THÈSE

préparée à

L'INRIA Sophia Antipolis

et présentée à

L'UNIVERSITÉ de PARIS XI

pour obtenir le grade de

DOCTEUR

Spécialité

Informatique

par

Sylvain PRIMA

Sujet de la thèse :

Étude de la symétrie bilatérale en imagerie cérébrale volumique

Soutenue le 7 mars 2001 devant un jury composé de :

M.	**Angel**	**OSORIO**	Président
M.	**Christian**	**BARILLOT**	Rapporteurs
M.	**Dirk**	**VANDERMEULEN**	
M.	**Nicholas**	**AYACHE**	Directeur
MM.	**Neil**	**ROBERTS**	Examinateurs
	Jean-Philippe	**THIRION**	

Résumé

Le cerveau humain est une structure anatomique à symétrie bilatérale : il existe un plan, appelé *plan médian sagittal*, par rapport auquel il est (approximativement) symétrique. Certaines structures ou aires cérébrales sont pourtant systématiquement asymétriques. L'étude de ces asymétries et de leurs anomalies est d'un intérêt majeur pour la compréhension de certaines pathologies comme la schizophrénie. Dans cette thèse, nous présentons une méthode permettant de quantifier ces déviations locales par rapport à une symétrie bilatérale parfaite et d'en effectuer une analyse statistique dans des populations de sujets.

En raison du positionnement arbitraire de la tête dans l'appareil d'acquisition, le plan médian sagittal est rarement situé au centre des images médicales tridimensionnelles anatomiques (IRM, scanner) ou fonctionnelles (TESP, TEP). Nous proposons une définition objective de ce plan, fondée sur un critère mathématique robuste de type moindres carrés tamisés. Ensuite, après calcul et réalignement du plan médian sagittal, nous montrons comment obtenir en chaque point de l'image un vecteur caractéristique de l'asymétrie de la structure anatomique sous-jacente. Ce *champ d'asymétrie* est obtenu au moyen d'un outil de recalage non-rigide, qui est également utilisé pour fusionner dans un référentiel géométrique commun les champs calculés sur une population d'individus. Des techniques statistiques classiques (de type test de Hotteling) permettent alors d'étudier l'asymétrie d'une population ou de comparer l'asymétrie entre deux populations. Un problème spécifique aux IRM est celui des variations lentes des intensités de l'image, induites par les interactions du sujet avec le champ magnétique, et qui ne reflétent pas les propriétés physiques des tissus sous-jacents. La structure géométrique de ce *champ de biais* est elle-même asymétrique, et perturbe substantiellement le calcul de l'asymétrie anatomique. Nous proposons différents algorithmes pour corriger ce biais, fondés sur des modélisations mathématiques du processus d'acquisition de l'image.

Table des matières

Chapitre 1

Introduction

Dans cette introduction, nous illustrons le concept de symétrie à travers des exemples empruntés pour la plupart à la physique (section 1.1). La symétrie est une des propriétés fondamentales du monde vivant, que l'on retrouve en particulier chez la grande majorité des animaux ; les déviations par rapport à une symétrie parfaite sont pourtant nombreuses, comme expliqué dans la section 1.2. Anatomiquement, le cerveau humain présente une symétrie bilatérale globale. Cependant, ses deux hémisphères remplissent des fonctions différentes, et certaines asymétries structurelles sont bien connues (section 1.3). Les motivations du travail et le plan du manuscrit sont fournis dans la section 1.4.

1.1 Le concept de symétrie

Un des propres de l'Homme est d'observer le monde qui l'entoure et de chercher à en appréhender les ressorts cachés. Si la plupart des phénomènes naturels, qui paraissent souvent irréguliers et désordonnés (montagnes, nuages, rivières, tempêtes,...), ont longtemps semblé inaccessibles à son entendement, il s'est en revanche très tôt intéressé à ceux qui, par leur forme géométrique régulière (animaux, végétaux, minéraux,...) ou leur périodicité temporelle (marées, saisons, succession des phases de la lune,...), frappent singulièrement le regard et, apparaissant comme les manifestations d'un ordre sous-jacent, laissent à penser que la nature est intelligible.

1.1.1 Des Grecs...

Telle était déjà la croyance des Grecs de l'Antiquité, qui formalisèrent le concept de symétrie (*sun*, avec, et *metron*, mesure) pour décrire tout ce qui, dans leur environnement naturel ou dans les figures géométriques abstraites de leur invention, affichait une “juste proportion”, en apparaissant comme harmonieux, ordonné et équilibré. La symétrie d'un objet se définit alors comme son invariance relativement à des transformations de l'espace, notamment isométriques, telles que les translations, les rotations ou les réflexions par rapport à un point, un axe ou un plan ; plus les transformations laissant l'objet inchangé sont nombreuses, plus celui-ci est dit symétrique. De façon plus restreinte, dans le langage commun, la symétrie désigne la “correspondance exacte en forme, taille et position de parties opposées” (*confer* le Petit Robert), comme celle entre une personne et son image dans un miroir, et privilégie donc les opérations de réflexion, appelées usuellement... “symétries”.

