\mathbf{M}$  et adapte l'énergie à minimiser avec la formulation suivante :

$$\Phi(\mathbf{Y}) = \sum_{i,j=1}^K \|\mathbf{y}_i^1 - \mathbf{y}_j^1\|^2 W_{ij}^1 + \sum_{i,j=1}^K \|\mathbf{y}_i^2 - \mathbf{y}_j^2\|^2 W_{ij}^2 + \mu \sum_{i,j=1}^K \|\mathbf{y}_i^1 - \mathbf{y}_j^2\|^2 M_{ij} \quad (3.21)$$

Cette matrice  $\mathbf{M} = [M_{ij}]$  permet un alignement moins strict que la méthode proposée par Ham et al. (2005), dans le sens où on ne met plus en correspondance des paires de points mais des points ayant un voisinage similaire le long de la variété.

La matrice  $\mathbf{M}$  peut être définie de plusieurs façons. Une formulation intéressante est celle proposée dans Valencia-Aguirre et al. (2011) :

$$M_{ij} = \frac{\langle \mathbf{w}_i^1, \mathbf{w}_j^2 \rangle}{\|\mathbf{w}_i^1\| \|\mathbf{w}_j^2\|} \quad (3.22)$$

Cette mesure de similarité inter-descripteurs est relativement simple mais pertinente pour notre problème car elle considère la relation entre un échantillon et ses plus proches voisins selon chaque descripteur.

L'Equation 3.21 débouche sur la généralisation du problème posé par Ham et al. (2005) suivante (Clough et al., 2019b) :



$$\mathbb{L} = \begin{bmatrix} \mathbf{L}^{(1)} + \mu \mathbf{D}^{(1)} & -\mu \mathbf{M}^{12} \\ -\mu \mathbf{M}^{21} & \mathbf{L}^{(2)} + \mu \mathbf{D}^{(2)} \end{bmatrix} \quad (3.23)$$

avec  $\mathbf{L}^{(s)}$  le Laplacien associé à chaque matrice  $\mathbf{W}^{(s)}$ .  $\mathbb{L}$  correspond au Laplacien de la matrice  $\mathbb{W} : \mathbb{L} = \mathbb{D} - \mathbb{W}$  avec  $\mathbb{D}^{(s)} = \sum_{j=1}^K \mathbf{M}_{jj}^{(st)}$  une matrice diagonale et  $\mathbb{W}$  définie par :

$$\mathbb{W} = \begin{bmatrix} \mathbf{W}^1 & \mu \mathbf{M}^{12} \\ \mu \mathbf{M}^{21} & \mathbf{W}^2 \end{bmatrix} \quad (3.24)$$

La Figure 3.10 montre les représentations de faibles dimensions obtenues avec MML sur les deux jeux de données de l'exemple d'illustration. Les différences entre les deux espaces latents sont faibles et similaires à celles obtenues avec l'alignement par paires. Néanmoins, contrairement à l'alignement par paires les points les plus bruités ont peu d'influence sur la représentation Figure 3.10a (pas de points sortant de la distribution comme dans la Figure 3.9a) grâce à la matrice  $\mathbf{M}$  qui étend les appariements aux voisinages de points.

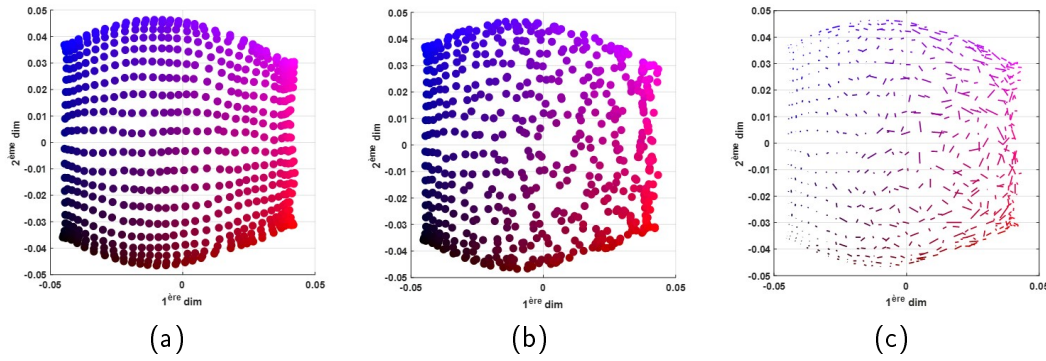


FIGURE 3.10 – Coordonnées obtenues avec la méthode MML appliquée sur l'exemple d'illustration : données non bruitées (a) bruitées (b) et les différences entre les deux espaces latents (c). Dans cet exemple  $\mu = 1$  a été optimisé pour arriver à un compromis entre l'affinité intra-descripteurs et inter-descripteurs. Contrairement à l'alignement par paires, aucun point non bruité sort de la distribution de l'espace latent correspondant.

### 3.2.2 Stratégies de fusion

Les méthodes de fusion ont pour but d'intégrer plusieurs descripteurs dans une seule représentation, contrairement aux stratégies d'alignement où une représentation par descripteur est obtenue. Une première approche assez triviale de fusion de plusieurs descripteurs est de les concaténer pour les considérer comme un seul descripteur, pouvant être analysé avec les méthodes classiques d'apprentissage de variétés. Cette approche pertinente pour les indices scalaires est cependant difficilement applicable pour des descripteurs de hautes dimensions de types hétérogènes car la question de leur normalisation dans ce cas reste ouverte.

D'autres approches alternatives comme la fusion des espaces latents ou des matrices d'affinité sont possibles, mais ces approches entraînent une possible redondance d'information si les descripteurs sont liés. Nous présenterons dans la suite des approches de fusion plus élaborées qui considèrent le lien entre les descripteurs.

**Apprentissage à noyaux multiples :** L'apprentissage à noyaux multiples (Multiple Kernel Learning (MKL)) cherche à mélanger différents descripteurs via une combinaison linéaire de leur matrice d'affinité :

$$\mathbf{W} = \sum_{m=1}^M \hat{\mathbf{K}}_m \quad (3.25)$$

avec  $\mathbf{K}_m$  un noyau Gaussien de largeur  $\sigma_m$  et  $\hat{\mathbf{K}}_m = \mathbf{K}_m^{1/\alpha_m}$ .  $\alpha_m$  ( $\alpha_m > 1, \forall m \in [1, M]$ ) résulte de la division de la variance du noyau  $\mathbf{K}_m$  par la variance du noyau la plus faible parmi les  $M$  noyaux. Cela limite le fait que les caractéristiques de variabilité les plus élevées puissent dominer le reste des caractéristiques dans la construction de  $\mathbf{W}$ . La matrice est ensuite rendue parcimonieuse en ne retenant que les valeurs appartenant au voisinage de chaque échantillon et dénotée  $\hat{\mathbf{W}}$ .

MKL cherche ensuite à minimiser :

$$\Phi(\mathbf{Y}) = \sum_{i,j=1}^K \|\mathbf{A}^T \mathbb{K}^{(i)} \boldsymbol{\beta} - \mathbf{A}^T \mathbb{K}^{(j)} \boldsymbol{\beta}\|^2 \hat{W}_{ij} \quad (3.26)$$

Cette équation généralise la formulation de Laplacian eigenmaps (Equation 3.5) avec  $\boldsymbol{\beta} = [\beta_1, \dots, \beta_M]$  les poids des noyaux des descripteurs.  $\mathbf{A}$  est la matrice qui encode le changement de base vers l'espace latent,  $\hat{\mathbf{W}} = [\hat{W}_{ij}]$  est la matrice d'affinité globale  $\mathbf{W}$  rendue parcimonieuse en conservant uniquement les coefficients dans un voisinage fixe et  $\mathbb{K}^{(i)}$  est une matrice définie comme :

$$\mathbb{K}^{(i)} = \begin{bmatrix} \mathbf{K}_1(1, i) & \cdots & \mathbf{K}_M(1, i) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{K}_1(K, 1) & \cdots & \mathbf{K}_M(K, 1) \end{bmatrix} \quad (3.27)$$

Les paramètres à optimiser de l'Equation 3.26 sont  $\mathbf{A}$  et  $\boldsymbol{\beta}$ . Ces valeurs sont calculées avec une optimisation alternée en deux étapes. La première étape cherche à optimiser  $\mathbf{A}$ , tandis que  $\boldsymbol{\beta}$  (initialisé à  $\forall m \in [1, M], \beta_m = 1/M$ ) est fixé et la deuxième étape optimise  $\boldsymbol{\beta}$ , précédemment calculé, avec  $\mathbf{A}$  fixé.

Une fois les paramètres fixés, les échantillons sont alors projetés dans l'espace latent par :

$$\mathbf{Y} = \mathbf{A}^T \sum_{k=1}^m \mathbf{K}_k \beta_k \quad (3.28)$$

La Figure 3.11 montre les coordonnées obtenues avec la méthode en l'appliquant sur l'exemple d'illustration. On peut observer de gauche à droite des points de moins en moins ordonnés avec la zone à droite correspondant à la plus bruitée du jeu de données. Pour cet exemple, onze étapes d'optimisation ont été nécessaires pour la convergence de l'algorithme et les poids  $\boldsymbol{\beta}$  associés aux deux jeux de données sont : non bruitées  $\beta_1 = 0.51$  et bruitées  $\beta_2 = 0.49$ . Notons ici qu'un seul espace latent est estimé, ce qui est la principale différence avec les stratégies d'alignement qui fournissent un espace latent par descripteur.

**Fusion de réseaux de similarité :** La fusion de réseaux de similarité (Similarity Network Fusion (SNF)) vise une fusion plus avancée que la combinaison linéaire faite dans MKL. Elle propose une fusion non-linéaire, qui se fait de manière itérative via des graphes de similarités obtenus individuellement pour chaque descripteur.

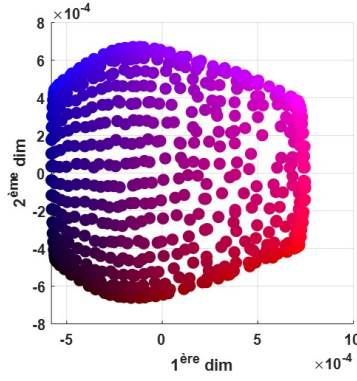


FIGURE 3.11 – Coordonnées obtenues avec la méthode MKL appliquée sur l'exemple d'illustration.

Pour cela, elle définit tout d'abord un graphe pour chaque descripteur en utilisant un noyau Gaussien comme dans l'Equation 3.4. Deux matrices de similarités normalisées  $\mathbf{P}$  et  $\mathbf{S}$  sont ensuite définies :

$$P_{ij}^m = \begin{cases} \frac{W_{ij}}{2 \sum_{k \neq i} W_{ik}} & j \neq i \\ 1/2 & j = i \end{cases} \quad (3.29a)$$

$$S_{ij}^m = \begin{cases} \frac{W_{ij}}{2 \sum_{k \in N_i} W_{ik}} & j \in V_i \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (3.29b)$$

avec  $V_i$  le voisinage de l'échantillon  $i$  et  $m$  le descripteur concerné.

$\mathbf{P}^1 = [P_{ij}^1]$  et  $\mathbf{S}^1 = [S_{ij}^1]$  (respectivement  $\mathbf{P}^2$  et  $\mathbf{S}^2$ ) correspondant au descripteur  $\mathbf{X}^1$  (respectivement  $\mathbf{X}^2$ ) sont de dimensions  $K \times K$  ( $K$  étant le nombre d'échantillons). La matrice  $\mathbf{P}$  possède toutes les informations de similarité pour chaque patient tandis que la matrice  $\mathbf{S}$  possède seulement celles du voisinage  $V_i$  de l'échantillon  $i$ . Les matrices  $\mathbf{P}^1$  et  $\mathbf{P}^2$  servent ensuite d'initialisation au processus itératif à  $t = 0$  et dénotées  $\mathbf{P}^1_{t=0}$  et  $\mathbf{P}^2_{t=0}$ .

Les matrices sont ensuite fusionnées de la façon suivante :

$$\mathbf{P}^1_{t+1} = \mathbf{S}^1 \times \mathbf{P}^2_t \times \mathbf{S}^{1T} \quad (3.30a)$$

$$\mathbf{P}^2_{t+1} = \mathbf{S}^2 \times \mathbf{P}^1_t \times \mathbf{S}^{2T} \quad (3.30b)$$

avec  $\mathbf{P}^1_t$  le statut de la matrice après  $t$  itérations.

Après  $t$  étapes, la matrice globale  $\mathbf{P}$  est définie par :

$$\mathbf{P} = \frac{\mathbf{P}^1_t + \mathbf{P}^2_t}{2} \quad (3.31)$$

La Figure 3.12 montre les résultats obtenus avec l'exemple d'illustration pour 1 itération (Figure 3.12a) et 5 itérations (Figure 3.12b). On constate très peu de différence entre les deux figures, ce qui signifie pour cet exemple que le processus de diffusion est très faible pour cet exemple trivial.

Comparé à l'espace latent obtenu avec MKL Figure 3.11, moins de points sont ordonnés à gauche du nuage, le jeu de données bruité a plus d'influence pour cette méthode.



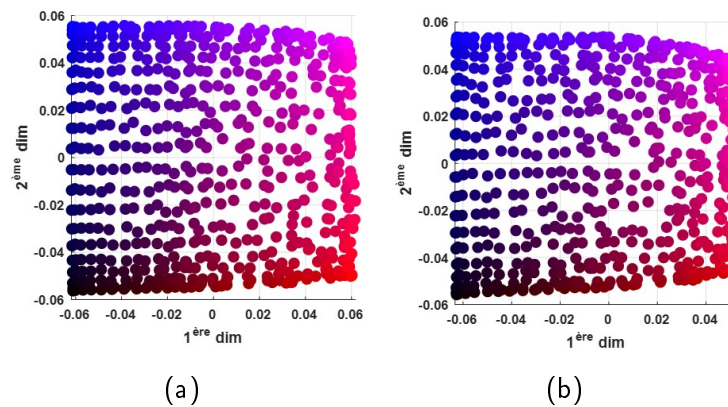


FIGURE 3.12 – Coordonnées obtenues avec la méthode SNF appliquée sur l'exemple d'illustration après (a) 1 itération, (b) 5 itérations.

**Autres approches :** D'autres méthodes d'apprentissage existent pour fusionner plusieurs descripteurs comme celles présentées dans Li et al. (2018). Se pose notamment la question du développement d'algorithmes basés sur de l'apprentissage profond, et particulièrement les Auto-Encoders Variationnels (VAE). En effet, ceux-ci ont démontré de belles performances pour estimer un espace latent sur un grand nombre d'applications en imagerie médicale, avec une reconstruction des données depuis l'espace latent qui est intrinsèque à la méthode. La distribution dans l'espace latent est contrainte pour correspondre à une Gaussienne (dont l'influence peut être contrôlée comme dans les  $\beta$ -VAE (Higgins et al., 2016)). Une extension de cette approche appelée auto-encodeurs variationnels multi-canaux (Antelmi et al., 2019) permet de considérer plusieurs descripteurs en conditionnant la distribution de chaque descripteur dans l'espace latent à être aussi proche qu'une distribution cible calculée a posteriori. Néanmoins, l'interprétabilité de ces espaces latents reste un enjeu majeur pour ce type de méthodes. Par ailleurs, les dimensions dans l'espace latent ne sont pas nécessairement ordonnées par importance, contrairement aux méthodes de réduction de dimensions plus classiques. Certains travaux permettent d'améliorer cette interprétabilité en reliant les principales variations de l'espace latent à des caractéristiques connues (Chartsias et al., 2019; Pati et Lerch, 2021).

Dans ce manuscrit, les descripteurs de forme et de déformation cardiaques seront calculés à partir de maillages du cœur et avec une population limitée en nombre de cas (environ 300). Les auto-encodeurs variationnels utilisent comme données d'entrées des images (et non des maillages) et ont besoin d'un grand nombre de données ce qui limite leur utilisation dans notre cas d'application. De plus, la distance entre échantillons dans l'espace latent n'est pas explicitement exploitable comme avec les méthodes d'apprentissage de variétés.

D'autres approches comme les modèles de variables latentes à processus Gaussien permettent également la fusion de descripteurs, dans une perspective Bayésienne, ce qui est intéressant pour exprimer les dépendances entre les variables et l'exploitation potentielle des incertitudes (Lawrence et Moore, 2007). Néanmoins, ces méthodes élégantes restent difficiles à contrôler en pratique et les méthodes ne considèrent pas explicitement la contribution relative de chaque descripteur.

### 3.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons introduit différentes méthodes d'apprentissage capables d'estimer un espace latent de faibles dimensions qui encode des données de hautes dimensions. Ces méthodes peuvent considérer un ou plusieurs descripteurs.

Les méthodes linéaires montrent des limites pour la considération d'espaces complexes de descripteurs issus de l'imagerie médicale, qui appartiennent généralement à une variété non-linéaire. Néanmoins, elles possèdent des mécanismes simples pour naviguer entre l'espace latent et l'espace de hautes dimensions, contrairement aux méthodes non-linéaires qui permettent d'appréhender des structures plus complexes, mais sans opérateur explicite pour naviguer entre ces deux espaces. Les méthodes non-linéaires présentées dans ce chapitre, sont néanmoins sensibles à l'échantillonnage des données qui peut être une limite importante quand appliquées à des données réelles. De plus, les descripteurs sont souvent considérés comme un vecteur colonne ce qui limite en terme de structure spatiale des données. Les réseaux de neurones et notamment les architectures inspirées des réseaux convolutionnels permettent d'avoir une métrique de comparaison des échantillons plus appropriée, ainsi qu'un encodage-décodage qui peut faire partie de l'optimisation (VAE). Néanmoins, ils restent relativement nouveaux et ne permettent pas encore d'appréhender aussi bien l'interprétabilité de l'espace latent et le lien potentiel entre les descripteurs.

Dans la perspective de mieux considérer plusieurs descripteurs et le lien potentiel entre eux, ce chapitre a ensuite présenté deux principales stratégies pour considérer plusieurs descripteurs et leurs interactions : la stratégie de fusion qui projette tous les descripteurs dans une unique représentation, et la stratégie d'alignement qui fournit une représentation par descripteur. L'exemple d'illustration a permis de mettre en évidence les avantages et limites des différentes stratégies ; nous allons par la suite les appliquer sur des données réelles. L'un des enjeux de cette thèse sera de déterminer quelle stratégie est la plus appropriée pour l'étude du lien partiellement connu entre la forme et la déformation cardiaques.



## Chapitre 4

# Caractérisation des interactions entre forme et déformation cardiaques : méthodes linéaires

*Adapté de Di Folco M, Clarysse P, Moceri P, Duchateau N. Learning interactions between cardiac shape and deformation : application to pulmonary hypertension, Proc. Statistical Atlases and Computational Models of the Heart (STACOM), MICCAI'19 Workshop, LNCS 2020 ;12009 :119-27.*

Ce chapitre introduit la base de données utilisée tout au long de ce manuscrit. Elle est composée de maillages 3D du Ventricule Droit (VD) de patients sains et malades. Les sous-groupes malades présentent des pathologies du VD caractérisées par des anomalies de forme et de déformation (présentées Section 1.1.3.2). Une première comparaison entre les sous-groupes sera faite en utilisant les indices globaux utilisés en clinique, suivie d'une comparaison statistique en chaque pixel ("pixel-wise") des descripteurs hautes dimensions de forme et de déformation.

Dans une seconde partie, une approche linéaire pour caractériser les interactions entre forme et déformation cardiaques sera décrite. Même si la forme et la déformation cardiaques peuvent être considérées comme appartenant à une variété non-linéaire (comme discuté dans la Section 3.1.2), les méthodes de réduction de dimensions linéaires permettent d'avoir un premier aperçu des caractéristiques de ces descripteurs et de leur lien potentiel. Ces approches ont l'avantage d'être faciles à mettre en place (pas d'hyperparamètres à optimiser) et possèdent une reconstruction explicite, intéressante pour visualiser les variations d'une population directement sur les descripteurs de hautes dimensions.

Notre objectif dans ce chapitre est de comparer les deux approches suivantes : l'une considérant les descripteurs individuellement (en utilisant l'ACP sur chaque descripteur) et l'autre les considérant conjointement (en utilisant PLS sur les deux descripteurs) afin de mettre en valeur le bénéfice ou non de considérer les interactions entre descripteurs dans l'apprentissage.

### 4.1 Base de données réelles

Cette première section a pour but de présenter globalement la base de données réelles utilisée dans ce manuscrit pour caractériser les interactions entre forme et déformation cardiaques. Cette base de données est composée de différents sous-groupes, sains et pathologiques ; la ou les populations choisies dépendront de l'expérience menée.

TABLE 4.1 – Caractéristiques des populations étudiées

Sous-groupe	Type de surcharge	N
Témoins	Aucune	100
Hypertension pulmonaire	Pression	155
Communication InterAuriculaire	Volume	27
Tétralogie de Fallot	Volume	28
	<b>Total</b>	<b>310</b>

#### 4.1.1 Base de données

Nous avons traité une base de données de 310 sujets, dont la surface endocardique VD a été suivie au cours du cycle cardiaque par une séquence d'images échocardiographiques 3D à l'aide du logiciel commercial 4D-RV Function 2.0 (TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleißheim, Allemagne). Les maillages (valves exclues) étaient constitués de 822 points et de 1587 cellules triangulaires. Le logiciel commercial fournit des correspondances point-à-point entre les différents sujets, ce qui permet des comparaisons inter-sujets directes en chaque point ou cellule du maillage du VD.

A partir de la séquence cardiaque complète, les maillages correspondant à la fin de diastole et la fin de systole ont été extraits et sont les deux seuls maillages utilisés pour chaque sujet.

La base de données est composée de quatre groupes différents : Témoins, Communication InterAuriculaire (CIA), Tétralogie de Fallot (ToF) et Hypertension pulmonaire (HP) comme résumé dans le Tableau 4.1. Les 100 cas du groupe témoin ont servi de référence pour définir la normalité afin de quantifier les anomalies par rapport aux groupes malades. En particulier, 55 témoins sont appariés en âge et en sexe avec les groupes CIA et ToF. Ces pathologies et leurs caractéristiques de forme et de déformation ont été détaillées dans la Section 1.1.3.2.

#### 4.1.2 Pré-traitement

Avant d'appliquer des méthodes d'apprentissage, il est important d'effectuer des pré-traitements sur la base de données utilisée pour rendre les sujets comparables entre eux et éviter tout biais. Pour cette base de données, il faut aligner spatialement les maillages car le logiciel conserve l'information de position spatiale du cœur, ce qui se traduit par des maillages centrés en différents points. Le pré-traitement qui suit permettra de réduire ce facteur non pertinent pour notre analyse en alignant les maillages entre eux.

Pour cela une analyse Procrustes est utilisée comme présentée dans la Section 2.2.2.1. Pour rappel, cette méthode a pour but de trouver la forme référence qui est le meilleur compromis entre toutes les formes de la population. Deux types de transformation sont possibles dans le cadre de notre application : rigide qui permet uniquement la rotation et la translation des maillages, et similarité qui permet en plus l'homothétie.

Dans notre application où des descripteurs de forme sont utilisés, ce changement d'échelle a une influence sur la taille des ventricules et donc peut avoir un impact

TABLE 4.2 – Comparaison des volumes télédiastroniques (mL) par sous-groupes après une analyse Procrustes avec une transformation rigide ou similarité

Sous-groupe	Rigide	Similarité
Témoins	64.0 ± 25.3	71.6 ± 9.8
Hypertension pulmonaire	103.1 ± 49.2	81.7 ± 10.6
Communication InterAuriculaire	153.6 ± 91.2	83.2 ± 9.4
Tétralogie de Fallot	152.1 ± 61.8	81.0 ± 10.5

sur le descripteur de forme. Le Tableau 4.2 montre la différence de volume télédiastronique (VTD) de chaque sous population entre une transformation rigide ou similarité. On constate une diminution des volumes avec la transformation similarité par rapport à la transformation rigide tout en conservant une différence substantielle entre les volumes des témoins et des différents sous-groupes pathologiques.

L'influence du choix du descripteur et de la normalisation sera étudiée dans le Chapitre 6. La normalisation utilisée sera spécifiée pour chaque expérience.

### 4.1.3 Descripteurs

Après cette étape de pré-traitement de la base de données, des descripteurs sont calculés pour chaque sujet, dans notre cas des descripteurs de forme et de déformation. Le Chapitre 2 a présenté différentes représentations de chaque descripteur existantes dans la littérature. Dans cette section, nous détaillerons les deux descripteurs utilisés.

**Descripteur de déformation :** Nous utilisons la déformation surfacique (angl. Area Strain (AS)) qui représente la différence relative d'aire d'une cellule du maillage entre la fin de diastole et fin de systole. Ce descripteur présente ainsi l'avantage de ne pas requérir un calcul des directions anatomiques locales, qui ne font pas encore consensus pour le VD au sein de la communauté scientifique (Duchateau et al., 2021). Il peut être également vu comme une combinaison des déformations longitudinale et circonférentielle, et ainsi avoir un certain lien avec la déformation radiale dans l'hypothèse d'un myocarde incompressible. De plus, l'analyse Procrustes n'a pas d'influence sur ce descripteur même avec une transformation similarité.

Le descripteur est de dimension  $822 \times 1$  avec une valeur pour chacune des 822 points d'un maillage.

La Figure 4.1 montre un exemple du descripteur pour un sujet sain, représenté sur le maillage en fin de systole. Dans ce manuscrit, les motifs de déformation seront parfois montrés sur une même forme (généralement le maillage moyen) pour faciliter leurs comparaisons.

**Descripteur de forme :** Nous utilisons la différence point-à-point entre un maillage et le maillage moyen de la population témoin. Cela permet de quantifier les différences entre un échantillon et ce qu'on a défini comme la normalité, c'est-à-dire le maillage moyen des témoins, et ainsi de quantifier d'une certaine façon l'anormalité. Nous considérons toujours la forme en fin de diastole, le moment où le cœur est le plus relaxé, pour que la forme soit minimalement influencée par la déformation.

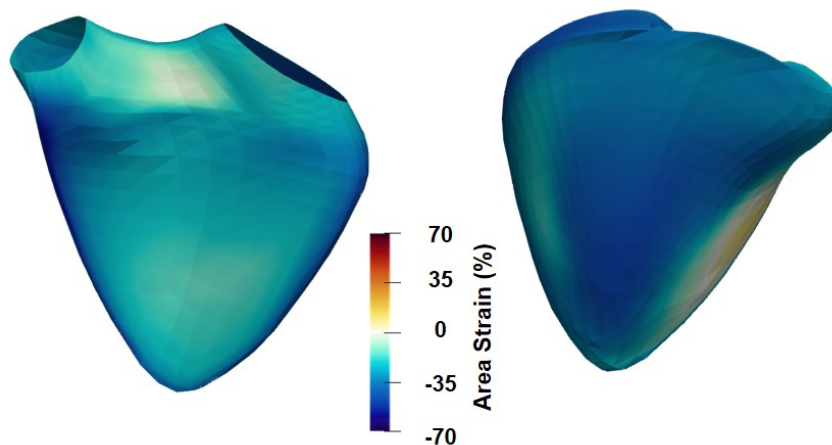


FIGURE 4.1 – Descripteur AS d'un patient sain en fin de systole avec une vue septale (à gauche) et vue de la paroi libre (à droite).

Le descripteur est de dimension  $822 \times 3$  avec 822 le nombre de points du maillage et 3 le nombre de dimensions utilisées pour exprimer la différence. Pour l'utilisation de méthodes d'apprentissage, le descripteur est considéré comme un vecteur colonne de dimension  $2466(822 \times 3)$ .

En fonction de la normalisation faite (analyse Procrustes avec une transformation rigide ou similarité), le descripteur de forme sera différent.

La Figure 4.2 illustre les différences entre les deux types de normalisation du point de vue de ce descripteur. Pour ce sujet, nous constatons de façon triviale que la normalisation rigide conduit à un VD plus gros. Notons ici que les maillages moyens sont calculés en fonction de la normalisation utilisée.

## 4.2 Comparaison des sous-groupes

### 4.2.1 Descripteurs globaux

Une première comparaison entre les sous-groupes peut être faite en utilisant les indices cliniques servant à quantifier la forme et la déformation. Le Tableau 4.3 montre les valeurs moyennes et l'écart-type de ces indices pour chaque sous-groupe de la population.

On constate une augmentation du VTD et du VTS pour les trois pathologies de la population. CIA conserve une FE proche de celle des témoins contrairement aux populations HP et ToF. En ce qui concerne les indices de déformation, on constate une diminution de l'AS, du GLS et du GCS pour les sous-groupes HP et ToF. CIA présente des valeurs similaires à celles des témoins. Ces observations concordent bien avec les différentes caractéristiques de chaque pathologie décrite dans la Section 1.1.3.2. Les trois sous-groupes pathologiques sont caractérisés par une dilation du VD. CIA montre une conservation de la déformation globale, contrairement à ToF et HP où la déformation globale diminue. Pour HP, ces caractéristiques sont plus ou moins importantes en fonction de la sévérité de la maladie (Mocerì et al., 2018).

La déformation radiale n'est pas étudiée ici, nous ne pouvons pas y accéder dans le cadre de notre base de données constituée de maillages de la surface endocardique uniquement (pas d'information transmurale).



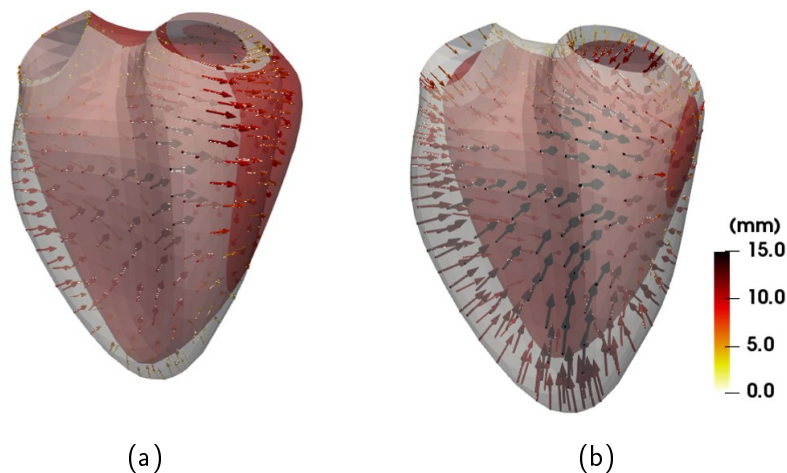


FIGURE 4.2 – Illustration du descripteur de forme : différence point-à-point (représentée par les flèches) d'un sujet sain au maillage moyen de la population témoin (en rouge) après une analyse Procrustes avec une transformation (a) similarité ou (b) rigide.

La Figure 4.3 montre le VTD en fonction de l'AS moyen pour deux sous-ensembles de la population différents : HP et témoins (Figure 4.3a) et CIA, ToF et témoins (Figure 4.3b). Les sous-ensembles ont été choisis en fonction du type de surcharge de la maladie et comparés avec les témoins. On constate que dans les deux figures, les indices globaux utilisés permettent de séparer plus ou moins les populations et confirment les différentes observations faites sur les valeurs moyennes du Tableau 4.3.

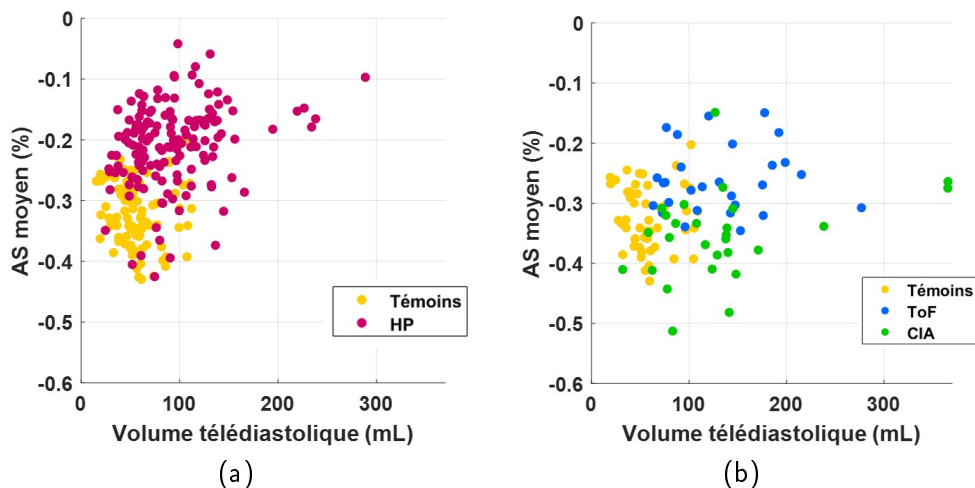


FIGURE 4.3 – Volume télédiastolique en fonction de l'AS moyen pour les populations (a) HP et témoins et (b) CIA, ToF et témoins.

Comme nous avons vu dans le Chapitre 1, l'utilisation de plusieurs indices globaux pour étudier la fonction cardiaque permet de comparer succinctement différents sous-groupes, mais ne permet pas d'appréhender des variations locales, qui permettraient d'affiner la caractérisation des pathologies étudiées, au lieu de décrire seulement un comportement global de phénomènes complexes.



	Témoin	HP	CIA	ToF	p-valeur
VTD (mL)	64.0 ± 25.4	104.0 ± 49.3	153.6 ± 91.2	152.1 ± 61.8	< 0.001
VTS (mL)	29.5 ± 13.5	69.8 ± 40.9	71.8 ± 54.5	86.1 ± 37.9	< 0.001
EF (%)	54.2 ± 6.3	34.9 ± 11.1	55.2 ± 8.7	43.6 ± 9.5	< 0.001
AS global (%)	-32.5 ± 5.2	-20.8 ± 6.8	-35.4 ± 7.3	-25.3 ± 6.0	< 0.001
GLS (%)	-14.9 ± 4.3	-8.7 ± 4.2	-16.9 ± 5.0	-10.2 ± 5.5	< 0.001
GCS (%)	-19.4 ± 3.6	-12.5 ± 4.5	-21.1 ± 5.1	-16.13 ± 3.9	< 0.001

TABLE 4.3 – Caractéristiques cliniques des sous-groupes étudiées. p-valeur obtenue avec un test ANOVA (Analyse de la Variance). VTD : Volume TéléDiastolique, VTS : Volume TéléSystolique, FE : Fraction d'Ejection, AS : Area Strain, GLS : Global Longitudinal Strain et GCS : Global Circumferential Strain.

## 4.2.2 Comparaison des moyennes

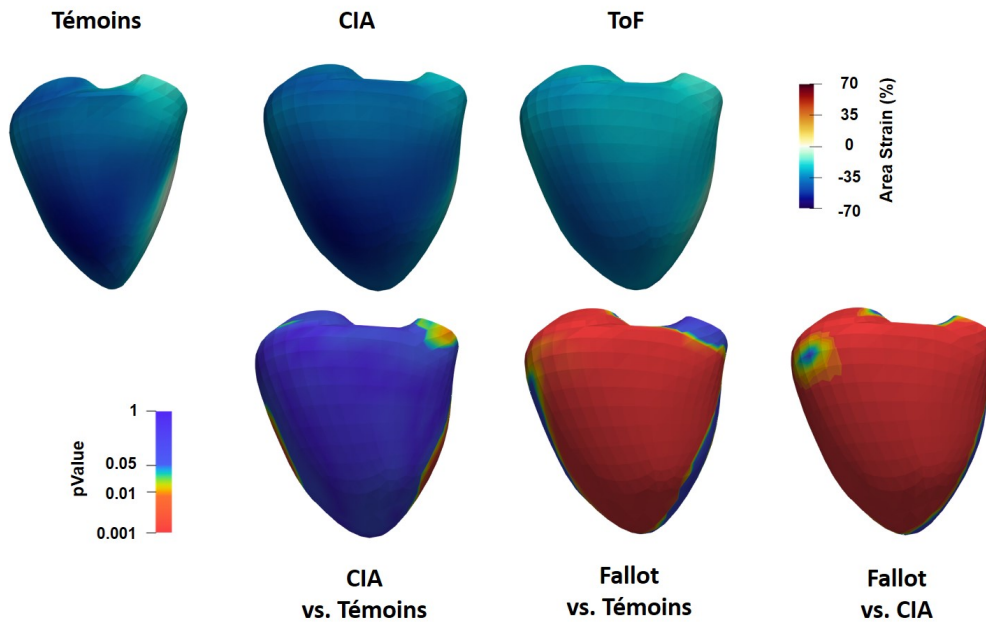
Les descripteurs de forme et de déformation décrits dans la Section 4.1.3 permettent de dépasser l'information globale des indices et d'avoir accès à une information locale. On peut par exemple comparer les formes et les motifs de déformation moyens de chaque sous-groupe. La forme moyenne est obtenue grâce à l'analyse Procrustes avec une transformation rigide, tandis que la déformation moyenne est obtenue en calculant la moyenne linéaire du descripteur pour un sous-groupe donné.

La Figure 4.4 compare la forme moyenne et les motifs de déformation moyens pour les sous-groupes CIA, ToF et les témoins appariés en âge et en sexe. On constate que la forme moyenne des CIA est plus grande que celle des témoins, mais conserve un motif de déformation moyen similaire. Pour le sous-groupe ToF, le ventricule droit est aussi dilaté et proche de la forme du sous-groupe CIA. Néanmoins, une forte diminution de l'AS (particulièrement sur la paroi libre) apparaît dans le motif de déformation de ToF par rapport aux témoins et donc des différences substantielles existent. On observe des différences similaires entre le motif de ToF et CIA.

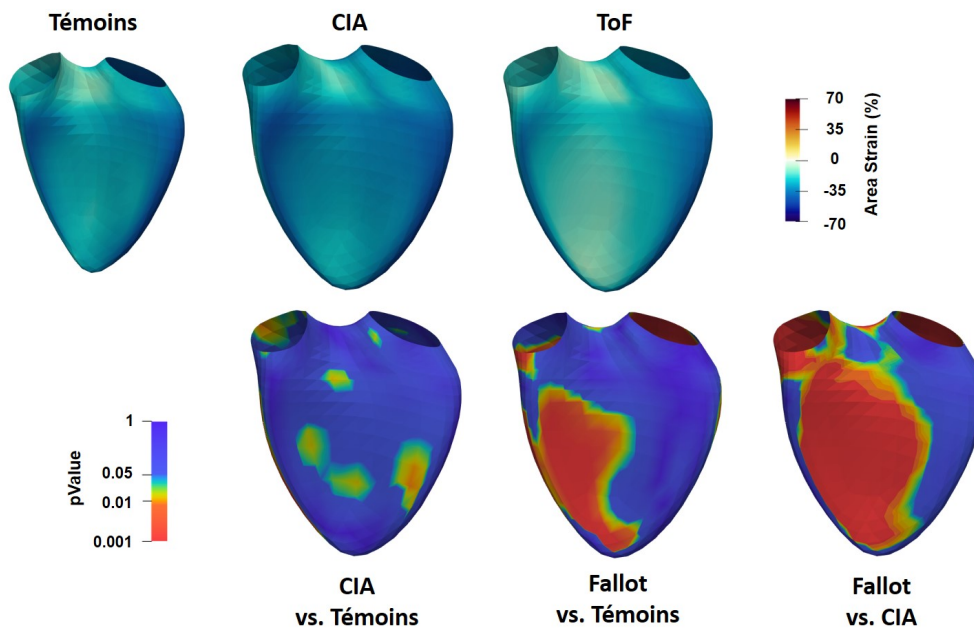
Une deuxième comparaison entre les témoins et HP est proposée Figure 4.5. Dans cette expérience, tous les témoins de la base de données sont considérés. La forme moyenne de HP est plus grande que le sous-groupe témoin. On observe une diminution de la déformation sur tout le ventricule : septum et paroi libre.

Les comportements décrits dans la Figure 4.4 et la Figure 4.5 concordent avec les variations d'indices globaux (Tableau 4.3). Par exemple, un VD plus large correspond à une augmentation du volume moyen. L'utilisation de descripteurs de hautes dimensions pour comparer les formes moyennes et les motifs de déformation apportent en plus l'information de localisation des différences sur le ventricule. Par exemple, on observe une déformation partiellement réduite à la base du RV (paroi latérale) pour les ToF, correspondant avec un comportement attendu pour ce sous-groupe.

Néanmoins, une moyenne ne suffit pas à décrire toute la variabilité d'une population et le lien entre la forme et la déformation cardiaques ne peut pas être caractérisé avec cette expérience.



(a)



(b)

FIGURE 4.4 – Comparaison des formes et des motifs de déformation moyens entre les populations CIA, ToF et Témoins selon une vue septale (a) et paroi libre (b). La première ligne de chaque figure comporte des maillages coloriés selon l'AS et la deuxième ligne représente les différences statistiques entre sous-groupes. Les différences non significatives sont affichées en bleu et celles significatives ( $p - valeur < 0.05$ ) de vert à rouge-orange. Ces observations reproduisent ce qui a été rapporté dans Mocerri et al. (2020) sur la même population.

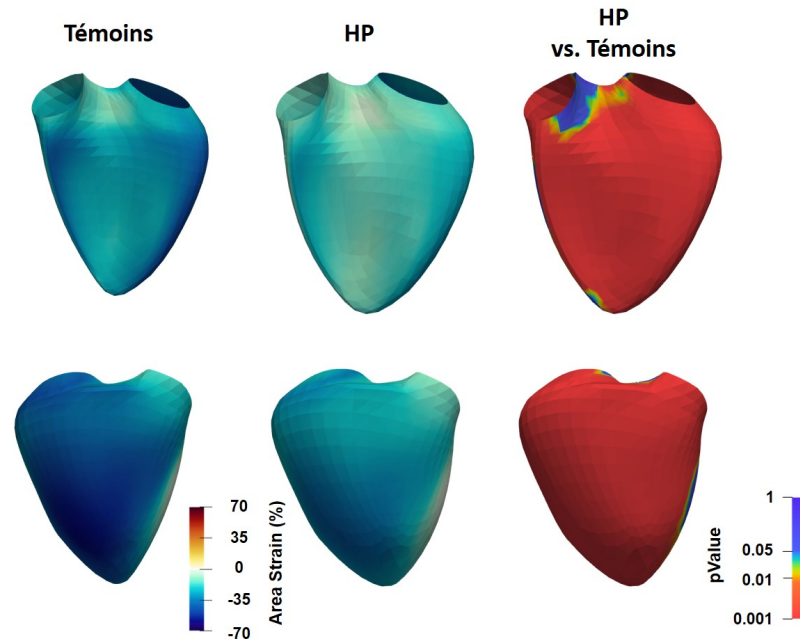


FIGURE 4.5 – Comparaison des formes et des motifs de déformation moyens entre les populations HP et Témoin selon une vue septale (première ligne) et vue de la paroi libre (seconde ligne). Les maillages sont coloriés selon l’AS (deux premières colonnes) et selon leurs différences statistiques entre sous-groupes (dernière colonne). Les différences non significatives sont affichées en bleu et celles significatives ( $p - valeur < 0.05$ ) de vert à rouge-orange. Ces observations reproduisent ce qui a été rapporté dans Mocerì et al. (2018) à la différence près qu’ici un plus grand nombre de témoins est considéré (100 au lieu de 34).

### 4.3 Caractérisation des interactions par apprentissage de variétés linéaires

Après avoir rapporté les caractéristiques de la population grâce aux indices globaux et la moyenne des descripteurs de hautes dimensions, le but de cette section est d’appliquer les méthodes d’apprentissage de variétés linéaires pour une première caractérisation du lien entre forme et déformation cardiaques. L’objectif est de comparer deux stratégies : considérer individuellement chaque descripteur en utilisant ACP ou considérer conjointement les descripteurs avec la méthode PLS. Dans cette expérience, les sous-groupes HP et témoins seront utilisés. Cinq sujets HP et un témoin ont été exclus de la population en raison de défauts de maillage évidents. Une analyse Procrustes avec une transformation rigide a été appliquée comme pré-traitement.

#### 4.3.1 Espaces latents

Nous comparons d’abord les deux méthodologies (analyse individuelle de chaque caractéristique à l’aide de l’ACP et l’analyse conjointe à l’aide de PLS) sur la base de leurs espaces latents. Chaque analyse renvoie deux espaces de sortie (un par descripteur, Figure 4.6). Les espaces latents de l’ACP sont obtenus en appliquant séparément l’ACP sur chaque descripteur.

Une comparaison entre les composantes obtenues par chaque stratégie révèle que la première et la deuxième composantes sont fortement corrélées (respectivement forme :  $r^2 = 0.99$  première composante,  $r^2 = -0.59$  deuxième composante ; et déformation :  $r^2 = 0.98$  première composante,  $r^2 = -0.69$  deuxième composante).

Néanmoins, une autre façon de comparer les espaces de sortie révèle des différences. Nous avons évalué la corrélation entre les composantes des deux espaces de sortie, pour chaque stratégie. Avec ACP (Tableau 4.4), les premières composantes d'un descripteur donné sont liées à toutes les autres composantes de l'autre descripteur. Il en va autrement avec PLS (Tableau 4.5), où chaque composante d'un descripteur donné n'est liée qu'à la composante correspondante de l'autre descripteur (faibles coefficients extra-diagonaux dans le tableau). Cela vient du fait que PLS maximise la covariance des deux espaces en même temps, donc les composantes correspondantes sont liées entre elles mais pas avec les autres. Ce lien est la principale différence entre les espaces de sortie des deux analyses.

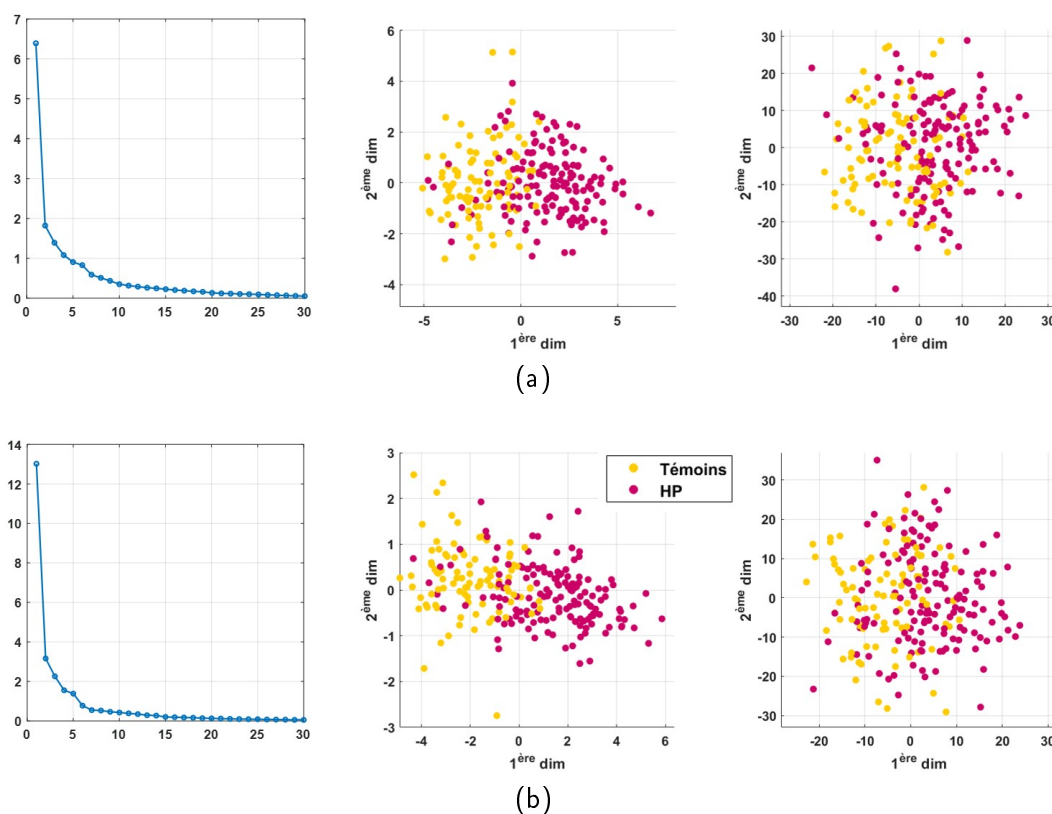


FIGURE 4.6 – Coordonnées et valeurs propres obtenues avec les méthodes ACP (a) et PLS (b) appliquées à une population de 100 sujets témoins et de 150 patients avec de l'hypertension pulmonaire. De gauche à droite : valeurs propres, espace latent de déformation et espace latent de forme.

Malgré ces constats, il reste difficile de comparer les deux approches. Nous nous intéresserons donc dans la partie suivante aux variations encodées par les premières dimensions de chacun des espaces latents.

### 4.3.2 Modes de variations

ACP et PLS sont deux méthodes linéaires et disposent donc d'une reconstruction de l'espace de faibles dimensions à l'espace de hautes dimensions explicite (comme

		Déformation		
		1 <sup>ère</sup>	2 <sup>ème</sup>	3 <sup>ème</sup>
Forme	1 <sup>ère</sup>	<b>-0.39</b>	0.19	-0.28
	2 <sup>ème</sup>	-0.27	<b>0.023</b>	-0.13
	3 <sup>ème</sup>	-5e-3	4e-3	<b>-0.065</b>

TABLE 4.4 – Coefficient de corrélation  $r^2$  entre les trois premières dimensions d'une approche individuelle avec l'ACP.

		Déformation		
		1 <sup>ère</sup>	2 <sup>ème</sup>	3 <sup>ème</sup>
Forme	1 <sup>ère</sup>	<b>0.51</b>	1e-17	1.5e-16
	2 <sup>ème</sup>	-4.3e-18	<b>0.48</b>	3.8e-16
	3 <sup>ème</sup>	1e-17	2.4e-16	<b>0.37</b>

TABLE 4.5 – Coefficient de corrélation  $r^2$  entre les trois premières dimensions d'une approche conjointe avec PLS.

détaillé dans le Chapitre 3). On peut visualiser les principales variations de ces espaces latents en reconstruisant des points le long des premières dimensions. Nous choisissons quatre points également répartis entre  $[-2\sigma, 2\sigma]$  le long d'une dimension avec  $\sigma$  l'écart type de la dimension concernée.

#### 4.3.2.1 Variations de forme

Pour reconstruire les variations de forme, la reconstruction de l'espace de sortie fournit les principales variations du descripteur de forme, c'est-à-dire le champ de vecteurs à la référence qui est la moyenne de forme des témoins. Après cela, il est possible de reconstruire la forme correspondante en appliquant ce champ vectoriel à la forme de référence.

Le premier mode de variations du descripteur de forme quantifie la taille du ventricule droit (Figure 4.7). Les différences tracées sur le côté droit de la figure correspondent à la distance point-à-point entre les formes issues de l'ACP et de PLS à  $+2\sigma$ . Les échantillons situés autour de  $+2\sigma$  se trouvent du côté de l'espace latent où prédominent les patients souffrant d'HP (Figure 4.6) et présentent des formes plus grandes (dilatation VD caractéristique de l'hypertension pulmonaire). Le deuxième mode de variation encode la distance intra-valve. Les maillages obtenus à partir des deux approches diffèrent sensiblement près de l'apex (près de 10 mm pour un ventricule d'environ 80 mm de long). On observe sur le troisième mode des changements dans la courbure du septum, qui correspond aux changements rapportés dans cette zone pour les cas d'hypertension pulmonaire sévère. Ces changements, appelés "septal bowing", correspondent au fait que le septum se courbe et devient presque droit, voire bombé vers le ventricule gauche (Kind et al., 2010).

Notez que les différences entre les maillages à  $-2\sigma$  sont égales aux différences à  $+2\sigma$  en raison de l'utilisation de méthodes linéaires pour la réduction de dimensionnalité et la reconstruction. Si elles étaient signées, les différences à  $-2\sigma$  seraient l'exact opposé des différences à  $+2\sigma$ .



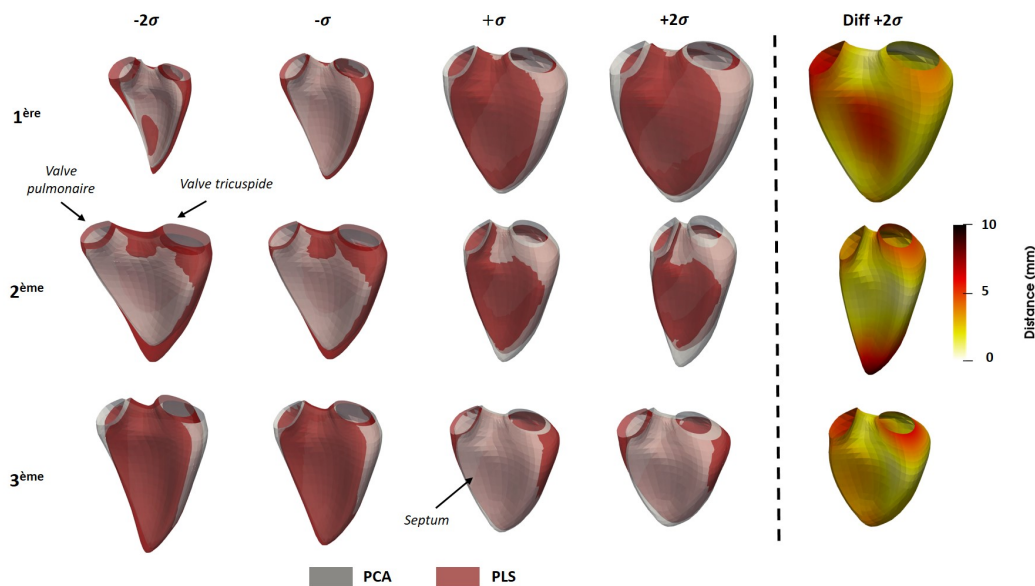


FIGURE 4.7 – Comparaison des trois premiers modes de variations de la forme entre l’ACP et PLS pour une population de 100 témoins et 150 patients avec de l’hypertension pulmonaire (vue septale).