En établissant un pont entre les nombres et la nature, Pythagore et ses disciples affirment aussi que le monde physique, reflétant la perfection divine, est nécessairement d'essence mathématique. Ils sont les précurseurs de tous ceux qui, à leur suite, ont inscrit la symétrie au centre de leurs raisonnements scientifiques, à commencer par les philosophes qui tentent de découvrir la structure sous-jacente du cosmos (du grec *kosmos*, ordre) ou celle de la matière.

Les théories cosmologiques dominantes de la Grèce antique accordent un statut privilégié à la Terre, située au centre d'un emboîtement de sept sphères animées de mouvements circulaires uniformes, et sur lesquelles sont fixées la Lune, le Soleil, et les cinq planètes connues à l'époque ; une dernière sphère immobile, portant les étoiles, englobe l'ensemble de l'Univers, qui est clos et fini. Plus tard, pour faire concorder plus précisement ce modèle, imaginé par Aristote, avec les observations astronomiques, Ptolémée proposera l'idée que chacun des sept astres principaux parcourt à vitesse constante un cercle (l'épicycle) dont le centre est fixé sur l'une des sphères concentriques. À ce monde céleste, parfait et immuable, dans lequel les astres sont mûs par l'intelligence divine, Aristote oppose le monde sublunaire, soumis à des lois totalement différentes. Répartis initialement dans des couches concentriques distinctes, les quatre éléments terrestres fondamentaux qui le composent (la terre, l'eau, l'air, et le feu) se sont ensuite mélangés ; leur tendance naturelle à vouloir regagner leur place originelle selon des mouvements rectilignes verticaux crée le perpétuel désordre observé sur Terre.

La sphère, le cercle, la ligne droite, le mouvement uniforme... Autant de modélisations fondées sur la croyance en une architecture cosmique nécessairement la plus simple et symétrique possible, puisque d'essence divine. Ce sont des considérations similaires qui guident Platon dans sa description des quatre éléments précédemment évoqués. À la suite des découvertes par les Pythagoriciens des propriétés des triangles rectangles, il cherche à réunir ces figures remarquables pour former d'autres figures planes, puis tridimensionnelles, qui soient les plus régulières possibles. Il identifie ainsi cinq polyèdres, appelés depuis "solides de Platon" (l'icosaèdre, l'octaèdre, l'hexaèdre, le tétraèdre et le dodécaèdre convexes réguliers, voir Fig. 1.1), auxquels il associe, respectivement, l'eau, l'air, la terre, le feu et "l'éther", constituant du monde céleste (Chossat, 1996). Les nombreuses symétries de ces cinq solides les rendent particulièrement séduisants aux yeux des héritiers de Pythagore, en quête d'une description géométrique de la nature ; quelques siècles plus tard, avant de formuler ses lois sur le mouvement des planètes, Kepler cherchera à leur attribuer un rôle dans l'agencement de ces dernières autour du Soleil.

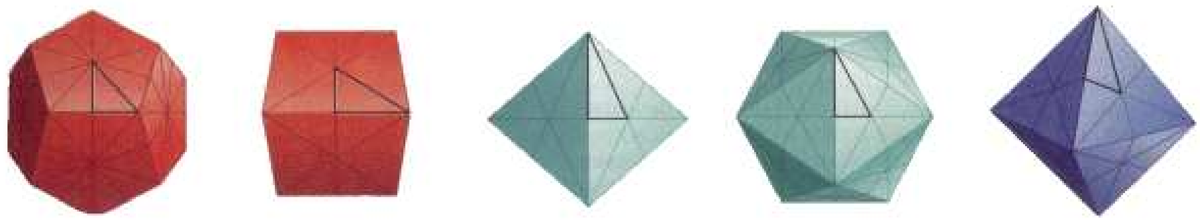


FIG. 1.1 – **Les solides de Platon.** *On sait depuis Euclide qu'il existe seulement cinq polyèdres convexes réguliers (leurs faces sont des polygones convexes réguliers identiques et en chacun de leurs sommets se rejoignent un même nombre de faces). De gauche à droite : dodécaèdre, hexaèdre, tétraèdre, icosaèdre, octaèdre. Un siècle plus tôt, Platon associait ces solides aux cinq éléments fondamentaux. D'après Sciences et Avenir, numéro hors série : "Comprendre l'infini", mars 1996.*

Parallèlement, loin de se borner à décrire les symétries de la nature, les Grecs s'attachent à les reproduire dans leurs créations artistiques, en particulier architecturales (Fig. 1.2), tant pour des raisons théologiques (se rapprocher du divin en imitant son "style") qu'esthétiques (rechercher l'harmonie des formes) ou physiques (équilibrer les forces de pesanteur de part et d'autre d'un édifice, optimiser l'acoustique d'un théâtre,...). Bien plus tard, on retrouvera sans cesse de telles considérations de symétrie en musique (répétition de motifs mélodiques ou rythmiques) ou en peinture (structure en triangle des tableaux de Raphaël, Delacroix,...), fondées sur la croyance en une relation forte entre l'équilibre de l'œuvre et sa beauté.