#### 4.3.2.2 Variations de déformation

La Figure 4.8 montre les deux premiers modes de variations de déformation pour ACP et PLS pour deux échantillons à  $-2\sigma$  et  $+2\sigma$  et leurs différences à  $+2\sigma$ . Le premier mode de variations de la déformation quantifie principalement un changement d’amplitude globale (augmentation des valeurs de déformation absolue selon la composante). Une déformation plus faible est observée pour les échantillons à  $+2\sigma$ , ce qui correspond à une déformation plus faible observée dans les cas d’hypertension pulmonaire (Mocerì et al., 2018). Les différences entre les deux approches (différence entre les deux motifs de déformation à  $+2\sigma$ ) restent inférieures à 10% sauf à proximité de la valve pulmonaire (en haut à gauche en regardant le septum). Le second mode encode des informations plus locales et en particulier la localisation de la déformation maximale sur la paroi libre (déplacement de gauche à droite) et sur le septum (près de la valve, déformation positive à négative). Des différences allant jusqu’à 40% sont observées dans certaines zones du ventricule (proche des valves et entre le septum et la paroi libre), bien que celles-ci ne correspondent pas aux zones caractéristiques rapportées pour cette maladie.

## 4.4 Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre la base de données utilisée et les descripteurs choisis pour étudier le lien entre la forme et la déformation cardiaques. Une comparaison statistique des indices cliniques a permis de mettre en valeur les différences entre les sous-groupes et de les comparer avec les observations faites par les cliniciens.

Ensuite, une analyse de la forme moyenne et du motif de déformation moyen a montré l’intérêt d’utiliser des descripteurs de hautes dimensions qui permet d’obtenir une information locale sur tout le ventricule.

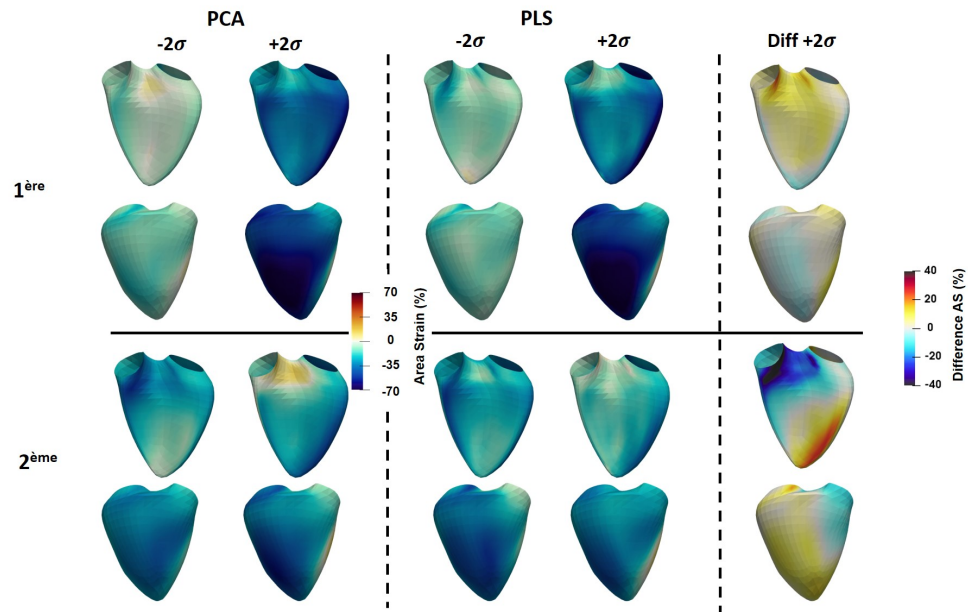


FIGURE 4.8 – Comparaison des deux premiers modes de variations de déformation entre ACP et PLS pour une population de 100 témoins et 150 patients avec de l’hypertension pulmonaire. Une vue septale et de la paroi libre sont montrées. La dernière colonne correspond à la différence en % entre les motifs de déformation de l’ACP et PLS à  $+2\sigma$ .

Puis, nous avons exploré les méthodes d’apprentissage de variétés linéaires pour caractériser le lien entre forme et déformation cardiaques. Pour prendre en compte l’interaction entre les deux descripteurs, nous avons évalué deux stratégies qui considèrent les descripteurs soit indépendamment (ACP), soit conjointement (PLS).

Des similitudes existent entre les résultats des deux stratégies : premières dimensions corrélées et motifs similaires de déformation selon les premières composantes. Néanmoins, certaines différences substantielles ont été identifiées sur les zones clés du VD, c’est-à-dire des zones de changements caractéristiques de l’HP (par exemple, le septum).

La méthode PLS peut être restrictive dans le sens où elle ne permet pas de contrôler le poids accordé aux interactions entre les descripteurs ce qui peut limiter l’analyse lorsqu’on l’applique à des descripteurs hétérogènes partiellement corrélés, tels que la forme et la déformation cardiaques. De plus, l’application des méthodes linéaires sur des données appartenant à un espace non-linéaire présente des limites identifiées dans la Section 3.1.2.

Le but du prochain chapitre est donc d’étendre l’analyse à des méthodes non-linéaires, ce qui pourrait mieux préserver la structure des espaces de données associés à chaque descripteur.

## Chapitre 5

# Caractérisation des interactions entre forme et déformation cardiaques : méthodes non-linéaires

*Adapté de Di Folco M, Clarysse P, Mocerri P, Duchateau N. Characterizing interactions between cardiac shape and deformation by non-linear manifold learning, Medical Image Analysis, 75, doi : 10.1016/j.media.2021.102278*

Le chapitre précédent a présenté une première approche pour caractériser le lien entre la forme et la déformation cardiaques avec des méthodes d'apprentissage de variétés linéaires. Nous avons pu constater des similitudes entre une approche indépendante et une approche conjointe, mais aussi des différences substantielles dans des zones clés des pathologies étudiées.

Le but de ce chapitre est de dépasser cette caractérisation avec des méthodes linéaires et leurs limites bien identifiées et d'évaluer les méthodes d'apprentissage de variétés non-linéaires sur la base de données du VD (décrite Section 4.1).

Pour ce faire, nous proposons d'appliquer la stratégie d'alignement de variétés Multiple Manifold Learning (MML) pour appréhender le lien entre forme et déformation. Nous avons évalué l'intérêt d'un tel alignement par rapport aux méthodes de fusion (MKL), et à l'intégration de chaque descripteur indépendamment (DM). Nous avons également évalué sa pertinence par rapport à l'alignement linéaire basé sur PLS (méthode étudiée dans le chapitre précédent) et un alignement non-linéaire plus strict avec une correspondance point-à-point (Ham et al., 2005).

Les méthodes non-linéaires que nous étudions ont des hyperparamètres qui influencent les espaces latents estimés et nous détaillerons la stratégie employée pour les déterminer.

Le chapitre est donc décomposé en deux parties. La première décrit plus précisément la méthode MML et les choix de mesure de similarité faits et étudie ensuite l'influence des hyperparamètres pour DM, MKL et MML. Puis, dans une seconde partie, nous présenterons l'application de ces méthodes à la base de données réelles pour caractériser le lien entre la forme et la déformation cardiaque et les résultats obtenus.



## 5.1 Approche proposée

### 5.1.1 Présentation de l'approche

Après une présentation des méthodes d'apprentissage de variétés dans le Chapitre 3, nous avons identifié que la stratégie d'alignement utilisant MML semblait être la plus pertinente pour notre cas d'application. La forme et la déformation étant deux descripteurs pertinents d'un point de vue patho-physiologique, MML considère la similarité entre échantillons à l'aide de matrices d'affinité propres à chaque descripteur, ainsi qu'une autre encodant le lien entre les deux descripteurs. Par ailleurs, elle renvoie deux espaces latents qui permettent d'appréhender ce que chaque descripteur encode individuellement.

#### 5.1.1.1 Choix de la similarité

MML est conditionnée par le choix de mesure de similarité de la matrice  $\mathbf{M}$ . Nous avons défini  $\mathbf{M}$  comme dans Valencia-Aguirre et al. (2011) :

$$M_{ij} = \frac{\langle \mathbf{w}_i^1, \mathbf{w}_j^2 \rangle}{\|\mathbf{w}_i^1\| \|\mathbf{w}_j^2\|} \quad (5.1)$$

avec  $\mathbf{w}_i^1$  (respectivement  $\mathbf{w}_i^2$ ) le  $i$ -ème vecteur ligne de la matrice d'affinité  $\mathbf{W}^1$  (respectivement  $\mathbf{W}^2$ ). La matrice  $\mathbf{M}$  est de dimensions  $K \times K$  ( $K$  le nombre d'échantillons) et ses valeurs sont comprises dans l'intervalle  $[0, 1]$ .

Cette mesure de similarité inter-descripteurs est relativement simple mais pertinente pour notre problème car elle considère la relation entre un échantillon et ses plus proches voisins selon chaque descripteur.

Lee et al. (2016) utilisent un opérateur de permutation pour calculer la matrice  $\mathbf{M}$  qui définit une similarité entre les descripteurs de hautes dimensions. La formulation de  $\mathbf{M}$  décrite dans Lee et al. (2016) est généralement employée pour des descripteurs appartenant à la même variété, comme par exemple la base de données COIL-100<sup>1</sup> qui représente plusieurs objets photographiés selon les mêmes points de vue. Dans notre cas, les descripteurs de forme et de déformation étant hétérogènes, une estimation directe de la similarité entre descripteurs est inadaptée. Pour contourner le problème, la matrice  $\mathbf{M}$  que nous utilisons définit une correspondance "moins contrainte", c'est-à-dire une correspondance entre les matrices de similarité de chaque descripteur.

Benkarim et al. (2020) utilisent le coefficient de corrélation de Pearson comme mesure de similarité. Néanmoins celui-ci reflète seulement les corrélations linéaires entre descripteurs et est donc moins adapté à la complexité de notre problème.

Des mesures plus avancées sont proposées dans Baumgartner et al. (2015) et Clough et al. (2019b) qui utilisent une similarité entre la structure des graphes estimés pour chaque descripteur. Cette formulation fait l'hypothèse que les graphes décrivant chaque jeu de données sont suffisamment similaires pour être comparables. Néanmoins, cette hypothèse reste plus souple que les méthodes qui comparent directement les échantillons de différents jeux de données (Baumgartner et al., 2017). Clough et al. (2019b) considèrent la "wave kernel signature", définie dans Aubry et al. (2011), comme similarité pour construire les graphes.

1. <https://www1.cs.columbia.edu/CAVE/software/softlib/coil-100.php>

Enfin, Coifman et Hirn (2014) utilisent une généralisation de la distance de diffusion comme similarité, qui s'avère pertinente pour représenter des données multivariées (par exemple des images hyperspectrales). La méthode consiste à évaluer les changements entre les graphes associés aux différents canaux de données, mais est plus difficile à appréhender dans le cas de descripteurs partiellement reliés, comme dans notre cas.

#### 5.1.1.2 Matrice $\mathbf{M}$ parcimonieuse

Dans notre implémentation, la matrice est rendue parcimonieuse en mettant à 0 les éléments de  $\mathbf{M}$  qui n'appartiennent pas aux  $k_M$  plus proches voisins de chaque échantillon. La solution de MML avec ce changement reste similaire.

Baumgartner et al. (2015), Baumgartner et al. (2017) et Clough et al. (2019b) utilisent une matrice plus parcimonieuse avec une correspondance point-à-point (qui considère un seul voisin) en utilisant l'algorithme hongrois (Kuhn, 1955). Baumgartner et al. (2013) ont montré que cette "parcimonisation" est plus robuste qu'une "parcimonisation" aux  $k_M$  plus proches voisins. Néanmoins, elle n'est pas adaptée à notre jeu de données où il est préférable de considérer plusieurs voisins pour chaque échantillon.

### 5.1.2 Comparaison avec des méthodes de référence

Pour évaluer l'intérêt de la méthode proposée basée sur une approche conjointe et une stratégie d'alignement, les résultats seront comparés à d'autres stratégies :

Premièrement, à une approche individuelle utilisant DM pour évaluer les différences et les similitudes entre considérer ou non le lien entre les descripteurs. DM a été choisi (au lieu de ISOMAP et Laplacian eigenmaps) pour sa robustesse aux différences de densité de points. Pour l'application de ces méthodes à des données réelles, cette propriété est importante, car les données utilisées ne sont pas forcément distribuées de façon homogène. De plus, les méthodes MKL et MML dérivent de DM.

Deuxièmement, une comparaison sera faite avec une autre approche conjointe, mais avec une stratégie de fusion MKL pour déterminer la méthode la plus pertinente pour notre problème.

Pour finir, nous comparerons notre méthode à une stratégie d'alignement plus stricte en utilisant l'alignement qui met en correspondance des paires d'échantillons comme formulé dans Ham et al. (2005). Le but est d'évaluer la stratégie d'alignement la plus adaptée pour caractériser le lien entre la forme et la déformation cardiaques qui peut n'être que partiel selon les individus.

## 5.2 Etude de l'influence des hyperparamètres

Les méthodes d'apprentissage de variétés non-linéaires mentionnées ci-dessus possèdent des hyperparamètres qui influent sur les espaces latents estimés. Nous étudions dans cette section cette influence pour MML, DM, MKL et l'alignement par paires.

### 5.2.1 Base de données

Pour illustrer le choix des hyperparamètres, nous avons spécifiquement conçu une base de données synthétique où le lien entre les descripteurs est entièrement contrôlé.

Pour cela nous avons utilisé un modèle 0D pour simuler les courbes de pression et de volume sur un cycle du VG. Le modèle est écrit en CellML<sup>2</sup> et peut être lancé dans la plateforme de modélisation OpenCor (Molléro et al., 2018). Nous avons utilisé une version de script fournie par les auteurs qui facilite les exécutions répétées du modèle avec différents jeux de paramètres.

Un premier ensemble de 130 simulations / cas a été obtenu en ne modifiant que deux paramètres parmi les 14 paramètres : le taux de relaxation  $k_{rs}$  (dans l'intervalle  $5 \text{ s}^{-1}$  à  $60 \text{ s}^{-1}$ ) et la contraction maximale  $\sigma_0$  (dans l'intervalle 4 MPa à 10 MPa). Nous avons choisi ces deux paramètres en raison de leur influence sur la pression et le volume. Les descripteurs sont calculés pour 801 valeurs de temps et sont donc de dimension  $801 \times 1$ .

On constate que le paramètre  $\sigma_0$ , qui contrôle la contraction maximale, influe principalement sur l'amplitude de la pression (Figure 5.1a). Pour  $\sigma_0 = 10 \text{ MPa}$ , la pression du Ventricule Gauche (VG) est la plus élevée et correspond à la courbe de volume la plus faible. Le paramètre  $k_{rs}$ , ou taux de relaxation a une influence sur le moment de la relaxation isovolumique, c'est-à-dire le moment où le VG commence à se remplir et donc sa courbe de volume augmente (de  $0.35 \text{ s}^{-1}$  à  $0.4 \text{ s}^{-1}$  environ sur la Figure 5.1b).

Dans cette configuration, la pression et le volume sont générés à partir du même modèle et sont donc entièrement liés. Ce lien a été détérioré en changeant un troisième paramètre (la résistance périphérique  $R_p$ ) pour un échantillon et ses 8 voisins selon  $\sigma_0$  et  $k_{rs}$  ( $\sigma_0$  égal à 6.5, 7.0 ou 7.5 MPa et  $k_{rs}$  égal à 16, 20 et  $25 \text{ s}^{-1}$ ). Pour ces échantillons,  $R_p (\text{MPa m}^{-3} \text{ s})$  a été choisie aléatoirement dans un intervalle  $R_p \in [2.0 \times 10^{-7}, 3.0 \times 10^{-7}] \text{ MPa m}^{-3} \text{ s}$  centré sur la valeur initiale  $R_p = 2.5 \times 10^{-7} \text{ MPa m}^{-3} \text{ s}$ .

### 5.2.2 Choix des hyperparamètres

Les quatre approches (DM, MML, MKL et l'alignement par paires) nécessitent de définir la largeur  $\sigma$  du noyau Gaussien, que nous fixons comme la distance moyenne de chaque point à son  $k_\sigma$ -ième voisin. L'alignement par paires et MML sont également contrôlés par  $\mu$  (le poids des interactions). Seul MML a un troisième hyperparamètre :  $k_M$  qui est le nombre de plus proches voisins et qui contrôle le degré de parcimonie de la matrice extra-diagonale  $\mathbf{M}$ .

#### 5.2.2.1 Approche indépendante avec DM

L'algorithme DM considère les descripteurs de manière indépendante. Pour étudier l'influence de  $k_\sigma$ , on applique DM, sur les deux descripteurs individuellement, avec  $k_\sigma = 10$  ou  $k_\sigma = 20$ . La Figure 5.2a montre les espaces latents estimés pour le descripteur de pression et la Figure 5.2b ceux pour le volume, tous coloriés en fonction des valeurs de  $\sigma_0$  et  $k_{rs}$ . On constate qu'il y a très peu de différences entre les deux valeurs de  $k_\sigma$ , excepté pour un point dans les espaces latents associés au pression et signalé par une flèche. Notons ici que la première et troisième dimensions sont affichées pour les espaces latents de volume, car la seconde dimension

2. <https://models.cellml.org/workspace/44c>

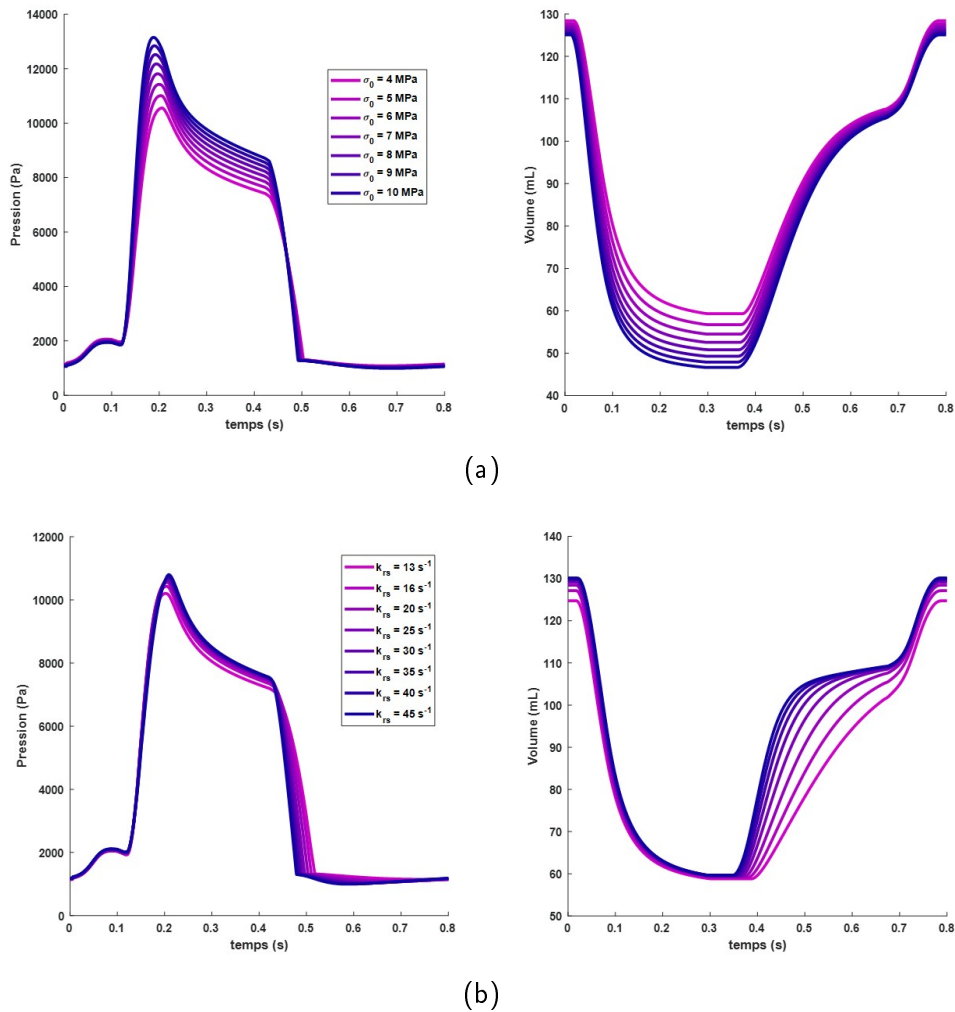


FIGURE 5.1 – Simulation de la pression (gauche) et du volume (droite) du VG pendant un cycle cardiaque, pour (a) une valeur de  $k_{rs} = 20 \text{ s}^{-1}$  fixée et  $\sigma_0$  (MPa) variant de 4 MPa à 10 MPa, (b) une valeur de  $\sigma_0 = 4 \text{ MPa}$  fixée et  $k_{rs}$  variant de  $15 \text{ s}^{-1}$  à  $45 \text{ s}^{-1}$ .

correspondait à une harmonique du premier (phénomène discuté dans la Section 3.1.2).

On conclut que  $k_{\sigma}$  a peu d'influence sur l'espace latent estimé.

La Figure 5.3 montre de gauche à droite les espaces latents pour le volume et la pression pour  $k_{\sigma} = 10$ , coloriés en fonction des valeurs de  $\sigma_0$  et  $k_{rs}$  et les différences entre les deux avec en rouge les échantillons où le lien a été dégradé (Figure 5.3c). Des différences substantielles entre les deux espaces latents sont observées. Chaque dimension des espaces a été orientée afin que la différence entre les deux espaces soit la plus faible.

Comme les descripteurs sont entièrement corrélés à l'exception des neuf points bruités mentionnés plus haut, il est attendu que les deux espaces latents soient proches lorsqu'ils sont estimés avec des méthodes considérant les deux descripteurs.

### 5.2.2.2 Stratégie de fusion avec MKL

La Figure 5.4 montre les espaces latents estimés par MKL et les poids associés à chaque descripteur pour  $k_{\sigma} = 10$  et  $k_{\sigma} = 20$ . Les espaces sont coloriés selon leur

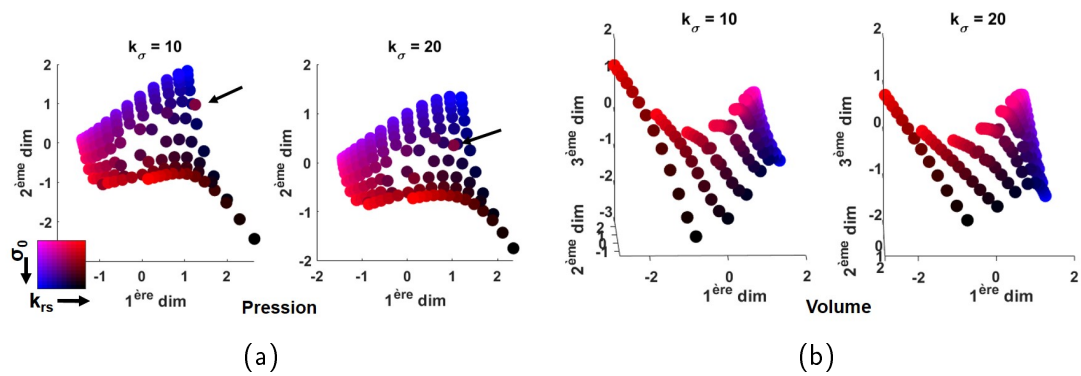


FIGURE 5.2 – Etude de l’influence du paramètres  $k_\sigma$  pour DM appliqué au jeu de données pression-volume. (a) Espaces latents de pression et (b) de volume coloriés en fonction des valeurs de  $\sigma_0$  et  $k_{rs}$ .

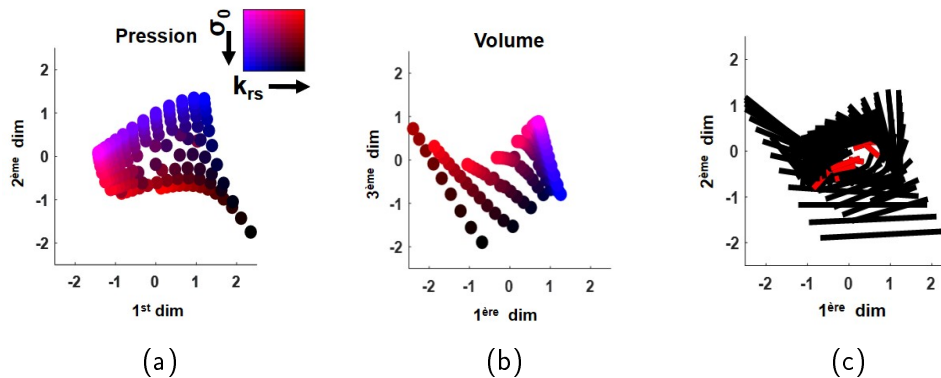


FIGURE 5.3 – Différences entre les espaces latents pression et volume estimés avec une approche indépendante (DM). Espace latent (a) de la pression et (b) du volume colorié selon leur valeur de  $k_{rs}$  et  $\sigma_0$  et (c) différences entre les deux espaces avec en rouge les points où le lien est dégradé.

valeur de  $k_{rs}$  et  $\sigma_0$ . L’agencement des données est similaire, mais pour  $k_\sigma = 10$  les données sont mieux alignées le long des première et seconde dimensions.

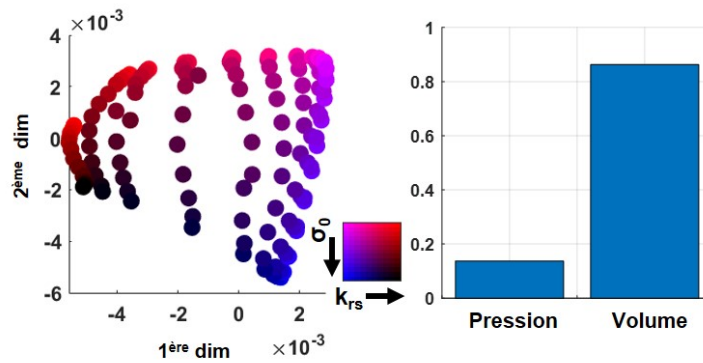
On constate aussi que le poids attribué au descripteur volume prédomine fortement sur celui du descripteur pression. A noter que comme la méthode renvoie un seul espace latent, nous ne pouvons pas calculer les différences entre les espaces.

Les espaces étant similaires et les poids définissant la même tendance, on peut dire que  $k_\sigma$  a une faible influence sur MKL.

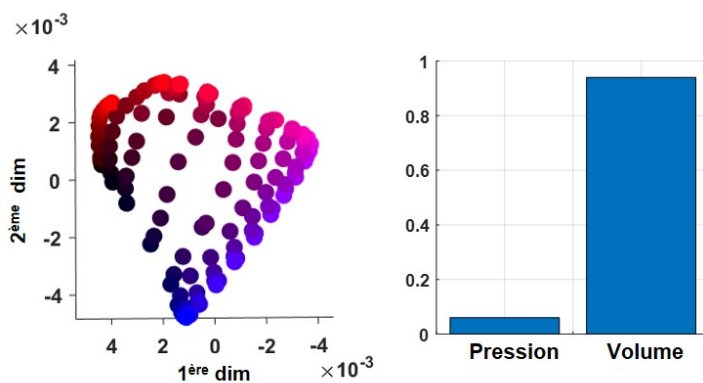
A noter qu’un autre hyperparamètre représentant le nombre de voisins utilisé pour rendre parcimonieuse la matrice globale de MKL a été fixé en fonction du nombre d’échantillons de la base de données à la valeur entière la plus proche de  $\sqrt{K}$  ( $K$  le nombre d’échantillons, ici égale à 130).

### 5.2.2.3 Influence de $\mu$ pour MML

Une expérience similaire à celles menées sur l’influence de  $k_\sigma$  pour DM et MKL a montré une faible influence pour MML aussi.  $k_\sigma$  sera donc fixé à  $k_\sigma = 10$  pour les expériences sur ce jeu de données.



(a)



(b)

FIGURE 5.4 – Influence de  $k_\sigma$  sur l'espace latent estimé par MKL. (a)  $k_\sigma = 10$ , Poids :  $\beta_{pression} = 0.14$  et  $\beta_{volume} = 0.86$  (b)  $k_\sigma = 20$ , Poids :  $\beta_{pression} = 0.94$  et  $\beta_{volume} = 0.06$ . MKL a mis respectivement (a) 5 itérations et (b) 8 itérations pour converger. Les espaces sont coloriés selon les valeurs de  $k_{rs}$  et  $\sigma_0$ .

Pour fixer le  $\mu$  optimal, nous avons calculé l'énergie de l'Equation 3.21 pour plusieurs valeurs de  $\mu$  (Figure 5.5). La valeur optimale correspond à celle où l'énergie est minimale, ici  $\mu = 1$ .

Ensuite, pour étudier l'influence de  $\mu$ , nous avons estimé les espaces latents à  $k_M$  fixe et une valeur de  $\mu$  faible, optimale et élevée (Figure 5.6). Premièrement, nous constatons que MML estime des espaces latents cohérents comme l'indique l'arrangement des échantillons coloriés, malgré la présence de certains points bruités. Une approche conjointe permet dans cet exemple d'appréhender le lien entre les descripteurs contrairement à une approche individuelle comme celle présentée avec DM.

Nous observons aussi que plus  $\mu$  est élevé, plus les différences entre les espaces latents sont faibles. Cela confirme que l'hyperparamètre  $\mu$  donne plus de poids au lien entre les descripteurs et force les espaces latents à être plus proches. Néanmoins, un  $\mu$  élevé renforce artificiellement le lien et n'est pas optimal au regard de l'énergie définie dans l'Equation 3.21.

Nous choisirons donc le  $\mu$  optimal pour chacune de nos expériences.



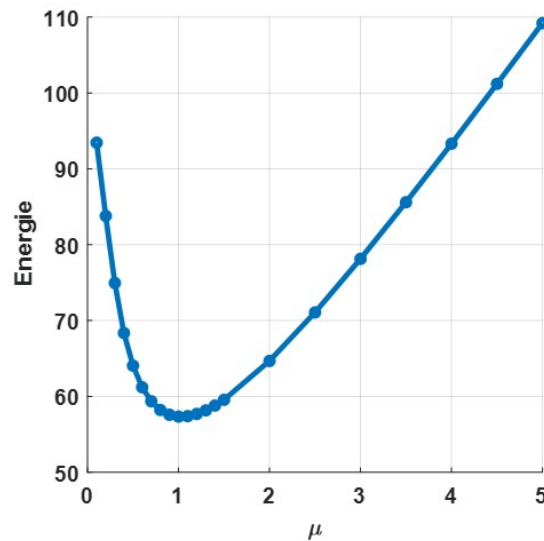


FIGURE 5.5 – Estimation de l'énergie de MML avec  $k_\sigma = 10$  et  $k_M = 10$  pour des valeurs de  $\mu$  variables.

#### 5.2.2.4 Influence de $k_M$ pour MML

Nous avons vu dans les sections précédentes que l'hyperparamètre  $k_\sigma$  avait peu d'influence sur les espaces latents et qu'il est préférable d'utiliser le  $\mu$  optimal pour ne pas dégrader ou renforcer le lien entre les espaces arbitrairement.

Nous avons donc analysé ensuite l'influence de l'hyperparamètre  $k_M$  lorsque  $\mu$  est optimal (Figure 5.7). Nous avons appliqué MML avec  $\mathbf{M}$  parcimonieuse ou non et pour différentes valeurs de  $k_M$ . Comme dans l'expérience précédente, les espaces latents sont cohérents car ils sont arrangés en fonction de leurs valeurs de  $k_{rs}$  et de  $\sigma_0$ . Comme on peut voir dans les trois premières colonnes, les différences entre les espaces latents sont faibles et affectent principalement les points bruités. Lorsque  $\mathbf{M}$  est non parcimonieuse (la dernière colonne), la différence augmente et tous les points sont affectés.

Sur la base de ces expériences, nous optons pour ce jeu de données pour  $k_M = 10$ , afin de réduire au mieux l'influence substantielle des points bruités. Les autres hyperparamètres sont sélectionnés ensuite en choisissant  $k_\sigma$  puis le  $\mu$  optimal. Pour ce jeu de données :  $k_\sigma = 10$  et  $\mu = 1$ .

#### 5.2.2.5 Comparaison de MML à un alignement strict

Après avoir optimisé les hyperparamètres de MML et montré la pertinence d'une approche conjointe plutôt qu'indépendante pour cet exemple, nous comparons MML à la formulation plus stricte de Ham et al. (2005) : l'alignement par paires, qui force les correspondances par paires entre les échantillons. Comme pour MML, le paramètre  $k_\sigma$  a peu d'influence sur les espaces latents. L'alignement par paires sera donc utilisé avec  $k_\sigma = 10$  et  $\mu = 1$  correspondant au  $\mu$  optimal.

La Figure 5.8 montre les espaces latents estimés pour la pression (première ligne), le volume (deuxième ligne) et les différences entre les deux (troisième ligne). On peut observer que l'alignement par paires ne parvient pas à appréhender le lien entre les descripteurs, par rapport à MML qui réussit à garder proche les points où le lien n'est pas détérioré. Ce comportement est dû à la matrice  $\mathbf{M}$  dans MML. En effet, si les échantillons  $i$  (descripteur 1) et  $j$  (descripteur 2) sont fortement liés, cela

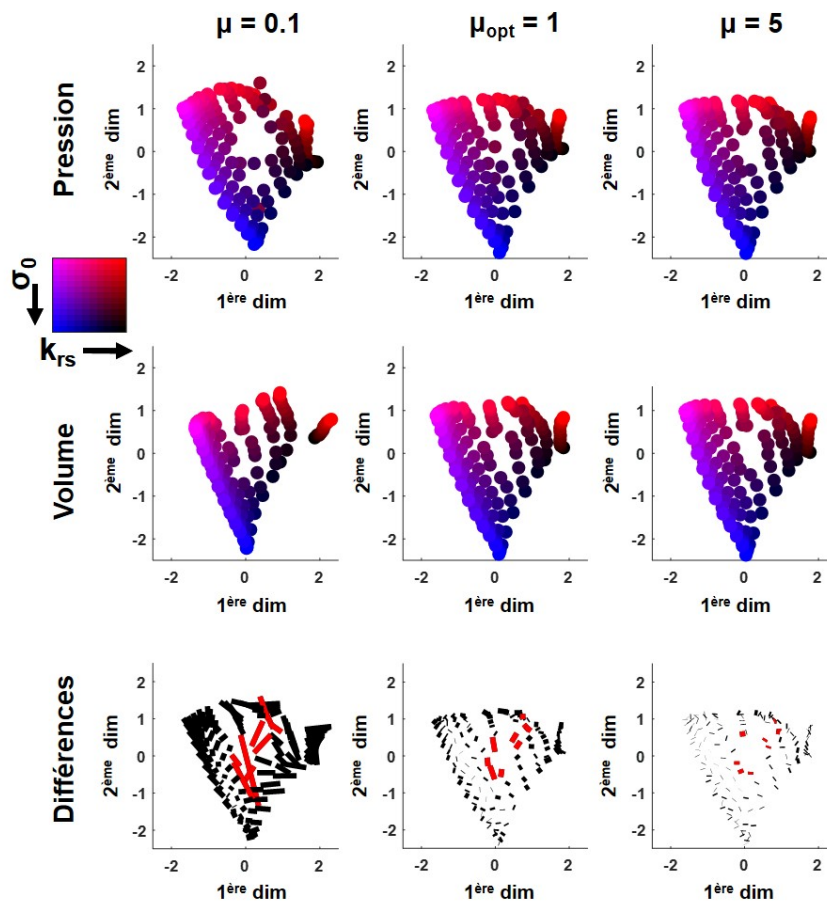


FIGURE 5.6 – Influence de l’hyperparamètre  $\mu$  sur la méthode MML avec  $k_M = 10$  et  $k_\sigma = 10$  fixés. Les lignes correspondent respectivement aux espaces de basse dimension pression et volume et aux différences point-à-point entre eux. Les neuf points pour lesquels le lien pression-volume a été artificiellement détérioré sont surlignés en rouge dans la dernière ligne. Pour les espaces latents de pression et de volume, les échantillons sont colorés par leur valeur de  $k_{rs}$  et de  $\sigma_0$  comme indiqué dans la légende à gauche.

signifie selon l’Equation 3.22 que leur voisinage est comparable, alors  $M_{ij}$  est proche de 1, et la fonction de coût de MML tente de rapprocher les coordonnées  $\mathbf{y}_i^1$  et  $\mathbf{y}_j^2$ . À l’inverse, si  $M_{ij}$  est proche de 0, les coordonnées  $\mathbf{y}_i^1$  et  $\mathbf{y}_j^2$  ne seront pas nécessairement rapprochées les unes des autres. En revanche, l’alignement par paires force cette correspondance, mais uniquement pour les paires  $\mathbf{y}_i^1$  et  $\mathbf{y}_i^2$  (et non  $\mathbf{y}_i^2$ ).

### 5.2.2.6 Conclusion intermédiaire

Dans cette section, nous avons étudié l’influence des hyperparamètres sur les espaces latents estimés par les méthodes.

$k_\sigma$  ayant une faible influence, il est ici difficile de déterminer la valeur la plus appropriée pour cette expérience. Nous choisirons une valeur  $k_\sigma$  commune à toutes les méthodes testées (DM, MKL, MML et l’alignement par paires).

Pour les stratégies d’alignement, la valeur de  $\mu$  sera choisie optimale au sens de l’énergie pour ne pas dégrader ou renforcer le lien entre les espaces arbitrairement.



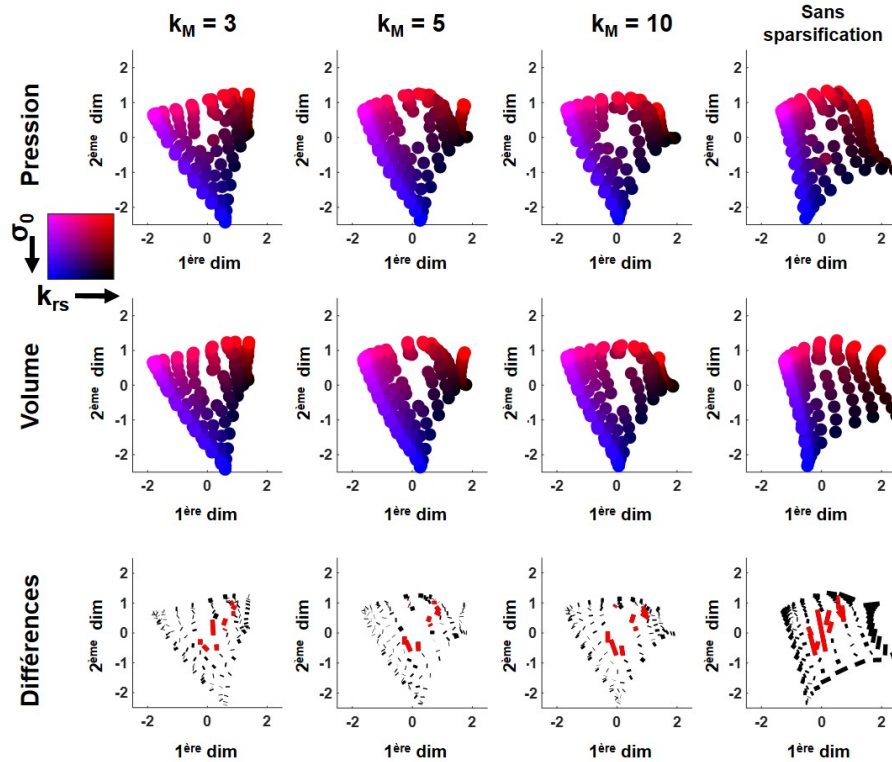


FIGURE 5.7 – Influence de l’hyperparamètre  $\mu$  sur la méthode MML avec  $k_\sigma = 10$  et  $\mu$  optimal. Les lignes correspondent respectivement aux espaces de basse dimension pression et volume et aux différences point-à-point entre eux. Les neuf points pour lesquels le lien pression-volume a été artificiellement détérioré sont surlignés en rouge dans la dernière ligne. Pour les espaces latents de pression et de volume, les échantillons sont colorés par leur valeur de  $k_{rs}$  et de  $\sigma_0$ .

Pour MML, nous avons vu qu’une matrice  $\mathbf{M}$  parcimonieuse permettait de réduire l’influence des échantillons bruités sur les autres échantillons.

Nous avons montré que la stratégie MML est pertinente par rapport à l’alignement plus strict de Ham et al. (2005), qui impose des correspondances par paires pour tous les échantillons. Nos expériences sur des données synthétiques ont confirmé que MML est capable de tirer parti de la force de l’alignement en fonction du lien réel entre les deux descripteurs, ce qui est essentiel pour notre application.

Pour définir les hyperparamètres, nous choisissons donc en premier la valeur de  $k_M$  et de  $k_\sigma$  puis calculons le  $\mu$  optimal correspondant. Ce processus est répété pour chaque nouveau jeu de données.

Pour cet exemple, les valeurs retenues pour MML sont  $k_\sigma = 10$ ,  $\mu = 1$  et  $k_M = 10$ .

### 5.3 Caractérisation des interactions entre forme et déformation

Les sections précédentes ont présenté l’approche proposée pour caractériser le lien entre la forme et la déformation cardiaques et un raisonnement pour choisir les hyperparamètres de chaque méthode.

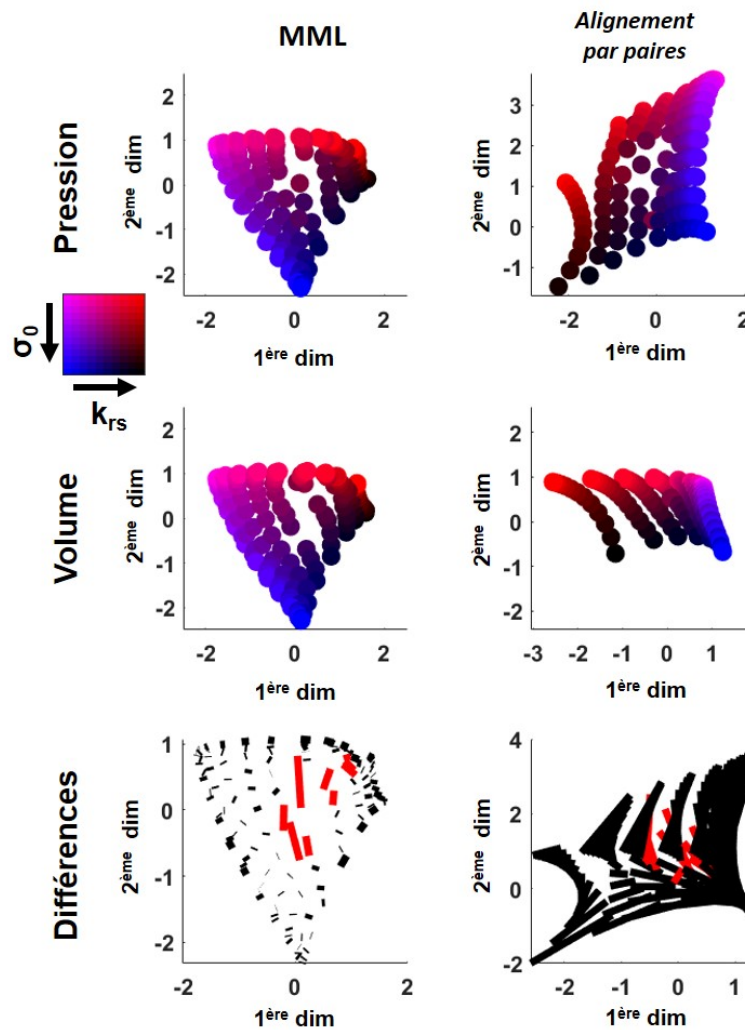


FIGURE 5.8 – Comparaison des espaces latents obtenus avec MML et l’alignement par paires avec des hyperparamètres optimaux. Les lignes de haut en bas correspondent respectivement aux espaces latents de pression, volume et les différences entre eux. Les échantillons sont colorés selon leur valeur de  $k_{rs}$  et  $\sigma_0$ .

Le but de cette partie est d’appliquer les méthodes d’apprentissage de variétés non-linéaires sur la base de données présentée en Section 4.1. Les sous-groupes pathologiques seront divisés en deux parties : surcharge en pression (HP) et surcharge en volume (CIA et ToF), et analysés chacun avec les témoins. Chaque partie sera analysée avec un ensemble de témoins approprié (tous pour HP, 55 sujets appariés en age et en sexe pour CIA et ToF).

Les méthodes seront appliquées sur les deux descripteurs de forme et déformation décrits dans la Section 4.1.3. Pour le descripteur de forme, une analyse Procrustes avec une transformation similarité qui inclut un changement d’échelle a été choisie. Ce choix permet de supprimer les variations de volume au sein de la population, déjà connues par les cliniciens et qui influent fortement sur les premières dimensions des espaces latents. L’influence de ce choix est étudiée dans le Chapitre 6.

### 5.3.1 Surcharge en pression

Dans cette série d'expériences, nous appliquons notre méthodologie à un sous-ensemble de la base de données VD composé de 150 patients HP et de 99 témoins. Cinq patients et un témoin ont été exclus en raison de défauts de maillage évidents près des valves qui ont produit des artefacts de déformation très localisés, et donné lieu à de fortes valeurs aberrantes qui (si nous laissons ces sujets dans le jeu de données) contraindraient de manière incorrecte les premières dimensions des espaces latents.

Une déformation plus faible et des formes plus dilatées ont été rapportées pour les degrés avancés de l'hypertension pulmonaire (Moceri et al., 2018) en utilisant une analyse en chaque point des motifs de déformation affichés sur les formes des sous-groupes. C'est également ce que nous avons confirmé en répétant l'analyse dans le Chapitre 4. Nous proposons de confronter ces résultats avec notre méthodologie, qui examine plus en détail la distribution de la population au niveau du motif de déformation.

Les hyperparamètres ont été déterminés à l'aide de l'approche décrite dans la section précédente. Sur l'ensemble de données réelles, les valeurs retenues sont les suivantes :  $k_\sigma = 10$  pour toutes les méthodes et  $k_M = 10$  et  $\mu = 1$  pour MML.

#### 5.3.1.1 Espaces latents

La Figure 5.9 représente les espaces latents obtenus avec DM, MML et MKL appliqués aux deux descripteurs. Notons que DM a été appliqué à chaque descripteur indépendamment.

Les dimensions des espaces latents de forme et de déformation sont faiblement corrélées pour DM ( $r^2 = 0.07, 0.08$  et  $0.06$  pour la première, deuxième et troisième dimensions respectivement), contrairement à MML ( $r^2 = 0.84, 0.84$  et  $0.85$ , respectivement). En outre, l'espace latent DM pour la déformation présente de fortes valeurs aberrantes, tandis que MML et MKL semblent plus robustes à cet effet.

A noter que l'objectif clinique n'est pas de classer les sujets par sous-groupes, car le diagnostic est déjà connu, mais d'appréhender la variabilité au sein de la population. Néanmoins, la disposition des sous-groupes pour les sujets sains et HP est un bon indicateur de la cohérence de nos résultats.

En particulier, nous observons que la première dimension des espaces latents de déformation sépare grossièrement les deux sous-groupes. Cette dimension est associée à l'amplitude de la déformation comme illustré dans la Section 5.3.1.2.

#### 5.3.1.2 Modes de variations

Nous avons également exploré les principales variations encodées dans les espaces latents. Pour chaque stratégie, nous avons reconstruit les données de hautes dimensions (forme et déformation) pour les échantillons à  $-2\sigma$ ,  $0$ , et  $+2\sigma$  affichés dans la Figure 5.10. Contrairement à MKL qui fournit un seul espace, ce processus a été effectué sur chaque espace latent indépendamment pour DM et MML, et combiné en une seule figure pour des raisons de simplicité. Les données ont été reconstruites avec une régression à noyau comme celle décrite dans la Section 3.1.2.4.

La forme moyenne et les motifs de déformation moyens sont très similaires d'une méthode à l'autre, comme le confirme la Figure 5.11. Les différences de déformation sont inférieures à 10 % entre MML et DM, MML et MKL, et sont principalement observées autour de la valve qui est une région où le remaillage du logiciel commercial

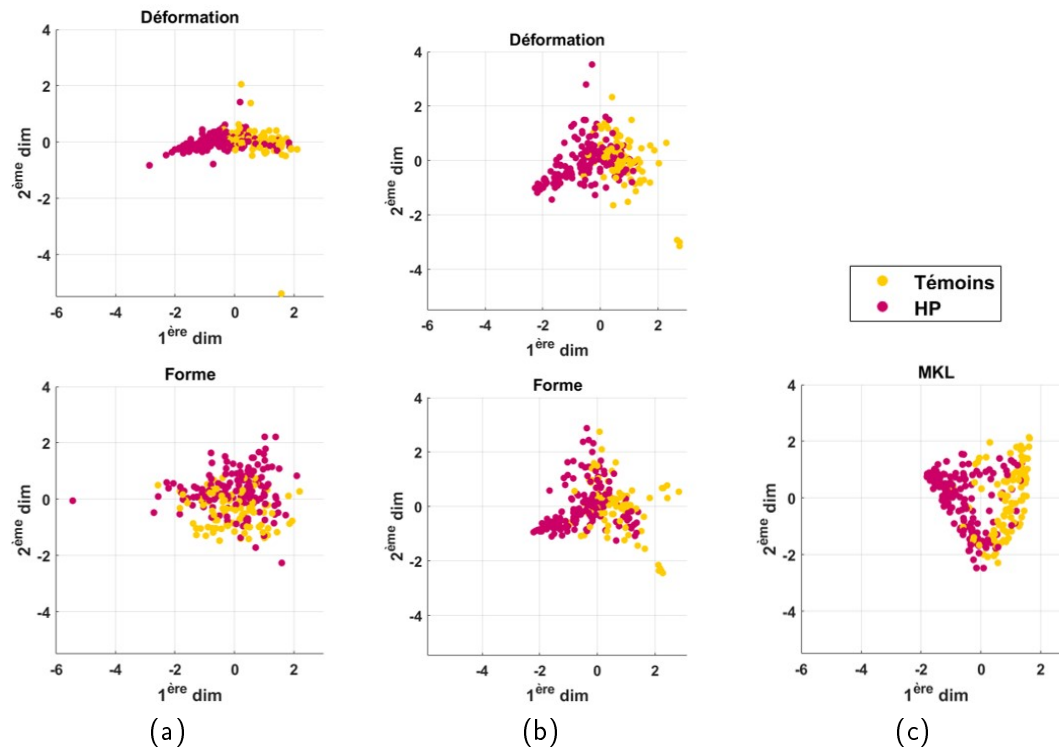


FIGURE 5.9 – Espaces latents estimés avec (a) DM, (b) MML et (c) MKL pour les sous-groupes hypertension pulmonaire et témoins.

est moins reproductible. Les différences de forme sont très faibles, la distance maximale étant de 1 mm (à noter que la hauteur des formes est d'environ 80-90 mm de la base à l'apex).

Les méthodes diffèrent davantage en ce qui concerne les principaux modes de variations, comme le montre la Figure 5.10. Avec MML, la première dimension encode à la fois les variations de forme et de déformation qui sont caractéristiques de l'HP et les différences avec les témoins : des formes plus sphériques avec en particulier une plus grande courbure du septum (flèche noire) et une déformation plus faible sont observées pour les patients HP les plus sévères. La deuxième dimension traduit les différences de forme que l'on retrouve dans les deux sous-groupes, en particulier la distance entre les valves. Des observations similaires peuvent être faites avec MKL. En revanche, DM ne capture pas le lien entre la forme et la déformation. Les motifs de déformation sont comparables à ceux trouvés pour MML et MKL le long de la première dimension, mais des motifs très différents sont observés le long de la deuxième dimension. De même, la courbure du septum, qui est caractéristique de la maladie étudiée, est plus visible sur la deuxième dimension, alors que la distance intra-valve domine la première dimension.

Afin de confirmer ces observations de manière quantitative, nous avons calculé des indicateurs globaux (AS global et volume) selon les modes de variations (Figure 5.12). L'AS global est similaire entre toutes les méthodes. En ce qui concerne le volume, comme on peut l'observer sur la Figure 5.10, le second mode de DM est similaire au premier pour MML et MKL. Nous remarquons également que la deuxième dimension latente de MML et MKL est presque invariante au volume, ce qui permet de n'observer que des changements locaux de formes.

Ces résultats confirment la pertinence de considérer les deux descripteurs en même temps, bien que MML et MKL semblent avoir des comportements similaires.

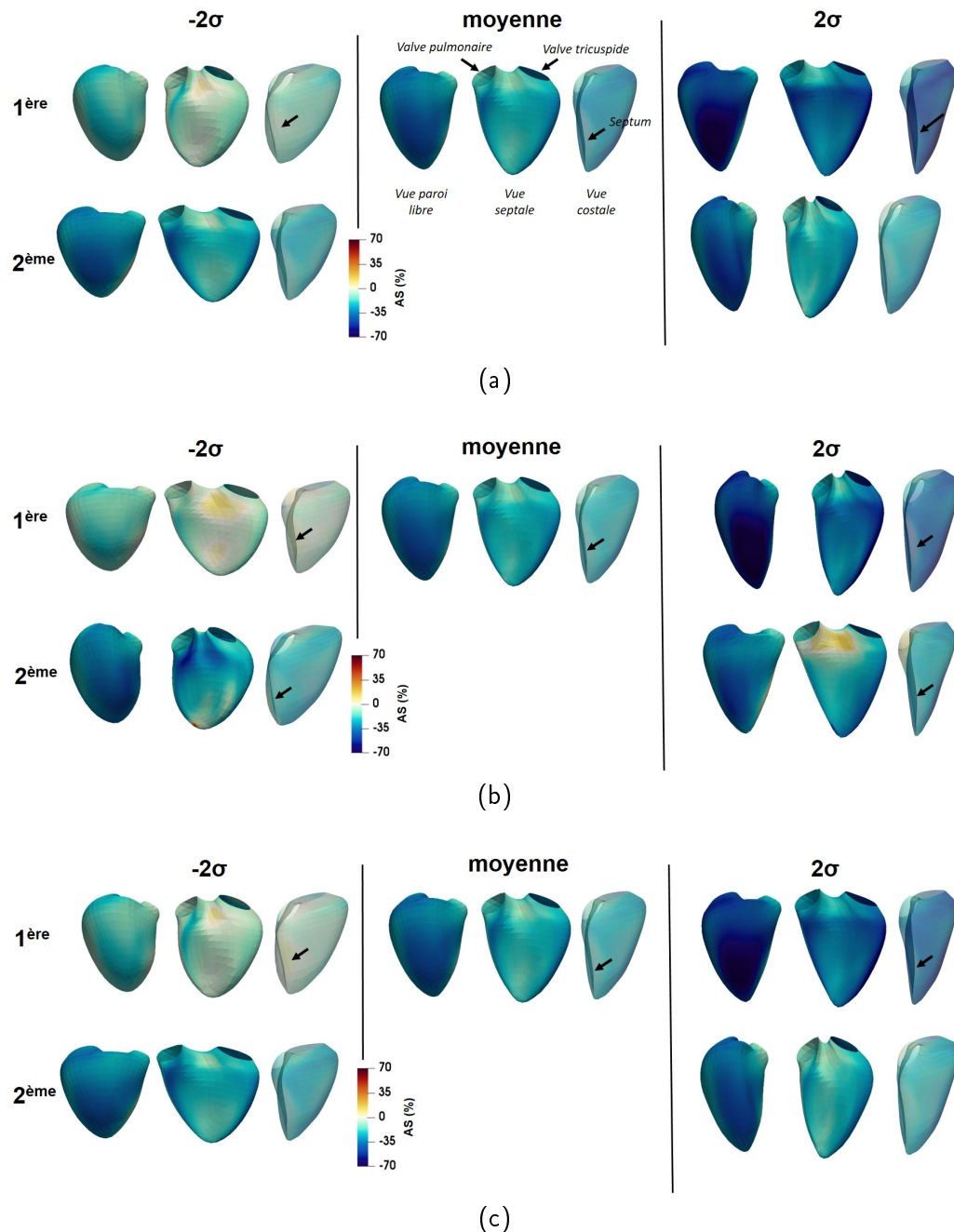


FIGURE 5.10 – Deux premiers modes de variations des sous-groupes hypertension pulmonaire et témoins estimés avec (a) MML, (b) DM et (c) MKL. La transparence de la vue latérale a été diminuée à 0.5 pour une meilleure visualisation des changements de courbure du septum, masqué par la forme du VD sin.

La section suivante évalue la pertinence de deux espaces latents issus de MML par rapport à un espace latent fourni par MKL.

### 5.3.1.3 Cohérence du voisinage

Dans cette section, nous analysons plus en profondeur les résultats de la section 5.3.1.1 tels que la distribution des échantillons illustrée dans la Figure 5.9. Pour comparer les espaces latents de manière quantitative, nous avons défini une distance



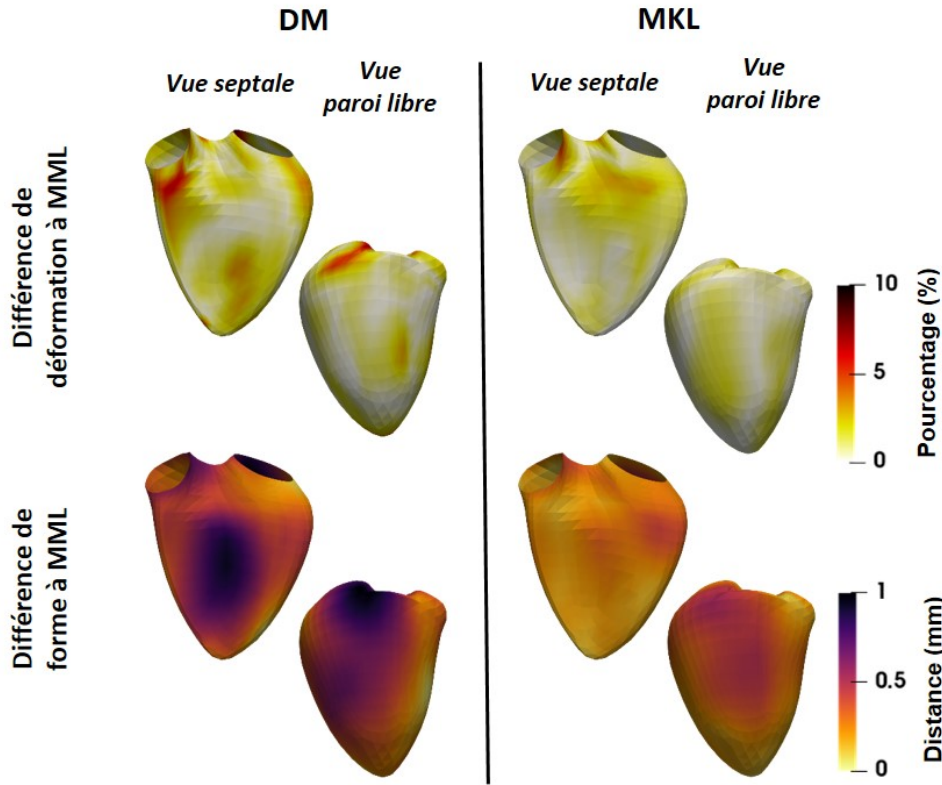


FIGURE 5.11 – Comparaison de la forme moyenne et du motif de déformation moyen de DM et MKL, à la moyenne de MML pour les sous groupes HP et témoins.

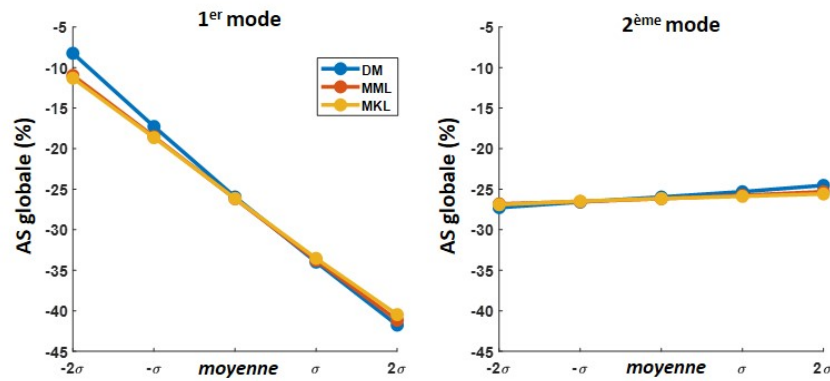
représentant la cohérence du voisinage. Les plus proches voisins de chaque échantillon de l'espace de hautes dimensions sont facilement identifiables à partir de la matrice d'affinité associée à chaque descripteur (pour MML et DM). Nous avons exploité cette information pour calculer la distance Euclidienne dans chaque espace latent entre chaque échantillon et ses  $n$  plus proches voisins comme :

$$d_i^m = \frac{1}{n} \sum_{j \in V_i} \|\mathbf{y}_i^m - \mathbf{y}_j^m\|^2 \quad (5.2)$$

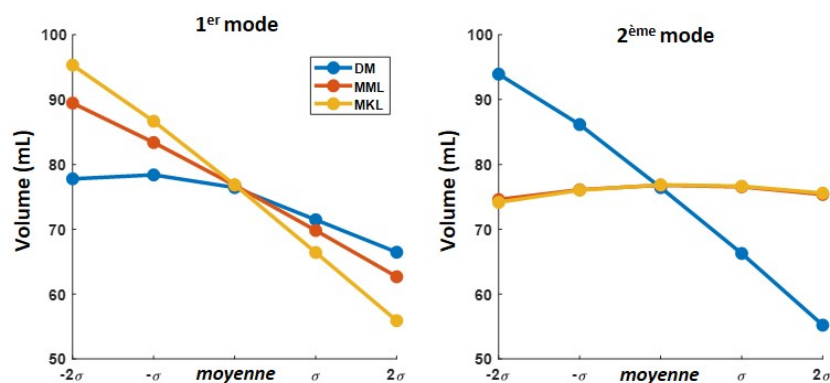
avec  $V_i$  représentant les  $n$  plus proches voisins de l'échantillon  $i$  dans l'espace d'entrée, pour chaque descripteur  $m$ . Avant de calculer la distance, chaque espace latent a été normalisé selon l'écart type de la première dimension.

Nous avons généralisé cette expérience à tous les échantillons pour les différents espaces latents de la Figure 5.9. La distribution de la distance de voisinage pour MML, DM et MKL et chaque matrice d'affinité possible (déformation ou forme) est représentée sur la Figure 5.13.

Pour les voisins de déformation et de forme, les voisinages sont mieux préservés avec DM et MML, par rapport à MKL. DM présente des valeurs aberrantes qui correspondent aux échantillons aberrants visibles dans l'espace latent. MML réussit à maintenir la cohérence des voisins proche de DM pour chaque descripteur, contrairement à MKL qui fusionne les descripteurs en une seule représentation et la détériore (distribution plus élevée de la distance moyenne aux voisins).



(a)



(b)

FIGURE 5.12 – Variations d'indicateurs globaux selon les deux premières dimensions de DM, MKL et MML appliqués aux sous-groupes HP et témoins (a) AS global (%) (AS : Area Strain) et (b) Volume (mL).

### 5.3.1.4 Comparaison avec une approche linéaire

Dans cette section, nous comparons les résultats de MML à ceux obtenus avec une approche linéaire et PLS (Section 4.3). Une analyse Procrustes avec une transformation similarité a été appliquée pour la normalisation de la forme afin de rester cohérent avec le descripteur utilisé dans cette section. La Figure 5.14a révèle que PLS fournit une forme et une déformation moyennes légèrement différentes de celles obtenues avec MML, avec des différences comparables à celles notées pour DM et MKL dans la figure 5.11. Malgré les similitudes concernant la moyenne, PLS peut reconstruire des formes aberrantes éloignées de la moyenne selon le deuxième ou troisième mode de variations (valves trop proches les unes des autres, et septum anormal entre les deux valves, respectivement dans la Figure 5.14b).

Cette expérience montre bien les limites des approches linéaires pour notre cas d'application.



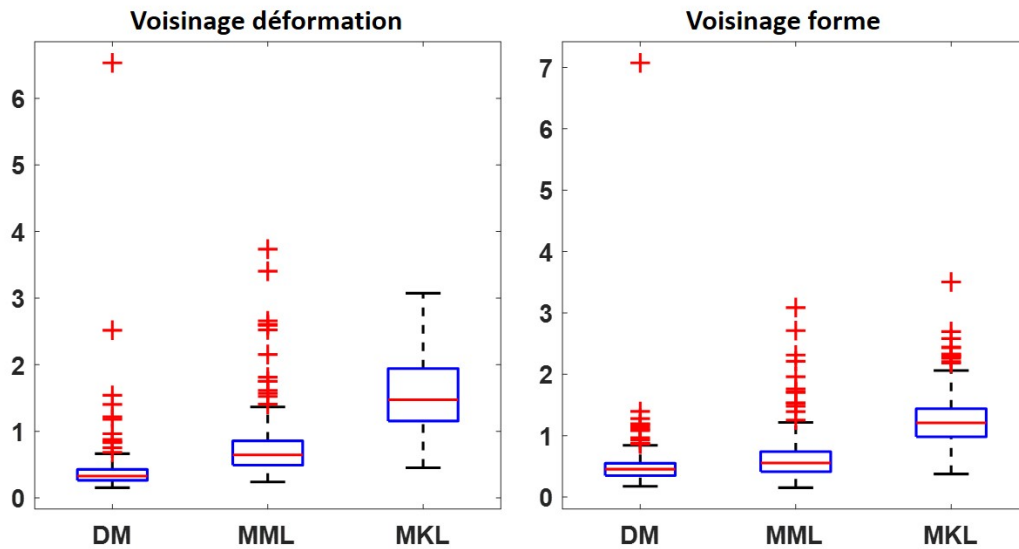


FIGURE 5.13 – Distribution de la distance moyenne aux plus proches voisins pour DM, MML et MKL appliqués aux sous-groupes HP et témoins selon (a) le descripteur de déformation et (b) le descripteur de forme.

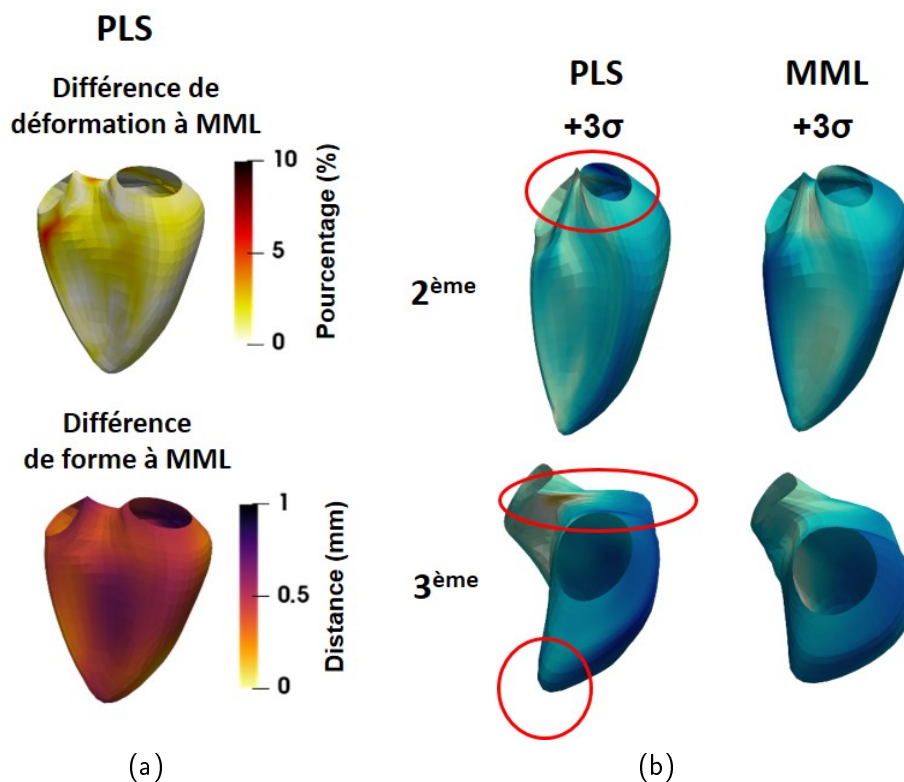


FIGURE 5.14 – Comparaison entre MML et PLS pour les sous-groupes HP et témoins. (a) Différences de forme et déformation entre les moyennes de PLS et MML et (b) Cas aberrants observés selon la deuxième et troisième dimension avec PLS, comparé à MML.

### 5.3.2 Surcharge en volume

Dans cette section, nous étudierons un autre sous-ensemble de la base de données VD (Section 4.1), qui comprend les 27 patients CIA et les 28 patients ToF, ainsi que leurs 55 témoins correspondants appariés en âge et en sexe.

En utilisant des valeurs scalaires globales (volume et déformation globale) ou des formes moyennes et des motifs de déformation (Moceri et al., 2020), la littérature rapporte que CIA et ToF ont des formes dilatées, mais que CIA a une déformation préservée par rapport à ToF. Nous avons cherché à savoir si ces observations sont confirmées en quantifiant les anomalies à l'aide des espaces latents fournis par MML et MKL et d'un examen attentif des espaces latents (Section 5.3.2.2).

Seule une comparaison entre MML et MKL sera faite, car DM a montré des limites lorsque nous l'appliquons aux sous-groupes HP et témoins (Section 5.3.1).

#### 5.3.2.1 Espaces latents

La Figure 5.15 montre les espaces latents de la population étudiée pour MML et MKL. Les deux premières dimensions des espaces latents de déformation et de forme pour MML sont fortement corrélées ( $r^2 = 0.82$  et  $r^2 = 0.80$  pour les 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> respectivement) mais ne sont pas corrélées à l'espace latent MKL (déformation/MKL :  $r^2 = 0.22$  et forme/MKL :  $r^2 = 0.29$ ). Nous pouvons observer que l'espace latent de déformation sépare les sujets contrôles des sujets ToF. En revanche, CIA et ToF sont plus proches dans l'espace latent des formes MML et MKL, et plutôt séparés des sujets sains.

#### 5.3.2.2 Quantification d'anomalies

Pour analyser plus en profondeur les espaces latents, les anomalies de forme et de déformation ont été quantifiées à partir des espaces latents. Par anomalie, nous entendons la distance des échantillons individuels à la normalité, définie par les témoins qui constituent la référence.

Ceci peut être réalisé par une stratégie de type "leave-one-out" : pour chaque échantillon, les espaces latents MML et MKL sont calculés à partir des  $K-1$  échantillons restants, et l'échantillon exclu est projeté dans ces espaces latents. La projection a été effectuée par régression à noyau pour MML (décrite dans la Section 3.1.2.4), et par la projection intrinsèque fournie par MKL (Lin et al., 2011) : pour un nouvel échantillon  $\mathbf{z}$  de l'espace de hautes dimensions, il suffit d'estimer  $\mathbb{K}^{(z)}$  défini dans l'Equation 3.27 et de le projeter en utilisant les paramètres optimisés et l'Equation 3.28.

Enfin, les anomalies ont été quantifiées dans l'espace latent entre l'échantillon  $\mathbf{y}_i$  testé et la distribution des témoins (référence de normalité) par la distance de Mahalanobis, pertinente pour quantifier la distance entre un échantillon et une distribution. Elle est définie comme :

$$d = \sqrt{(\mathbf{y}_i - \mathbf{m})^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} (\mathbf{y}_i - \mathbf{m})} \quad (5.3)$$

avec  $\mathbf{m}$  la moyenne de la distribution de points des témoins et  $\boldsymbol{\Sigma}$  la matrice de covariance. Le processus a été répété pour tous les échantillons de la population.

Comme le montre la Figure 5.16, les trois sous-groupes présentent des anomalies similaires en utilisant l'espace latent unique fourni par MKL. En revanche, les espaces latents séparés fournis par MML confirment les observations faites dans la littérature. En ce qui concerne la déformation, les patients CIA présentent de faibles

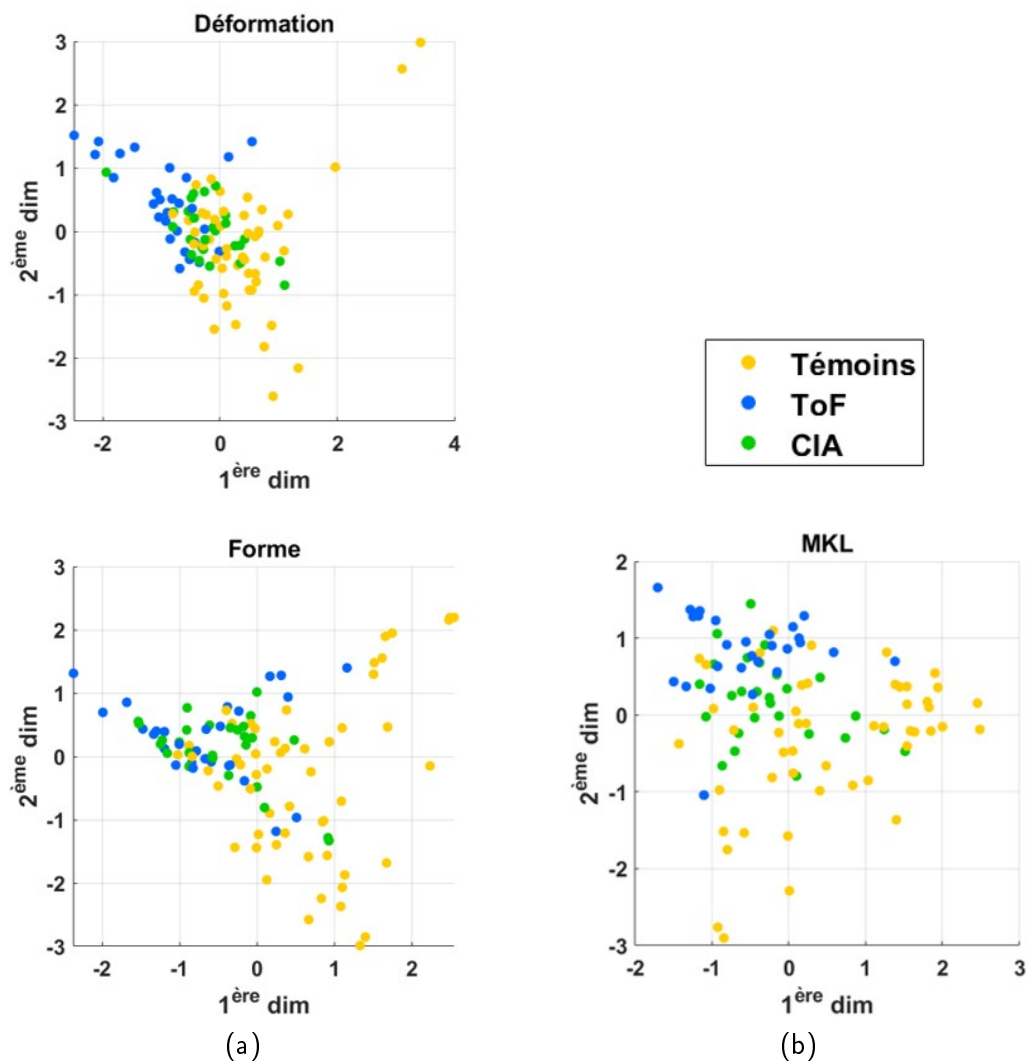


FIGURE 5.15 – Espaces latents estimés avec (a) MML et (b) MKL pour les sous-groupes CIA, ToF et témoins.

anomalies comparables à celles des témoins, contrairement aux patients ToF. En ce qui concerne la forme, les patients CIA et ToF présentent des anomalies plus élevées par rapport aux contrôles. Cette expérience confirme l'avantage d'avoir des espaces latents séparés mais alignés pour mieux représenter chaque descripteur.

### 5.3.3 Conclusion intermédiaire

Dans cette section, nous avons comparé l'approche proposée MML à une approche indépendante qui considère chaque descripteur individuellement (en utilisant DM), et à une stratégie de fusion qui fournit un espace latent unique (MKL) sur différents sous ensembles de notre population de VD. Nous avons observé certaines similitudes entre les espaces latents de faibles dimensions. Cependant, une analyse plus fine des principaux modes de variations a montré l'intérêt d'utiliser une approche conjointe (fusion ou alignement) par rapport à une approche indépendante.

Plusieurs expériences sur la cohérence du voisinage et la quantification des anomalies ont démontré les atouts de la stratégie d'alignement, qui fournit des espaces

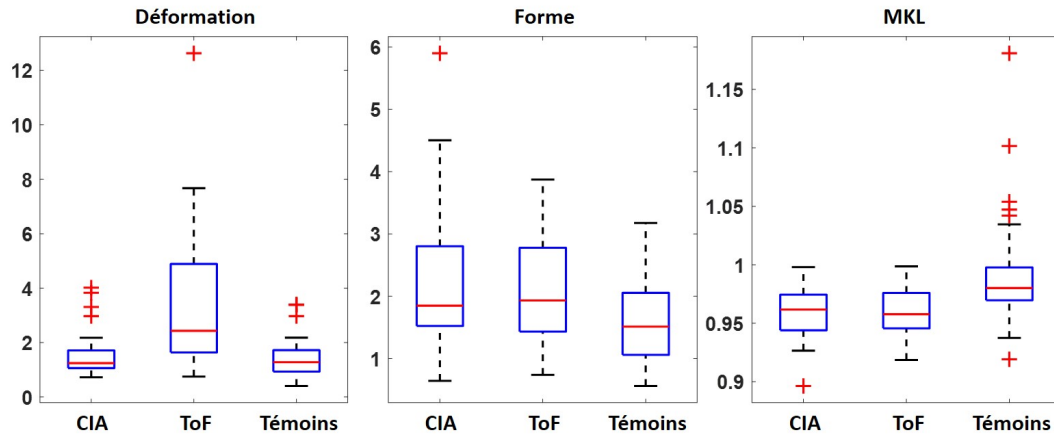


FIGURE 5.16 – Distribution des anomalies pour les sous-groupes CIA, ToF et témoins, quantifiée par la distance de Mahalanobis par rapport aux témoins, à partir des deux espaces latents fournis par MML et de l'espace latent unique fourni par MKL.

corrélés tout en gardant la variabilité de chaque descripteur, par rapport à une stratégie de fusion. Ceci est crucial pour notre application, étant donné que le lien entre les deux descripteurs est inconnu.

De plus, nous avons relié les principales variations et l'expérience de quantification des anomalies à des observations cliniques qui ont confirmé la pertinence de l'approche.

Pour finir, une comparaison avec PLS a souligné les limites connues des approches linéaires en reconstruisant certaines formes non plausibles lorsqu'on s'éloigne de la moyenne selon certaines dimensions latentes.

## 5.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons proposé une stratégie pour mieux caractériser les interactions entre deux traits physiologiques partiellement liés de la fonction cardiaque : la forme et la déformation cardiaques. Nous avons exploité une méthode d'apprentissage de variétés non-linéaire (MML) pour contrôler à la fois la représentation des descripteurs individuels et la relation entre les deux descripteurs. Nous avons démontré sa valeur pour la caractérisation de plusieurs pathologies du VD où la forme et la déformation du myocarde sont partiellement liées (selon le type et le degré de la maladie). Nous avons évalué sa pertinence par rapport à d'autres approches telles qu'une approche individuelle avec DM, une stratégie de fusion avec MKL et un alignement plus strict entre paires d'échantillons.

Nous avons testé au préalable notre méthode sur un jeu de données synthétique où le lien est totalement contrôlé, afin d'appréhender les différents hyperparamètres et notamment le degré de parcimonie de la matrice d'affinité contrôlant les interactions entre descripteurs. Nous avons démontré la robustesse de la stratégie de "parcimonisation" face à une détérioration du lien entre les descripteurs. L'influence notable de l'hyperparamètre  $\mu$  a également été étudiée. Nous avons ensuite présenté une démarche pour sélectionner les hyperparamètres sur la base de nos observations.

MML a été appliqué dans des travaux de la littérature pour aligner des ensembles de données appartenant à la même variété avec soit des images d'objets représentées

sous plusieurs mêmes points de vues (Valencia-Aguirre et al., 2011), soit à différentes coupes IRM 2D (Baumgartner et al., 2017; Clough et al., 2019b). Dans notre travail, nous avons cherché à caractériser explicitement le lien entre deux descripteurs physiologiquement liés, à savoir la forme et la déformation cardiaques, en utilisant le cadre de l’algorithme MML. Notre choix de méthode a pris en compte le fait que ces deux descripteurs ne vivent pas nécessairement sur la même variété, car leur lien peut varier selon les individus et les maladies.

Les méthodes linéaires telles que PLS sont accompagnées d’une méthode de reconstruction explicite. Pour l’apprentissage de variétés non-linéaires, la reconstruction à partir des espaces latents se fait a-posteriori et nécessite des opérateurs d’approximation. Pour MML, nous avons utilisé la régression à noyau (Section 3.1.2.4), ce qui pourrait atténuer certaines incohérences potentielles pour les cas extrêmes. Cet aspect peut être amélioré par l’encodage/décodage explicite des autoencodeurs variationnels, mais ceux-ci offrent actuellement moins de flexibilité sur la représentation statistique des populations comme discuté dans la Section 3.2.2.

Les différents résultats et analyses des espaces latents présentés dans ce chapitre examinent principalement les trois premières dimensions sans considérer les suivantes. Ces dimensions encodent une majorité des caractéristiques des sujets étudiés. Néanmoins l’analyse des voisinages et la quantification des anomalies a été effectuée en prenant en compte l’ensemble des dimensions.

Dans les expériences menées sur la base de données de VD, nous avons appliqué une analyse Procrustes avec une transformation similarité. Ce choix a donc supprimé les différences d’échelle entre les sujets, ce qui diffère des expériences avec les approches linéaires de la Section 4.3 où nous avons utilisé une transformation rigide. Cela permet d’observer des différences de forme plus fines par rapport aux différences globales précédemment rapportées dans la littérature (Dragulescu et al., 2013). En outre, avec les transformations rigides, les formes très petites ou grandes dans notre base de données sont considérées comme des cas particuliers en raison de voisins insuffisamment proches, et ces caractéristiques dominent les premières dimensions de l’espace latent. L’influence du choix de normalisation sur chacun des descripteurs est l’objet d’étude du chapitre suivant.

Pour finir, notre travail ne tient pas compte des facteurs de confusion tels que la durée du QRS, l’épaisseur de la paroi du VD ou les fortes interactions entre le VG et le VD, qui peuvent affecter la relation entre la forme, la déformation et la maladie. Néanmoins, nous avons pu démontrer la valeur de la prise en compte conjointe de la forme et de la déformation sur différentes pathologies du VD où l’on sait ces descripteurs partiellement liés. Nos observations sur les patients atteints de HP mettent en évidence des caractéristiques clés de la maladie qui sont manquées par une analyse indépendante (courbure septale, accompagnée d’une dilatation plus globale de la forme et d’une déformation réduite (Moceri et al., 2018)). Notre travail confirme les différences entre les patients CIA et ToF précédemment rapportées avec des valeurs scalaires uniques (Moceri et al., 2020). De plus, notre analyse va plus loin en examinant les descripteurs de hautes dimensions et la distribution des échantillons, sans se limiter aux tendances moyennes (Moceri et al., 2020), ouvrant ainsi la voie à une analyse plus fine de l’apparition et de l’évolution des maladies dans ces populations.



## Chapitre 6

# Evaluation de l'influence du choix des descripteurs et de leur normalisation

*Adapté de Di Folco M, Guigui N, Clarysse P, Moceri P, Duchateau N. Investigation of the impact of normalization on the study of interactions between myocardial shape and deformation, Proc. Functional Imaging and Modeling of the Heart (FIMH), LNCS 2021 ;12738 :223-231*

Dans le chapitre précédent, nous avons caractérisé les interactions entre forme et déformation cardiaques par apprentissage de variétés non-linéaires. Néanmoins, le choix de la normalisation des descripteurs (changement d'échelle avec une transformation similarité pour le descripteur de forme, aucune pour la déformation) a été fait sans étudier l'influence qu'il peut avoir sur l'estimation des espaces latents.

Dans ce chapitre, nous explorons l'influence de différents choix de normalisation sur les représentations de la forme et de la déformation cardiaque obtenues avec MML sur la population CIA, ToF et les témoins appariés. Pour rappel, de façon globale, les sujets CIA et ToF ont des formes dilatées par rapport aux témoins, mais les sujets CIA ont une déformation mieux préservée que les sujets ToF.

Pour cela, nous avons comparé deux caractéristiques de forme différentes et trois stratégies de normalisation de déformation. Nous cherchons notamment à savoir si le fait d'appliquer une normalisation avec un changement d'échelle à un seul descripteur peut introduire un biais dans notre analyse. De plus, la question de savoir si la normalisation de la forme doit inclure un facteur d'échelle reste toujours ouverte et sera étudiée dans ce chapitre.

Ce chapitre est décomposé en trois parties. La première décrit les différentes normalisations pour chaque descripteur. La deuxième étudie l'influence du choix de descripteurs de forme sur notre analyse. Pour finir la dernière partie s'intéresse à l'influence du choix de la normalisation de la déformation.

## 6.1 Normalisation des descripteurs

### 6.1.1 Normalisation de la forme

Pour obtenir différentes normalisations de forme, nous allons utiliser l'analyse Procrustes avec une transformation rigide (sans changement d'échelle) ou une similarité (avec changement d'échelle). Les différences entre les deux transformations ont été préalablement décrites dans la Section 4.1.3 et illustrées dans la Figure 4.2.



### 6.1.2 Normalisation de la déformation

Comme pour les expériences précédentes, le descripteur de déformation utilisé est l'AS. Ce descripteur est calculé sur la population originale sans normalisation particulière et est noté *original*. C'est le descripteur utilisé dans toutes les expériences précédentes. Notons que ce descripteur n'est pas affecté par les analyses Procrustes (même avec le changement d'échelle) et peut donc être calculé après cette analyse.

Nous avons également appliqué une procédure de normalisation afin de dissocier ce descripteur de la forme du VD. La procédure de normalisation repose sur le transport parallèle des déformations dans le cadre d'un recalage diffeomorphique (Lorenzi et Pennec, 2014; Younes, 2019; Guigui et Pennec, 2021). La Figure 6.1 illustre le principe du transport parallèle appliqué dans notre cas.

Il permet d'estimer la forme D (fin de systole pour le maillage référence) en transportant la forme B (fin de systole pour le sujet étudié) à l'aide de la transformation diffeomorphique entre les formes A et C (fin de diastole pour le sujet étudié et la référence).

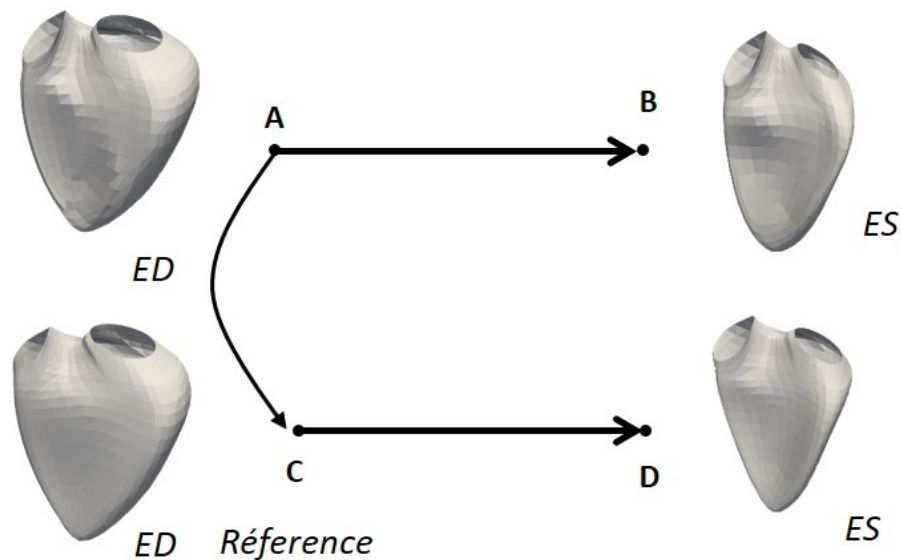


FIGURE 6.1 – Illustration du transport parallèle dans notre cas d'application. La forme D correspond au transport de la forme B sur la référence. ED : fin de diastole (angl. End-Diastole) et ES : fin de systole (angl. End-Systole).

Afin de définir une normalisation invariante en volume, nos collaborateurs à l'INRIA (Nicolas Guigui et Xavier Pennec) nous ont mis à disposition la métrique proposée dans Niethammer et Vialard (2013). Elle implique de normaliser chaque forme afin que son volume corresponde à celui de la forme de référence.

Deux stratégies de projection ont été utilisées, l'une par mise à l'échelle autour du barycentre de chaque forme, et l'autre en suivant le flux du gradient de la fonction volume. Les AS calculés après ces normalisations seront désignés respectivement par *scaling* et *gradient*. Le centre de masse du VD est parfois non centré et peut biaiser *scaling*, tandis que *gradient* dépend du choix de la métrique d'intégration, dans notre cas la métrique Large Deformation Diffeomorphic Metric Mapping (LDDMM) servant à construire les transformations diffeomorphiques pour définir le gradient.

La Figure 6.2 montre la déformation moyenne de la population CIA, ToF et témoins pour chacun des descripteurs.

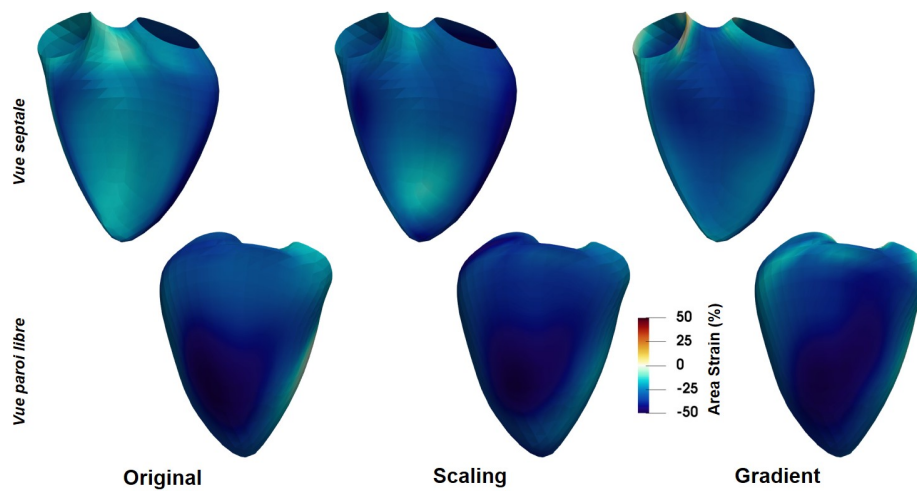


FIGURE 6.2 – Motif de déformation moyen d’AS de la population CIA, ToF et témoins pour les descripteurs *original*, *scaling* et *gradient*.

## 6.2 Influence du choix de normalisation

### 6.2.1 Espaces latents

La Figure 6.3 montre les espaces latents de déformation obtenus pour les différentes combinaisons de descripteurs de forme et de déformation. Notons que pour l’espace latent *rigide / gradient*, les première et troisième dimensions sont affichées. En effet, avec la méthode spectrale pour la réduction de dimension, plusieurs vecteurs propres peuvent coder la même direction spatiale et rendre certaines dimensions redondantes (Nadler et al., 2008) (phénomène aussi décrit dans la Section 3.1.2.2). C’est le cas ici pour la première et la deuxième dimension.

Les échantillons CIA sont plus centrés et proches les uns des autres en utilisant les descripteurs de déformation *original* et *scaling* par rapport aux descripteurs *gradient*. Les différentes populations semblent plus séparées pour ces stratégies, en particulier les ToF et les contrôles.

Cependant, la distribution des échantillons dans les espaces latents n’est pas suffisante pour évaluer la différence entre les stratégies de normalisation. Afin de les comparer, nous avons estimé les différences statistiques avec un T-test, exprimé sous la forme d’une p-valeur, entre les sous-groupes pour chaque espace latent de déformation (affichés Figure 6.3) et aussi ceux de forme. La Figure 6.4 montre les résultats obtenus entre les populations CIA / ToF. La première colonne représente la valeur obtenue à partir de l’espace latent de déformation et la seconde à partir de celui de forme, et les lignes correspondent aux différents descripteurs de déformation. On constate pour le descripteur *rigide* (Figure 6.4a), les p-valeurs de forme sont  $> 0.05$  pour les descripteurs *original* et *gradient*. Les p-valeurs de la déformation sont inférieures à 0.01. Pour *similarité* (Figure 6.4b), on constate que la p-valeurs de forme obtenue pour *original* est inférieure à 0.01 contrairement à celle pour *gradient* et *scaling*. La p-valeur de déformation pour *gradient* est  $> 0.05$ , et les autres  $< 0.001$ .

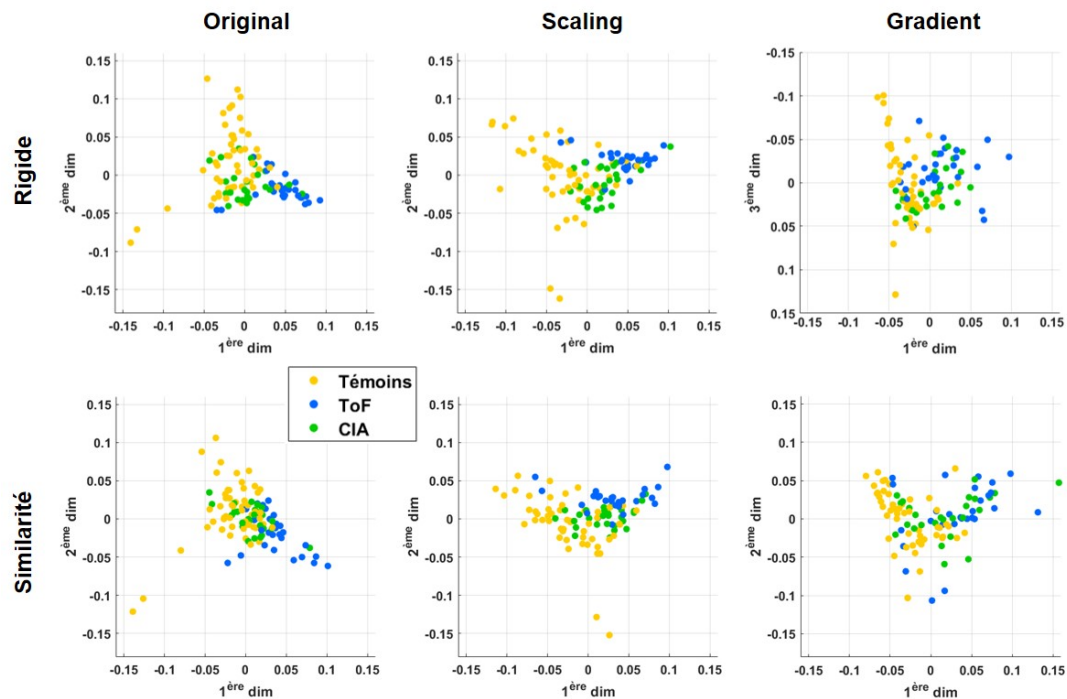


FIGURE 6.3 – Espaces latents de déformation pour la population CIA, ToF, et témoins et estimés avec MML pour les six différentes stratégies de normalisation.

Les comparaisons entre les autres sous-groupes, CIA / Témoins et ToF / Témoins, sont non illustrées ici, car les p-valeurs obtenues sont toutes  $< 0.001$ .

Les deux sous-groupes pathologiques ayant des formes de VD dilatées, obtenir des p-valeurs  $> 0.05$  pour la forme est cohérent. Néanmoins, leurs déformations diffèrent et donc une p-valeur  $< 0.05$  est attendue. Les observations faites pour le descripteur *similarité* sont donc moins cohérentes que pour *rigide*. Notons qu'une p-valeur  $> 0.05$  pour la déformation entre CIA et les témoins peut-être attendue, due à une déformation globalement conservée des sujets CIA, mais non observée dans cette expérience pour toutes les combinaisons des descripteurs. Cette expérience quantitative permet d'avoir plus d'information sur la distribution des échantillons dans les espaces latents mais une comparaison basée sur un seul indice n'est pas suffisant.

Dans la section suivante, nous explorons l'influence de la normalisation de forme sur les principales variations encodées dans les espaces latents.

## 6.2.2 Influence du choix de normalisation du descripteur de forme

Dans cette section, nous nous intéressons à l'influence du choix de la normalisation de forme sur les modes de variations. Pour cela, nous allons comparer pour un même descripteur de forme (*original* ici), les modes de variations obtenus avec le descripteur après normalisation par transformation *rigide* et par *similarité*.

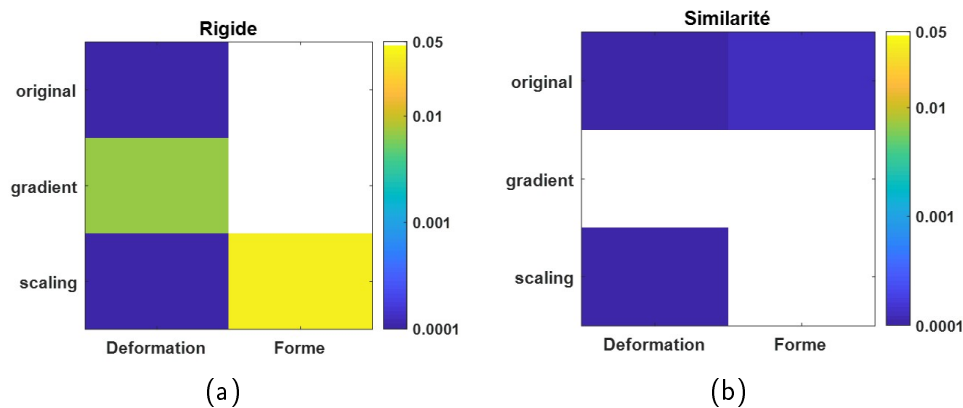


FIGURE 6.4 – P-valeurs calculées entre les sous-groupes CIA et ToF à partir des espaces latents de déformation (1<sup>ère</sup> colonne) et de forme (2<sup>ème</sup> colonne) avec le descripteur de forme (a) *rigide* et (b) *similarité*. Les lignes représentent les différents descripteurs de déformation considérés.

### 6.2.2.1 Modes de variations

Pour les espaces latents de forme *similarité / original* et *rigide / original*, nous avons reconstruit les principaux modes de variations (Figure 6.5) de  $-2\sigma$  à  $2\sigma$  selon les premières dimensions ( $\sigma$  étant l'écart-type le long de la dimension considérée), en utilisant la régression multi-échelle telle que décrite dans la Section 3.1.2.4. Les formes sont obtenues en appliquant les champs vectoriels reconstruits à la forme de référence (la forme moyenne des témoins).

On peut observer sur les deux premiers modes de variations de *rigide* une forte variation de taille contrairement à *similarité*. Néanmoins, les deux stratégies ont une variation similaire avec pour le premier mode un VD qui évolue d'une forme de croissant avec un septum courbé (à  $-2\sigma$ ) à une forme plus sphérique et un septum bombé (à  $+2\sigma$ ) et pour le second mode une variation de l'écart entre les deux valves comme principale caractéristique. Le deuxième et troisième mode de *rigide* ont des variations similaires tandis que pour le troisième mode de *similarité*, on constate une variation de la position des valves : à  $-2\sigma$  la valve pulmonaire est plus basse que la valve tricuspide, et inversement à  $+2\sigma$ .

On constate aussi que pour le troisième mode, les motifs de déformation sont différents entre les deux normalisations. Le choix de normalisation de forme a donc une influence sur les motifs de déformation obtenus. Cette influence sera étudiée dans la prochaine section.

Pour confirmer les observations faites sur les modes de variations, nous avons ensuite comparé les différentes stratégies de normalisation en définissant certaines caractéristiques de forme sur les maillages reconstruits : la distance intra-valve, la largeur, la profondeur et la longueur des maillages comme indiqué dans la Fig. 6.6 ainsi que le volume. Chaque distance a été calculée entre des points choisis sur le maillage pour chaque mesure, qui sont faciles à obtenir pour différents sujets puisque les correspondances point-à-point sont connues.

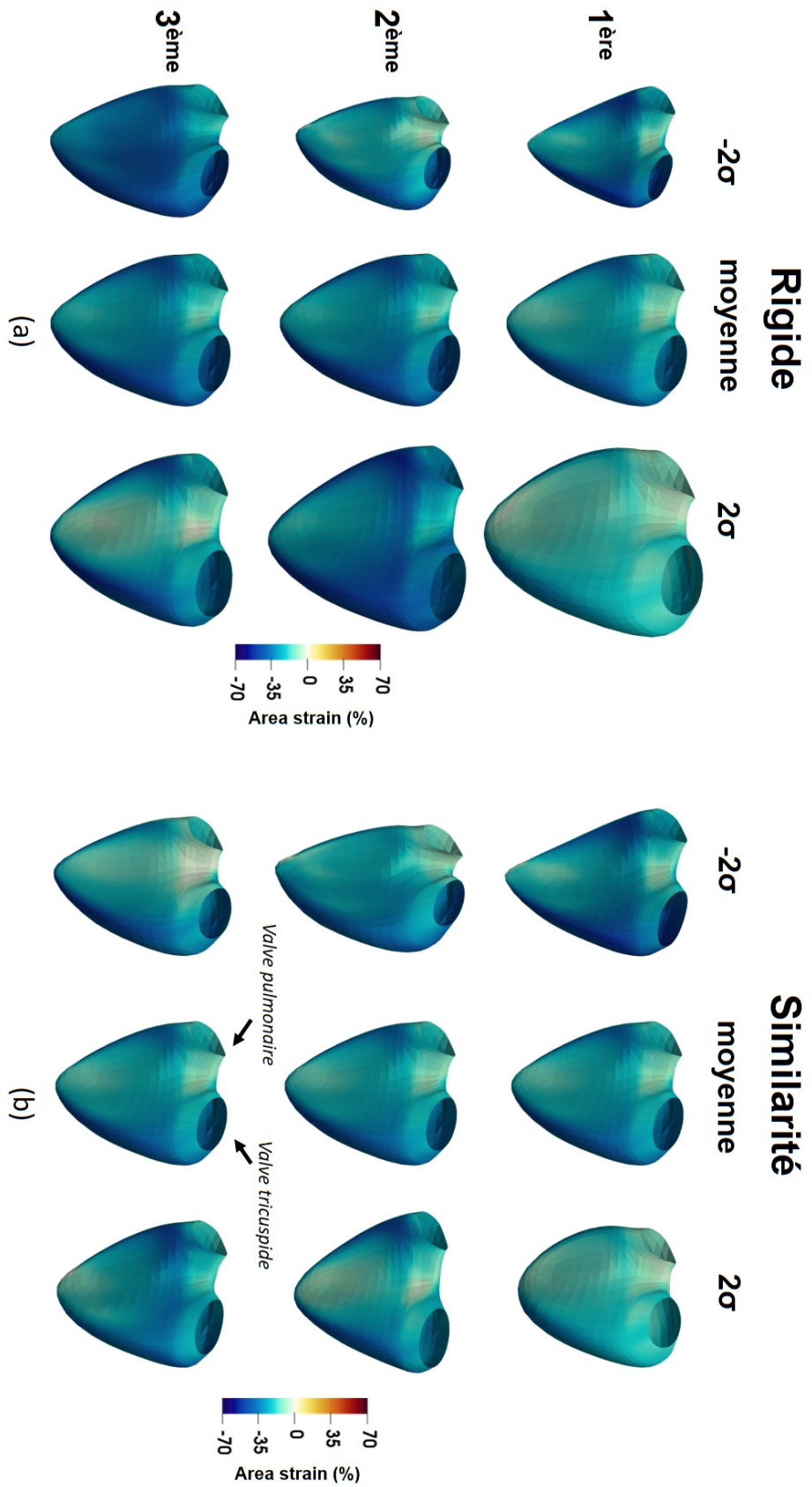


FIGURE 6.5 – Trois premiers modes de variations avec comme descripteur de forme (a) rigide et (b) similarité pour les sous-groupes CIA, ToF et témoins estimés à partir des espaces latents obtenus avec MML. Le descripteur de déformation est *original* pour les deux expériences.



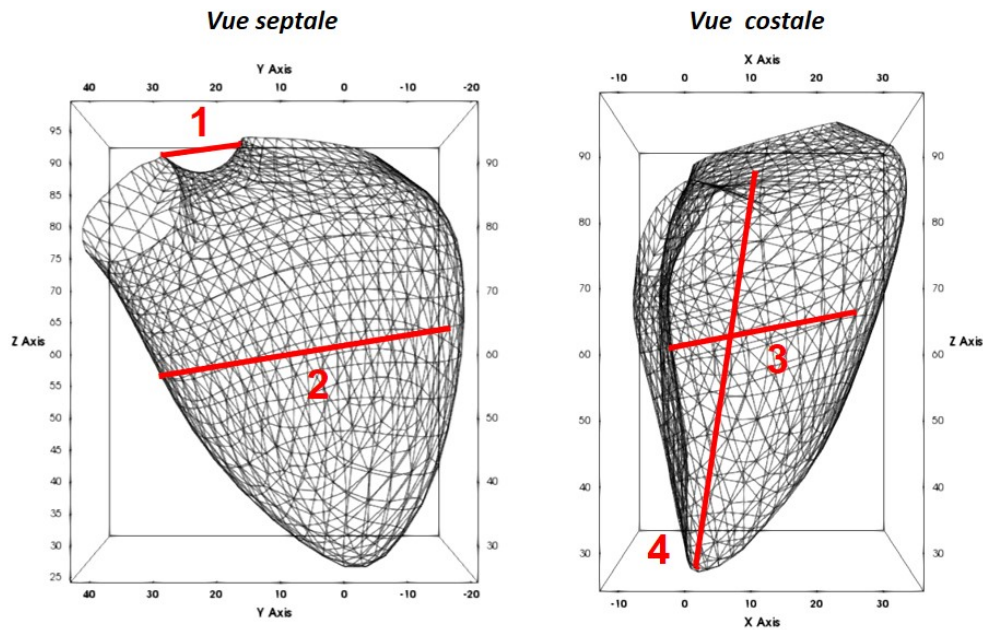


FIGURE 6.6 – Définition de quatre caractéristiques de forme sur un maillage témoin : 1 - distance intra-valve, 2 - largeur, 3 - profondeur et 4 - longueur.

La Figure 6.7 montre le changement relatif d'une mesure entre les formes reconstruites à  $-2\sigma$  et à  $+2\sigma$  pour les trois premiers modes de variations. Par exemple pour la variation du volume selon le premier mode (les deux points les plus à gauche dans le graphique volume), on note une variation entre la forme obtenue à  $-2\sigma$  et à  $+2\sigma$  de 40 mL pour *similarité* et d'environ 130 mL pour *rigide*.

Nous pouvons observer que la stratégie *similarité* concentre les variations de volume seulement sur le premier mode, contrairement à *rigide* (ce qui confirme les observations faites précédemment dans la Figure 6.5). Même constat pour la profondeur sur le premier mode, tandis que des changements plus fins prédominent sur les modes suivants, comme la longueur et la distance intra-valve sur le deuxième mode. Pour le descripteur *rigide*, des variations substantielles de volume, de longueur et de largeur se produisent sur les deux premiers modes. Les variations de la profondeur et de la distance intra-valve sont principalement sur un mode (premier et deuxième respectivement).

On constate donc que la normalisation *similarité* concentre les variations sur principalement un mode, contrairement à la normalisation rigide.

### 6.2.3 Influence du choix de normalisation du descripteur de déformation

En observant les modes de variations obtenus avec deux stratégies de normalisation de forme différentes, des différences ont pu être constatées entre les motifs de déformation estimés (particulièrement sur le 3<sup>ème</sup> mode de la Figure 6.5). Nous étudions dans cette section l'influence du choix de la normalisation de déformation associé à une normalisation de forme donnée. La section suivante décrit la méthode utilisée.

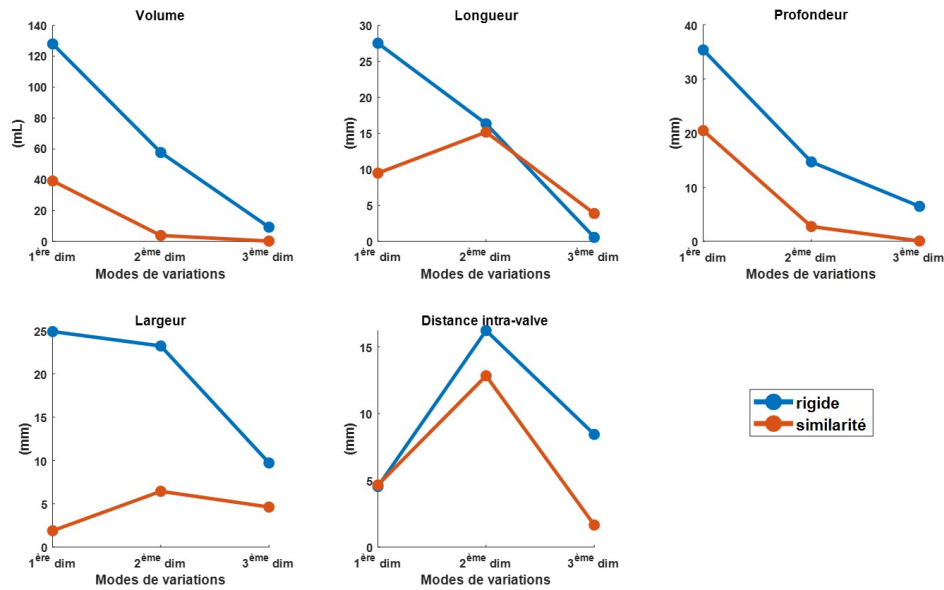


FIGURE 6.7 – Variations selon les trois premières dimensions de cinq caractéristiques de forme définies en chaque maillage entre les formes estimées à  $-2\sigma$  et à  $+2\sigma$ . Les caractéristiques sont définies dans la Figure 6.5.

### 6.2.3.1 Méthode

Nous avons d'abord appliqué MML sur deux combinaisons de descripteurs de déformation (*original + scaling* ou *original + gradient*) et chaque normalisation de forme. Pour ce faire, nous avons remplacé  $\mathbf{W}^D$  (la matrice d'affinité du descripteur de déformation) dans la matrice  $\mathbf{W}$  de MML par la moyenne arithmétique des matrices d'affinité associées à chaque descripteur, ce qui équivaut à :  $\mathbf{W}^D = (\mathbf{W}_{original}^D + \mathbf{W}_{scaling}^D)/2$  pour la combinaison *original + scaling* et  $\mathbf{W}^D = (\mathbf{W}_{original}^D + \mathbf{W}_{gradient}^D)/2$  pour *original + gradient*.  $\mathbf{W}^S$ , la matrice d'affinité du descripteur de forme, dépend ici du choix de normalisation de forme fait (soit  $\mathbf{W}_{rig}^S$  pour la transformation rigide ou  $\mathbf{W}_{sim}^S$  pour la transformation similarité). La Figure 6.8 illustre le procédé pour  $\mathbf{W}_{original}^D + \mathbf{W}_{scaling}^D$ .

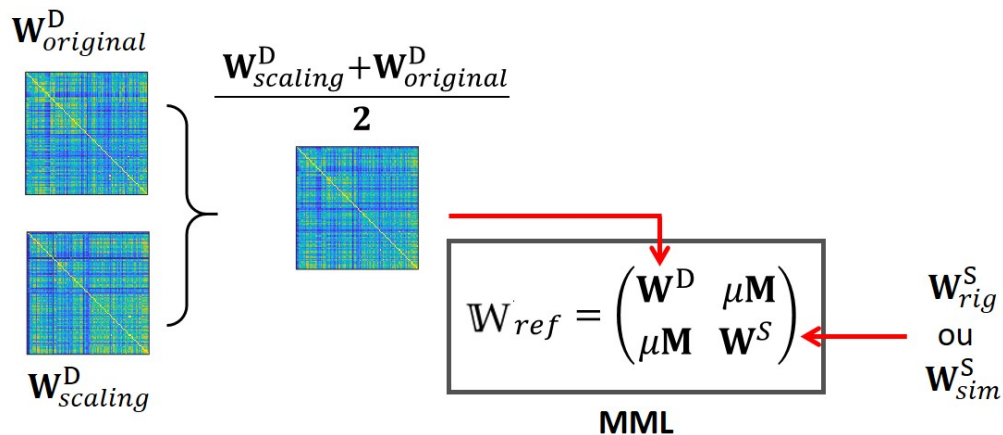


FIGURE 6.8 – Schéma du calcul de la référence *original + scaling*.



Ces espaces sont considérés comme des références et nous avons évalué la différence avec les espaces latents correspondants. En les comparant à une combinaison des deux descripteurs pondérés de façon égale, une normalisation prédominante peut apparaître. Les différences entre les espaces latents ont été quantifiées grâce à une différence point-à-point entre les échantillons.

Comme celles-ci peuvent être bruitées, une régression à noyau 2D a été utilisée sur les deux premières dimensions des espaces latents pour lisser les différences et mieux visualiser les tendances pour l'ensemble de la population ou des sous-groupes spécifiques. La régression a impliqué une grille  $18 \times 18$  également distribuée entre -0.1 et 0.1 pour les deux premières dimensions. Pour prendre en compte la contribution des échantillons dans les régions moins peuplées, nous avons codé la densité autour de chaque échantillon en jouant sur l'opacité des flèches.

Une illustration de ce processus est montrée dans la Figure 6.9. Pour l'espace latent obtenu avec les descripteurs *original / rigide* (Figure 6.9a), on quantifie les différences à la référence associée, c'est-à-dire l'espace latent obtenu avec *original + scaling / rigide* (Figure 6.9b). Ces différences point-à-point sont symbolisées par des flèches dans la Figure 6.9c, puis la Figure 6.9d montre le résultat après la régression multi-échelle. On fait de même pour toutes les autres combinaisons possibles.

### 6.2.3.2 Résultats

La Figure 6.10 montre les résultats de la combinaison *original + scaling*. À noter que chaque espace latent est comparé à la référence associée au même type de normalisation de forme, il y a donc deux références (1 pour chaque ligne) utilisées dans cette figure. Le champ vectoriel de déformation *original* semble tourner autour du centre de l'espace latent, pour les deux normalisations de forme. Peu de changements sont observés pour la déformation *scaling*, même si la *rigide + scaling* présente aussi une rotation mais plus réduite.

On constate que les différences sont plus faibles quand la normalisation de forme et de déformation comporte un changement d'échelle.

Concernant la combinaison *original + gradient* affichée sur la Figure 6.11, les espaces pour la normalisation *rigide* présentent des changements substantiels qui semblent aller dans des directions opposées. *similitude / original* présente également une rotation et des changements se produisent pour *similarité + gradient* principalement dans une zone de faible densité (i.e. de faible opacité).

Les différences sont moins importantes pour les espaces *gradient* que *original* et donc la normalisation semble prédominer sur la non-normalisation mais l'analyse n'est pas aussi simple qu'avec la normalisation *scaling*.

## 6.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons étudié l'influence de la normalisation des descripteurs sur l'étude des interactions entre la forme et la déformation cardiaques en utilisant MML.

Nous avons évalué les différences entre deux stratégies de normalisation de forme (*rigide* et *similarité* avec un facteur d'échelle), à travers les principaux modes de variations de la population. Plusieurs mesures sur les maillages montrent que les variations sont principalement concentrées sur un mode pour *similarité* (premier mode

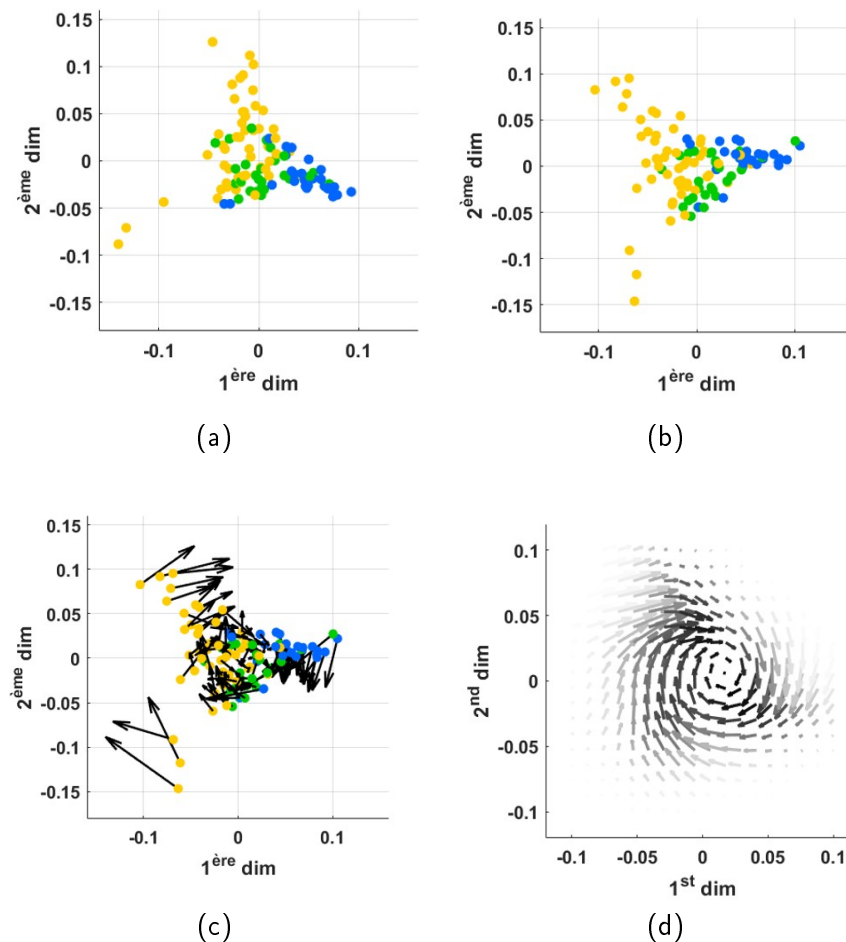


FIGURE 6.9 – Illustration du processus pour étudier l'influence du choix de normalisation de la déformation. (a) Espace latent pour les descripteurs *original/rigide*, (b) espace latent de référence associé (*original+scaling/rigide*), (c) différences point-à-point entre la référence et l'espace latent symbolisées par des flèches et (d) différences entre la référence et l'espace latent après la régression à noyaux évaluée sur une grille  $18 \times 18$  également distribuée entre -0.1 et 0.1. L'opacité des flèches traduit la densité autour de chaque échantillon.

pour le volume et la profondeur, second mode pour la longueur et la distance intra-valve), contrairement à *rigide* où des variations substantielles apparaissent conjointement sur plusieurs modes, sauf pour la distance intra-valve. Cette caractéristique est un atout pour l'étude de l'intra-variabilité de la population.

Ensuite, nous avons évalué l'influence de la normalisation sur la caractéristique de déformation. Les deux normalisations considérées (*scaling* et *gradient*) prédominent sur *original*. La rotation observée dans la représentation des différences pourrait correspondre au biais introduit par une paire inappropriée de normalisations de forme et de déformation. En effet, on peut s'attendre à ce que l'application d'une normalisation liée au volume sur une seule des caractéristiques puisse introduire un tel biais. Le descripteur *similarité* a plus d'affinité avec le descripteur de déformation normalisé (moins de changement dans le champ de déformation) comparé au *rigide*.

Comme nous concentrons notre travail sur l'étude des interactions entre la forme et la déformation cardiaques, nous souhaitons éviter les biais potentiels introduits

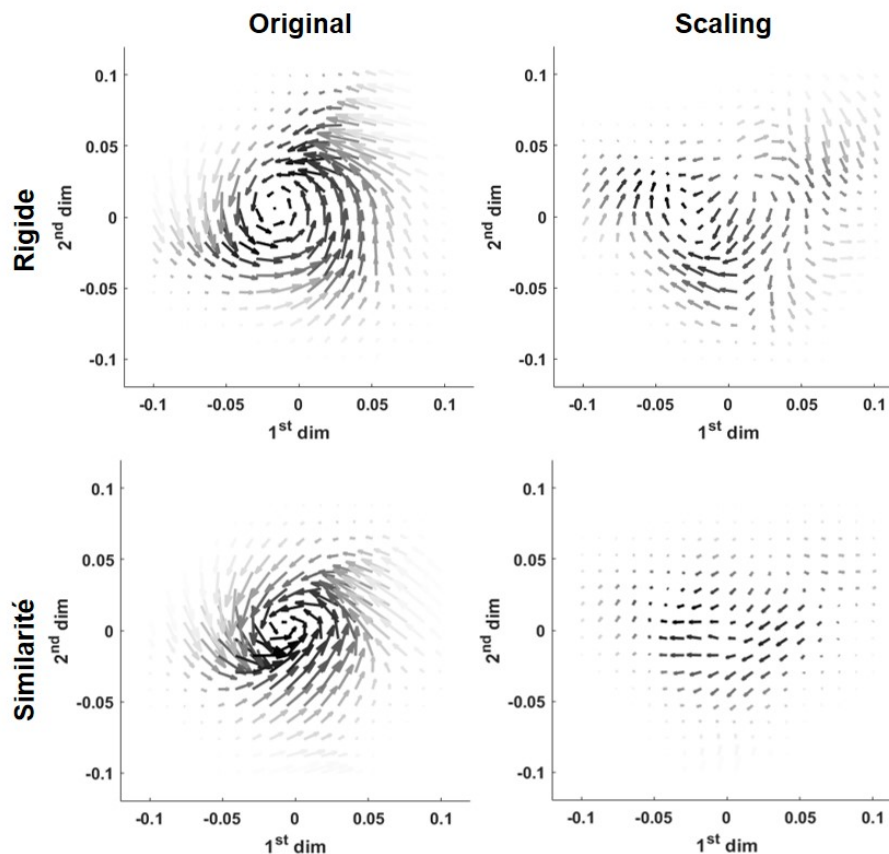


FIGURE 6.10 – Champ vectoriel codant les distances locales dans les espaces latents entre une référence *original/scaling* et les différentes combinaisons de descripteurs. L'opacité reflète la densité estimée en chaque point de la grille.

par la normalisation. Les expériences menées dans ce chapitre ont fourni un aperçu de l'influence de la normalisation de la forme en elle-même, et des choix des normalisations respectives de la forme et de la déformation. Elles ont révélé des différences entre les deux stratégies de normalisation pour la caractéristique de déformation.

Néanmoins, cette analyse est basée sur une regression 2D dans un espace latent comportant plus de dimensions. Certaines différences ont pu ne pas être suffisamment prises en compte. De plus, les résultats de nos méthodes restent difficiles à interpréter et seule une comparaison qualitative a pu être menée.

Le choix d'une stratégie d'analyse optimale dépend de l'application et des données associées. Dans notre cas d'application où nous étudions la variabilité d'une population, concentrer certaines caractéristiques anatomiques et fonctionnelles sur certains modes rend l'analyse des variations plus compréhensible et en ce sens une normalisation des descripteurs avec un changement d'échelle est préférable. Pour d'autres applications, telles que la classification, l'information de volume est un facteur discriminant important. Une normalisation sans changement d'échelle pour conserver cette information de volume sera donc plus appropriée dans ce cas.

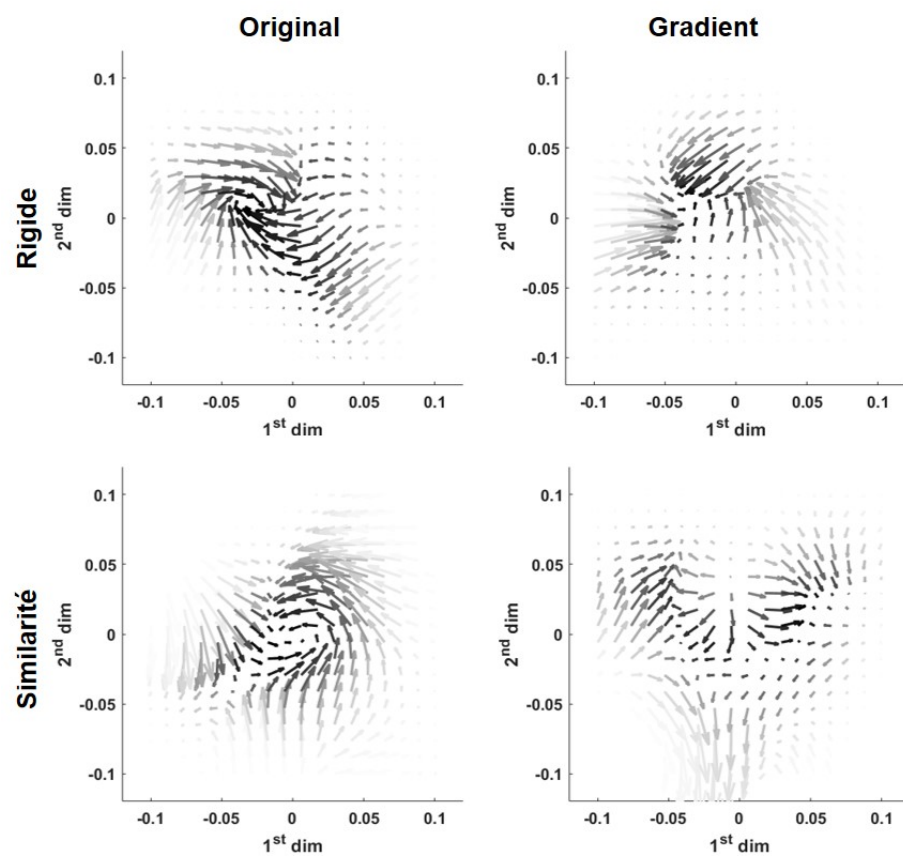


FIGURE 6.11 – Champ vectoriel codant les distances locales dans les espaces latents entre une référence *original/gradient* et les différentes combinaisons de descripteurs. L'opacité reflète la densité estimée en chaque point de la grille.

## Chapitre 7

# Conclusion

Ce dernier chapitre résume les principales contributions et conclusions tirées de l'analyse des résultats de ce manuscrit. Les perspectives pour la suite de ce travail sont ensuite présentées.

### 7.1 Contributions

Le cœur de notre travail a été de proposer une stratégie d'alignement d'apprentissage de variétés basée sur la méthode Multiple Manifold Learning (MML) pour caractériser le lien entre la forme et la déformation cardiaques. Cette stratégie optimise en même temps les représentations de dimension réduite des descripteurs et leur potentiel lien grâce à une matrice d'affinité d'inter-correspondance. Une façon de rendre parcimonieuse cette matrice a été proposée pour renforcer la cohérence du voisinage dans les espaces latents et contrôler l'influence des échantillons selon la force du lien entre les descripteurs de forme et déformation. Nous avons aussi introduit une démarche pour sélectionner les hyperparamètres de la méthode et étudiés leur influence grâce à un exemple synthétique. De plus, nous avons appliqué MML à des descripteurs partiellement liés alors que cette méthode avait uniquement été appliquée à des descripteurs évoluant sur la même variété où le lien est connu.

Nous avons proposé une évaluation approfondie de la pertinence de notre approche par rapport à l'état de l'art, notamment des méthodes qui considèrent les descripteurs indépendamment (pour évaluer le bénéfice de considérer le lien entre les deux dans l'apprentissage) ou qui fusionnent l'information dans un seul espace latent (pour comparer les deux façons principales de considérer les descripteurs conjointement); et d'autres stratégies d'alignement : linéaire avec PLS et l'alignement par paires. Nous avons montré la pertinence de notre approche à travers diverses expériences basées sur des observations cliniques (comparaison des modes de variations, cohérence du voisinage et quantification d'anomalies entre sous-groupes) pour la caractérisation de plusieurs pathologies du VD.

Nous avons également questionné les choix des normalisations des descripteurs de forme et de déformation. Ces choix ont une forte conséquence sur les représentations de faibles dimensions fournies par les méthodes d'apprentissage. Nous avons montré que dans notre cadre d'étude, une normalisation de volume (avec un changement d'échelle) permettait d'obtenir des modes de variations plus spécifiques, et identifié un possible biais introduit si un changement d'échelle est appliqué seulement sur un des descripteurs. Cela nous a permis de confirmer que la normalisation à adopter dépend de l'application visée : pour de la classification, l'information de volume est discriminante entre les sous-groupes et il est donc pertinent de la conserver, mais pour l'étude de la variabilité au sein d'une population, des modes de variations plus spécifiques intégrant une normalisation avec changement d'échelle semble plus appropriée.

## 7.2 Conclusion

Nous avons étudié dans ce manuscrit la fonction cardiaque au sens de deux traits pertinents d'un point de vue patho-physiologique : la forme et la déformation cardiaques. Ces descripteurs ont été exploités avec des représentations de hautes dimensions en vue de dépasser les indices utilisés en routine clinique. Nous avons exploité ces descripteurs avec des méthodes d'apprentissage de variétés tout en prenant en compte les interactions, mises en évidence structurellement ou pour certaines maladies. Nous avons également montré la valeur ajoutée de cette stratégie pour la caractérisation de plusieurs pathologies du ventricule droit.

## 7.3 Perspectives

### 7.3.1 Perspectives méthodologiques

Tout comme la normalisation des descripteurs, le choix du descripteur a une influence sur les espaces latents estimés et donc sur l'analyse qui en découle. Dans ce manuscrit, nous avons étudié un seul choix de descripteur pour la forme (distance point-à-point à la référence) et un pour la déformation (la déformation surfacique ou Area Strain (AS)). Les déformations circonférentielle ou longitudinale auraient pu être utilisées et présentent des différences par rapport à la déformation surfacique comme l'illustre la Figure 7.1 sur un sujet témoin.

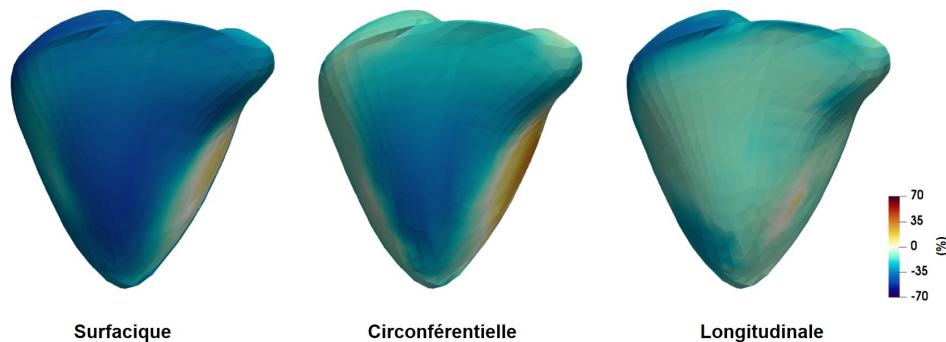


FIGURE 7.1 – Différences entre les motifs de déformation surfacique, longitudinale et circonférentielle pour un témoin sur la paroi libre du VD.

Une des perspectives serait donc d'étendre notre analyse à l'étude de l'influence du choix des descripteurs, ou de développer une stratégie dépassant le choix d'un descripteur pour prendre en compte un "concept" de "déformation", c'est-à-dire ne plus considérer des descripteurs arbitraires mais des traits physiologiques qui tirent parti des atouts et des incertitudes relatives à chacun des descripteurs. Cette notion est cruciale pour que l'analyse soit robuste à des définitions non standardisées et des approximations de calcul comme identifiées dans Duchateau et al. (2021). La quantification de l'incertitude introduite autour de ce choix de descripteur dans les espaces latents est une des stratégies pouvant aider à répondre à cette question.

Par ailleurs, nous avons fait le choix dans ce manuscrit de comparer des approches d'apprentissage de variétés. Implémenter des méthodes plus récentes comme les auto-encodeurs variationnels pour les comparer avec nos résultats est une prochaine étape de ce travail. Ils présentent comme principal avantage d'avoir une reconstruction intrinsèque à la méthode, contrairement aux méthodes d'apprentissage

de variétés non-linéaires. Des extensions comme les auto-encodeurs variationnels multi-canaux (Antelmi et al., 2019) permettent de considérer plusieurs descripteurs. Néanmoins, il faudra étudier comment comparer les deux types d’approches : l’apprentissage de variétés qui s’applique aux descripteurs et les VAE dont le formalisme actuel est principalement adapté à des images 2D. D’autres enjeux liés à l’application des auto-encodeurs variationnels concernent le volume de données nécessaire pour leur entraînement et une meilleure exploitation des distances dans l’espace latent (un des atouts de l’apprentissage de variétés).

### 7.3.2 Perspectives applicatives

Afin de comparer les différentes méthodes entre elles, nous nous sommes principalement basés sur des observations cliniques faites pour les pathologies du VD étudiées. Ces analyses nous ont permis d’obtenir des espaces latents les plus cohérents possibles. Néanmoins, l’utilité applicative de ces espaces latents est moindre. L’expérience de quantification d’anomalies sur la population CIA, ToF et témoins nous a permis de confirmer les observations faites sur les formes et motifs de déformation moyens, mais n’apporte pas de nouvelles informations directement transférables en clinique. L’adaptation de notre approche afin de la rendre plus quantitative et pronostique permettrait d’adresser des challenges cliniques telles que la quantification de risques et l’évolution temporelle des patients (avant/après intervention pour les patients CIA, ou dans le cadre d’un suivi longitudinal pour les patients HP (Moceri, 2018)). Cela permettrait de comparer plus précisément les différents descripteurs et les normalisations associées dans le but final d’orienter les cliniciens sur le choix le plus approprié pour leurs analyses.





# Bibliographie

- Addetia, K, F Maffessanti, M Yamat, L Weinert, A Narang et al. (2016). « Three-dimensional echocardiography-based analysis of right ventricular shape in pulmonary arterial hypertension ». In : *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 17, p. 564-575.
- Addetia, K, D Muraru, L. P. Badano et R. M. Lang (2019). « New Directions in Right Ventricular Assessment Using 3-Dimensional Echocardiography ». In : *JAMA Cardiology* 4.9, p. 936-944.
- Ambale-Venkatesh, B., K. Yoneyama, R. K. Sharma, Y. Ohyama, C. O. Wu et al. (2017). « Left ventricular shape predicts different types of cardiovascular events in the general population ». In : *Heart* 103.7, p. 499-507.
- Amzulescu, M. S. et al. (2019). « Myocardial strain imaging : review of general principles, validation, and sources of discrepancies ». In : *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 20.6, p. 605-619.
- Anavekar, N. S. et J. K. Oh (2009). « Doppler echocardiography : A contemporary review ». In : *Journal of Cardiology* 54.3, p. 347-358.
- Antelmi, L, N Ayache, P Robert et M Lorenzi (2019). « Sparse Multi-Channel Variational Autoencoder for the Joint Analysis of Heterogeneous Data ». In : *Proceedings of Machine Learning Research* 97, p. 302-311.
- Attar, R, M Pereanez, C Bowles, S. K. Piechnik, S. Neubauer et al. (2019). « 3D Cardiac Shape Prediction with Deep Neural Networks : Simultaneous Use of Images and Patient Metadata ». In : *arXiv*. eprint : 1907.01913.
- Aubry, M, U Schlickewei et D Cremers (2011). « The wave kernel signature : A quantum mechanical approach to shape analysis ». In : *IEEE International Conference on Computer Vision workshops (ICCV workshops)*, p. 1626-1633.
- Bai, W., W. Shi, A. de Marvao, T. J. W. Dawes, D. P. O'Regan et al. (2015). « A biventricular cardiac atlas built from 1000+ high resolution MR images of healthy subjects and an analysis of shape and motion ». In : *Medical Image Analysis* 26.1, p. 133-145.
- Bakos, A. C. P. (1950). « The Question of the Function of the Right Ventricular Myocardium : An Experimental Study ». In : *Circulation*.
- Baumgartner, C. F., C Kolbitsch, J. R. McClelland, D Rueckert et A. P. King (2013). « Groupwise simultaneous manifold alignment for high-resolution dynamic MR imaging of respiratory motion ». In : *Information Processing in Medical Imaging* 23.232-243.
- Baumgartner, C. F., C Kolbitsch, J. R. McClelland, D Rueckert et A. P. King (2017). « Autoadaptive motion modelling for MR-based respiratory motion estimation ». In : *Medical Image Analysis* 35, p. 83-100.
- Baumgartner, C. F. et al. (2015). « Self-Aligning Manifolds for Matching Disparate Medical Image Datasets ». In : p. 363-374.
- Belkin, M. et P. Niyogi (2003). « Laplacian eigenmaps for dimensionality reduction and data representation ». In : *Neural computation* 15, p. 1373-96.

- Bengio, Y et al. (2004). « Out-of-sample Extensions for LLE, Isomap, MDS, Eigenmaps, and Spectral Clustering ». In : *Advances in neural information processing systems*, p. 177-84.
- Benkarim, O et al. (2020). « A novel approach to multiple anatomical shape analysis : Application to fetal ventriculomegaly ». In : *Medical Image Analysis* 64, p. 101750.
- Bernardino, G, A Hodzic, H Langet, D Legallois, M De Craene et al. (2021). « Volumetric parcellation of the cardiac right ventricle for regional geometric and functional assessment ». In : *Medical Image Analysis* 71, p. 102044.
- Bijnens, B., M. Cikes, C. Butakoff, M. Sitges et F. Crispi (2012). « Myocardial motion and deformation : What does it tell us and how does it relate to function ? » In : *Fetal Diagnosis and Therapy* 32, p. 5-16.
- Chartsias, A, T Joyce, G Papanastasiou, S Semple, M Williams et al. (2019). « Disentangled representation learning in cardiac image analysis ». In : *Medical Image Analysis* 58, p. 101535.
- Chen, C, C Biffi, G Tarroni, S Petersen, W Bai et al. (2019). « Learning Shape Priors for Robust Cardiac MR Segmentation from Multi-view Images ». In : *arXiv*. eprint : 1907.09983.
- Cikes, M, S Sanchez-Martinez, B Claggett, N Duchateau, G Piella et al. (2019). « Machine learning-based phenogrouping in heart failure to identify responders to cardiac resynchronization therapy ». In : *European Journal of Heart Failure* 21.1, p. 74-85.
- Cikes, M. et S. D. Solomon (2016). « Beyond ejection fraction : an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure ». In : *European Heart Journal* 37.21, p. 1642-1650.
- Clough, J. R., I Oksuz, E Puyol-Anton, B Ruijsink, A. P. King et al. (2019a). « Global and Local Interpretability for Cardiac MRI Classification ». In : *arXiv*. eprint : 1906.06188.
- Clough, J. R. et al. (2019b). « Weighted Manifold Alignment using Wave Kernel Signatures for Aligning Medical Image Datasets ». In : *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 42, p. 988-997.
- Coifman, R. R. et M. J. Hirn (2014). « Diffusion maps for changing data ». In : *Applied Computational Harmonic Analysis* 36, p. 79-107.
- Coifman, R. R. et S. Lafon (2006). « Diffusion maps ». In : *Applied and computational harmonic analysis* 21, p. 5-30.
- D'hooge, J., A. Heimdal, F. Jamal, T. Kukulski, B. Bijnens et al. (2000). « Regional Strain and Strain Rate Measurements by Cardiac Ultrasound : Principles, Implementation and Limitations ». In : *European Journal of Echocardiography* 1.3, p. 154-170.
- Dragulescu, A, L Grosse-Wortmann, A Redington, M. K. Friedberg et L Mertens (2013). « Differential effect of right ventricular dilatation on myocardial deformation in patients with atrial septal defects and patients after tetralogy of Fallot repair ». In : *International Journal of Cardiology* 168, p. 803-810.
- Duan, J, G Bello, J Schlemper, W Bai, T. J. W. Dawes et al. (2019). « Automatic 3D Bi-Ventricular Segmentation of Cardiac Images by a Shape-Refined Multi-Task Deep Learning Approach ». In : *IEEE Transactions on Medical Imaging* 38.9, p. 2151-2164.
- Duchateau, N, M de Craene, G Piella et A Frangi (2012). « Constrained manifold learning for the characterization of pathological deviations from normality ». In : *Medical Image Analysis* 16.8, p. 1532-1549.
- Duchateau, N, M De Craene, P Allain, E Saloux et M Sermesant (2016). « Infarct localization from myocardial deformation : Prediction and uncertainty quantification

- by regression from a low-dimensional space ». In : *IEEE Transactions on Medical Imaging* 35.10, p. 2340-2352.
- Duchateau, N, M De Craene, G Piella, E Silva, A Doltra et al. (2011). « A spatiotemporal statistical atlas of motion for the quantification of abnormal myocardial tissue velocities ». In : *Medical Image Analysis* 15.3, p. 316-328.
- Duchateau, N, M De Craene, M Sitges et V Caselles (2013). « Adaptation of Multiscale Function Extension to Inexact Matching : Application to the Mapping of Individuals to a Learnt Manifold ». In : t. 8085, p. 578-86.
- Duchateau, N, P Mocerri et M Sermesant (2021). « Direction-Dependent Decomposition of Three-Dimensional Right Ventricular Motion : Beware of Approximations ». In : *Journal of American Society of Echocardiography* 34.2, p. 201-203.
- Duchateau, N., F. Loncaric, M. Sitges et B. Bijnens (2020). « Three-dimensional assessment of cardiac motion and deformation ». In : *3D echocardiography, 3rd edition*.
- Durrleman, S, X Pennec, A Trouvé et N Ayache (2009). « Statistical models of sets of curves and surfaces based on currents. ». In : *Medical Image Analysis* 13.5, p. 793-808.
- Fonseca, C. G., M Backhaus, D. A. Bluemke, R. D. Britten, J Do Chung et al. (2011). « The Cardiac Atlas Project—an imaging database for computational modeling and statistical atlases of the heart ». In : *Bioinformatics* 27.16, p. 2288-2295.
- Garbi, M, T Edvardsen, J Bax, S. E. Petersen, T McDonagh et al. (2016). « EACVI appropriateness criteria for the use of cardiovascular imaging in heart failure derived from European National Imaging Societies voting ». In : *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 17.7, p. 711-721.
- Gilbert, K, W Bai, C Mauger, P Medrano-Gracia, A Suinesiaputra et al. (2019). « Independent Left Ventricular Morphometric Atlases Show Consistent Relationships with Cardiovascular Risk Factors : A UK Biobank Study ». In : *Scientific reports* 9.1130, p. 1-9.
- Gilbert, K., C. Mauger, A. A. Young et A. Suinesiaputra (2020). « Artificial Intelligence in Cardiac Imaging With Statistical Atlases of Cardiac Anatomy ». In : *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 7.
- Gorter, T. M. et al. (2018). « Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction : mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology ». In : *European Journal of Heart Failure* 20.1, p. 16-37.
- Gower, J. (1975). « Generalized Procrustes analysis ». In : *Psychometrika* 40, p. 33-51.
- Guazzi, M. et al. (2013). « Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure : an index of right ventricular contractile function and prognosis ». In : *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 305.9, p. 1373-1381.
- Guigui, N, S Jia, M Sermesant et X Pennec (2019). « Symmetric Algorithmic Components for Shape Analysis with Diffeomorphisms ». In : *Proc. GSI, LNCS* 11712, p. 759-68.
- Guigui, N. et X. Pennec (2021). « Numerical Accuracy of Ladder Schemes for Parallel Transport on Manifolds ». In : *Foundations of Computational Mathematics*.
- Ham, J, D. Lee, L. Saul et al. (2005). « Semisupervised alignment of manifolds ». In : *International Workshop on Artificial Intelligence and Statistics*, p. 120-127.
- Higgins, I. et al. (2016). « beta-vaе : Learning basic visual concepts with a constrained variational framework ». In : *OpenReview*.
- Hoogendoorn, C., N. Duchateau, D. Sánchez-Quintana, T. Whitmarsh, F. M. Sukno et al. (2013). « A high-resolution atlas and statistical model of the human heart from multislice CT ». In : *IEEE Transactions on Medical Imaging* 32.1, p. 28-44.

- Jia, S, N Duchateau, P Mocerri, M Sermesant et X Pennec (2018). « Parallel Transport of Surface Deformations from Pole Ladder to Symmetrical Extension ». In : *Shape in Medical Imaging. ShapeMI*. T. 11167, p. 116-124.
- Kilner, P. J. et al. (2010). « Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology ». In : *European Heart Journal* 31.7, p. 794-805.
- Kind, T, G.-J. Mauritz, J. Marcus et al. (2010). « Right ventricular ejection fraction is better reflected by transverse rather than longitudinal wall motion in pulmonary hypertension ». In : *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 12, p. 35.
- Konstam, M. A., D. G. Kramer, A. R. Patel, M. S. Maron et J. E. Udelson (2011). « Left Ventricular Remodeling in Heart Failure : Current Concepts in Clinical Significance and Assessment ». In : *JACC : Cardiovascular Imaging* 4.1, p. 98-108.
- Kuhn, H. W. (1955). « The Hungarian method for the assignment problem ». In : *Naval Research Logistics* 2.1-2, p. 83-97.
- Lawrence, N. D. et A. J. Moore (2007). « Hierarchical Gaussian process latent variable models ». In : p. 481-488.
- Lee, C. S., A Elgammal et M Torki (2016). « Learning representations from multiple manifolds ». In : *Pattern Recognition* 50, p. 74-87.
- Li, Y., M. Yang et Z. Zhang (2018). « A survey of multi-view representation learning ». In : *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering* 31, p. 1863-1883.
- Lin, Y.-Y., T.-L. Liu et C.-S. Fuh (2011). « Multiple Kernel Learning for Dimensionality Reduction ». In : *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 33, p. 1147-1160.
- Lorenzi, M et X Pennec (2014). « Efficient Parallel Transport of Deformations in Time Series of Images : From Schild to Pole Ladder ». In : *Journal of Mathematical Imaging and Vision* 50, p. 5-17.
- Luo, G, S Dong, K Wang, W Zuo, S Cao et al. (2018). « Multi-Views Fusion CNN for Left Ventricular Volumes Estimation on Cardiac MR Images ». In : *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 65.9, p. 1924-1934.
- Maaten, L Van der et G Hinton (2008). « Visualizing data using t-SNE. ». In : *Journal of machine learning research* 9.11.
- Mansi, T., I. Voigt, B. Leonardi, X. Pennec, S. Durrleman et al. (2011). « A statistical model for quantification and prediction of cardiac remodelling : application to tetralogy of Fallot ». In : *IEEE Transactions on Medical Imaging* 30.9, p. 1605-1616.
- Marciniak, M, A Gilbert, F Loncaric, J. F. Fernandes, B Bijmens et al. (2021). « Septal curvature as a robust and reproducible marker for basal septal hypertrophy ». In : *Journal of hypertension* 1421.
- Marin, T, M Kalayeh, P. Pretorius, M Wernick, Y Yang et al. (2011). « Numerical observer for cardiac motion assessment using machine Learning ». In : t. 7966, p. 15.
- Maron, B. J. et A. Pelliccia (2006). « The heart of trained athletes : cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death ». In : *Circulation* 114.15, p. 1633-1644.
- Mauger, C, K Gilbert, A. M. Lee, M. M. Sanghvi, N Aung et al. (2019). « Right ventricular shape and function : cardiovascular magnetic resonance reference morphology and biventricular risk factor morphometrics in UK Biobank ». In : *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 21.1, p. 1-13.
- McInnes, L, J Healy et J Melville (2018). « Umap : Uniform manifold approximation and projection for dimension reduction ». In : *arXiv. eprint* : 1802.03426.

- McLeod, K, K Tondel, L Calvet, M Sermesant et X Pennec (2018). « Cardiac Motion Evolution Model for Analysis of Functional Changes Using Tensor Decomposition and Cross-Sectional Data ». In : *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 65.12, p. 2769-2780.
- McLeod, K., T. Mansi, M. Sermesant, G. Pongiglione et X. Pennec (2013). « Statistical Shape Analysis of Surfaces in Medical Images Applied to the Tetralogy of Fallot Heart ». In : *Modeling in Computational Biology and Biomedicine*, p. 165-191.
- Medrano-Gracia, P., B. R. Cowan, B. Ambale-Venkatesh, D. A. Bluemke, J. Eng et al. (2014). « Left ventricular shape variation in asymptomatic populations : the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis ». In : *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 16.1, p. 56.
- Moceri, P et al. (2018). « Three-dimensional right-ventricular regional deformation and survival in pulmonary hypertension ». In : *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 19, p. 450-458.
- Moceri, P et al. (2020). « Three-dimensional right ventricular shape and strain in congenital heart disease patients with right ventricular chronic volume loading ». In : *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*.
- Moceri, P. (2018). « Du cœur droit normal au pathologique : analyse de la forme et de la fonction dans différentes conditions de charge à l'aide de l'imagerie médicale et de la modélisation ». Thèse de doct. Université Côte d'Azur.
- Molléro, R et al. (2018). « Multifidelity-CMA : a multifidelity approach for efficient personalisation of 3D cardiac electromechanical models ». In : *Biomechanics Model Mechanobiology* 17, p. 285-300.
- Nadler, B, S Lafon, R Coifman et al. (2008). « Diffusion Maps - a probabilistic interpretation for spectral embedding and clustering algorithms ». In : *Principal Manifolds for Data Visualization and Dimension Reduction*, p. 238-260.
- Naeije, R. et R. Badagliacca (2017). « The overloaded right heart and ventricular interdependence ». In : *Cardiovascular research* 113.12, p. 1474-1485.
- Niethammer, M et F Vialard (2013). « Riemannian metrics for statistics on shapes : Parallel transport and scale invariance ». In : *Proceedings Mathematical foundations of Computation Anatomy (MFCA), MICCAI workshop*.
- Oktaç, O, E Ferrante, K Kamnitsas, M Heinrich, W Bai et al. (2017). « Anatomically Constrained Neural Networks (ACNNs) : Application to Cardiac Image Enhancement and Segmentation ». In : *IEEE Transactions on Medical Imaging* 37.2, p. 384-395.
- Pati, A et A Lerch (2021). « Attribute-based regularization of latent spaces for variational auto-encoders ». In : *Neural Computing and Applications* 33.9, p. 4429-4444.
- Perperidis, D, R. H. Mohiaddin et D Rueckert (2005). « Spatio-temporal free-form registration of cardiac MR image sequences ». In : *Medical Image Analysis* 9.5, p. 441-456.
- Peyrat, J.-M., H Delingette, M Sermesant, C Xu et N Ayache (2010). « Registration of 4D cardiac CT sequences under trajectory constraints with multichannel diffeomorphic demons ». In : *IEEE Transactions on Medical Imaging* 29.7, p. 1351-1368.
- Peyrat, J.-M., M Sermesant, X Pennec, H Delingette, C Xu et al. (2007). « A computational framework for the statistical analysis of cardiac diffusion tensors : application to a small database of canine hearts ». In : *IEEE Transactions on Medical Imaging* 26.11, p. 1500-1514.
- Ponikowski, P. et al. (2016). « 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology

- (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC ». In : *European Heart Journal* 37.27, p. 2129-2200.
- Puyol-Anton, E, B Ruijsink, B Gerber, M. S. Amzulescu, H Langet et al. (2019). « Regional Multi-View Learning for Cardiac Motion Analysis : Application to Identification of Dilated Cardiomyopathy Patients ». In : *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 66.4, p. 956-966.
- Puyol-Antón, E, M Sinclair, B Gerber et al. (2017). « A multimodal spatiotemporal cardiac motion atlas from MR and ultrasound data ». In : *Medical Image Analysis* 40, p. 96-110.
- Raisi-Estabragh, Z, N. C. Harvey, S Neubauer et S. E. Petersen (2021). « Cardiovascular magnetic resonance imaging in the UK Biobank : a major international health research resource ». In : *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 22.3, p. 251-258.
- Rochais, F, G. K Robert et S Zaffran (2019). « Développement et régénération cardiaque ». In : *Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux*, p. 3-12.
- Sanchez-Martinez, S, N Duchateau, T Erdei, G Kunszt, S Aakhus et al. (2018). « Machine Learning Analysis of Left Ventricular Function to Characterize Heart Failure With Preserved Ejection Fraction ». In : *Circulation : cardiovascular imaging* 11.4.
- Sanz, J, D Sánchez-Quintana, E Bossone, H. J. Bogaard et R Naeije (2019). « Anatomy, function, and dysfunction of the right ventricle ». In : *Journal of the American College of Cardiology* 73, p. 1463-1482.
- Sato, T. et al. (2012). « Validation Study on the Accuracy of Echocardiographic Measurements of Right Ventricular Systolic Function in Pulmonary Hypertension ». In : *Journal of the American Society of Echocardiography* 25.3, p. 280-286.
- Scholte, A. J. H. A., G Nucifora, V Delgado, R Djaberi, M. J. Boogers et al. (2011). « Subclinical left ventricular dysfunction and coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes ». In : *European Journal of Echocardiography* 12.2, p. 148-155.
- Suinesiaputra, A, P Medrano-Gracia, B. R. Cowan et A. A. Young (2015). « Big heart data : advancing health informatics through data sharing in cardiovascular imaging ». In : *IEEE Journal of Biomedical Health Informatics* 19.4, p. 1283-1290.
- Szabó, G, P Soós, S Bährle, T Radovits, E Weigang et al. (2006). « Adaptation of the Right Ventricle to an Increased Afterload in the Chronically Volume Overloaded Heart ». In : *The Annals of thoracic surgery* 82.3, p. 989-995.
- Tabassian, M., I. Sunderji, T. Erdei, S. Sanchez-Martinez, A. Degiovanni et al. (2018). « Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction : Machine Learning of Spatiotemporal Variations in Left Ventricular Deformation ». In : *Journal of the American Society of Echocardiography : Official Publication of the American Society of Echocardiography* 31.12, p. 1272-12849.
- Tenenbaum, J. B., V Silva et J. C. Langford (2000). « A Global Geometric Framework for Nonlinear Dimensionality Reduction ». In : *Science* 290, p. 2319-2323.
- Tobon-Gomez, C., M. De Craene, K. McLeod, L. Tautz, W. Shi et al. (2013). « Benchmarking framework for myocardial tracking and deformation algorithms : an open access database ». In : *Medical Image Analysis* 17.6, p. 632-648.
- Turk, M et A Pentland (1991). « Eigenfaces for Recognition ». In : *MIT Press Journals*.
- Valencia-Aguirre, J, A Álvarez Meza, G Daza-Santacoloma, C Acosta-Medina et C. G. Castellanos-Domínguez (2011). « Multiple manifold learning by nonlinear dimensionality reduction ». In : p. 206-213.



- Verma, A., A. Meris, H. Skali, J. K. Ghali, J. M. O. Arnold et al. (2008). « Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction : the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study ». In : *JACC : Cardiovascular Imaging* 1.5, p. 582-591.
- Voelkel, N. F. et al. (2006). « Right ventricular function and failure : report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure ». In : *Circulation* 114.17, p. 1883-1891.
- Voigt, J.-U., G Pedrizzetti, P Lysyansky, T. H. Marwick, H Houle et al. (2015). « Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography : consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging ». In : *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 16.1, p. 1-11.
- Voigt, J.-U. et M. Cvijic (2019). « 2- and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease ». In : *JACC : Cardiovascular Imaging* 12.9, p. 1849-1863.
- Xu, C., L. Xu, Z. Gao, S. Zhao, H. Zhang et al. (2018). « Direct delineation of myocardial infarction without contrast agents using a joint motion feature learning architecture ». In : *Medical Image Analysis* 50, p. 82-94.
- Yan, S, D Xu, B Zhang, H.-j. Zhang, Q Yang et al. (2006). « Graph Embedding and Extensions : A General Framework for Dimensionality Reduction ». In : *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 29.1, p. 40-51.
- Younes, L (2019). *Shapes and Diffeomorphisms*. T. 171. Applied Mathematical Sciences.
- Zhang, X, B. R. Cowan, D. A. Bluemke, J. P Finn, C. G. Fonseca et al. (2014). « Atlas-based quantification of cardiac remodeling due to myocardial infarction ». In : *PLoS One* 9.10, e110243.
- Zhang, X, P Medrano-Gracia, B Ambale-Venkatesh, D. A. Bluemke, B. R. Cowan et al. (2017). « Orthogonal decomposition of left ventricular remodeling in myocardial infarction ». In : *GigaScience* 6.3, p. 1-15.
- Zotti, C, Z Luo, A Lalande et P.-M. Jodoin (2019). « Convolutional Neural Network With Shape Prior Applied to Cardiac MRI Segmentation ». In : *IEEE Journal of Biomedical Health Informatics* 23.3, p. 1119-1128.



## FOLIO ADMINISTRATIF

### THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON OPEREE AU SEIN DE L'INSA LYON

NOM : Di Folco  
(avec précision du nom de jeune fille, le cas échéant)

DATE de SOUTENANCE : 10/11/2021

Prénoms : Maxime, Serge, Philippe

TITRE : Apprentissage statistique des interactions entre forme et déformation cardiaques

NATURE : Doctorat

Numéro d'ordre : 2021LYSE076

Ecole doctorale : Électronique, Électrotechnique, Automatique

Spécialité : Traitement du Signal et de l'Image

**RESUME** : En routine clinique, les méthodes d'imagerie permettent d'extraire des descripteurs ou indices caractérisant la fonction cardiaque et d'établir un diagnostic. Dans le cas de l'insuffisance cardiaque, un remodelage cardiaque se produit très souvent. Plusieurs aspects de la morphologie et la fonction sont affectés lors de ce phénomène, notamment des anomalies de forme et de déformation peuvent apparaître. De plus, des interactions entre ces deux aspects ont été mises en évidence structurellement ou reliées à certaines pathologies cardiaques. Ces interactions peuvent être difficilement analysées par de simples indices scalaires qui décrivent généralement un comportement global. L'imagerie médicale est en mesure de fournir des représentations de hautes-dimensions de ces descripteurs, c'est-à-dire une information régionale/locale et à plusieurs instants du cycle cardiaque ; elles sont cependant non exploitées en routine clinique par manque de temps, de consensus et de la difficulté de leur analyse. Dans ce manuscrit, nous explorons des approches de caractérisation plus fine du lien partiellement connu entre la forme et la déformation cardiaques via des représentations hautes dimensions de ces deux aspects.

Des méthodes d'anatomie computationnelle ou d'apprentissage de variétés permettent d'exploiter ces représentations hautes-dimensions individuelles et généraliser l'analyse à une population. Néanmoins, ces méthodes ne considèrent généralement qu'un aspect de la fonction cardiaque à la fois alors que plusieurs interagissent. Les méthodes intégrant plusieurs descripteurs ne prennent habituellement pas explicitement en compte le lien possible entre eux.

Ce travail comporte trois principales contributions. Premièrement, nous proposons une stratégie pour caractériser les interactions entre la forme et la déformation cardiaques évaluées par des descripteurs hautes dimensions et démontrons sa pertinence pour plusieurs pathologies du ventricule droit. Cette stratégie est basée sur une méthode d'apprentissage non-linéaire (alignement de variétés multiples) et utilisée ici pour caractériser un lien partiellement connu alors qu'elle a été jusqu'à présent appliquée à des descripteurs évoluant dans la même variété, et pour lesquels le lien existe naturellement. Deuxièmement, nous avons évalué le bénéfice de prendre en compte le lien entre les descripteurs en étudiant les différences avec une approche qui considère chaque descripteur individuellement et d'autres approches prenant en compte plusieurs descripteurs. Pour finir, l'étude de l'influence des descripteurs de forme/déformation et de stratégies de normalisation sur notre approche a mis en valeur un possible biais introduit par les choix faits et montré que le choix approprié dépend de l'application visée.

Cette thèse montre la pertinence d'utiliser l'alignement de variétés pour considérer le lien partiellement connu entre forme et déformation cardiaques en l'illustrant dans l'étude comparée de plusieurs pathologies du ventricule droit. Ces analyses ouvrent la porte à l'exploitation de ces espaces cohérents pour des challenges plus applicatifs comme la quantification de risques.

**MOTS-CLÉS** : imagerie cardiaque, apprentissage de variétés, réduction de dimensions, forme cardiaque, déformation myocardique

Laboratoire (s) de recherche : CREATIS

Directeur de thèse: Patrick Clarysse

Président de jury :

Composition du jury : Maxime Sermesant (Rapporteur), Christian Desrosiers (Rapporteur), Carole Lartizien (Examinatrice), Pamela Mocerri (Examinatrice), Nicolas Thome (Examinateur), Alain Lalande (Examinateur), Patrick Clarysse (Directeur de thèse), Nicolas Duchateau (Examinateur (co-encadrant))