FIG. 1.2 – **La symétrie en architecture.** *Gauche : façade est du Parthénon, à Athènes. Droite : théâtre d'Épidaure, dans le Péloponnèse. Les éléments de ces deux édifices qui ne sont pas symétriques font aussi intervenir les mathématiques, par le biais de certaines de leurs mensurations qui sont en "divine proportion" : le rapport entre la plus petite et la plus grande de ces mesures est le même que celui entre la plus grande et leur somme, égal au fameux "nombre d'or" ($\frac{1+\sqrt{5}}{2}$), considéré par les Grecs (et beaucoup d'autres) comme la clef mathématique de l'harmonie et de la beauté. C'est le cas des dimensions du rectangle dans lequel est inscrite la façade du Parthénon, et des tailles des deux blocs de gradins qui composent le théâtre d'Épidaure, contenant respectivement 21 et 34 unités (qui sont aussi deux valeurs successives de la suite de Fibonacci). Images issues des pages web du Perseus Project : http://www.perseus.tufts.edu/.*

1.1.2 ... à la Renaissance...

La théorie cosmologique d'Aristote et Ptolémée va perdurer pendant une quinzaine de siècles, au prix de modifications impliquant parfois le recours à une vingtaine d'épicycles pour décrire le mouvement d'une seule planète, avant que trois coups fatals ne viennent effondrer l'édifice. Copernic, tout d'abord, au XVI^e siècle, reprenant l'idée ancienne d'un astronome grec peu connu, Aristarque de Samos (III^e siècle avant J.C.), avance l'hypothèse d'un double mouvement des planètes sur elles-mêmes et autour du Soleil : la Terre ne serait donc pas au centre de l'Univers. Kepler ensuite, au XVII^e siècle, en se fondant sur les observations de Tycho Brahé, énonce ses trois célèbres lois empiriques, et abandonne à regret la perfection du mouvement circulaire uniforme au profit de trajectoires elliptiques non-uniformes. Galilée finalement, en formulant son principe d'inertie, retire définitivement à la Terre son statut unique dans l'Univers, en supprimant la différence entre physique céleste et physique terrestre ; il remet aussi en question le principe de la finitude de l'Univers.

Pour la plupart de leurs contemporains, ces savants, en détruisant les symétries du système de Ptolémée, contestent implicitement la perfection du Créateur : leurs idées ont été, dans un premier temps, violemment rejetées. Pourtant, Galilée puis Newton, en énonçant pour la première fois un principe physique sous la forme d'une équation mathématique, renouvellent le concept de symétrie, en même temps qu'ils proposent une explication simple et universelle aux phénomènes que les anciennes théories se contentaient de décrire par des modèles géométriques souvent complexes.

Ainsi, les lois de la nature, qui s'écrivent en langage mathématique, sont vraies non seulement ici et maintenant, mais aussi partout et tout le temps. En outre, le principe de relativité est énoncé, qui affirme que ces lois ont exactement la même formulation dans tout référentiel galiléen. En l'occurrence, les lois de la mécanique de Newton sont inchangées quand on fait subir aux coordonnées de l'espace euclidien la transformation imposée par le théorème classique de l'addition des vitesses (transformation dite de Galilée).

L'idée de symétrie en tant qu'invariance d'objets soumis à des transformations géométriques laisse la place à la notion d'invariance de lois par des transformations de coordonnées ou, en termes mathématiques, d'invariance d'équations par des changements de variables. En outre, si les ellipses de Kepler semblent moins parfaites que les sphères ou les cercles d'Aristote, Newton établit la symétrie sphérique des lois de la gravitation qui les sous-tendent. Dès lors, les physiciens cherchent plus à identifier les symétries cachées dans les équations qui gouvernent les phénomènes qu'à décrire la façon éventuellement, mais pas nécessairement, symétrique dont ils se manifestent.

1.1.3 ... jusqu'à aujourd'hui

À la fin du XIXe siècle, validés avec succès durant plus de 200 ans, les fondements de la physique newtonienne étaient largement considérés comme incontestables... même si les lois de l'électromagnétisme, énonçées quelques années plus tôt par Maxwell, n'étaient pas invariantes par la transformation de Galilée. En 1905, reprenant à leur compte le principe de relativité, Poincaré puis Einstein proposent un changement des coordonnées spatiales et temporelle permettant de passer d'un système galiléen à un autre de telle façon que les lois de Maxwell (et la vitesse de la lumière) y soient identiques, et exhibent ainsi la transformation de Lorentz. La théorie de la relativité restreinte qui en découle explique comment les lois de la mécanique classique doivent être modifiées pour devenir, à leur tour, invariantes relativement à cette nouvelle transformation. En 1915, Einstein va encore plus loin, en énonçant le principe de relativité générale, selon lequel tous les corps de référence, quel que soit leur état de mouvement, sont équivalents pour la description de la nature (Einstein, 1956).

En partant de principes purement théoriques d'invariance et de symétrie, la nouvelle mécanique permet l'unification de concepts en apparence aussi dissemblables que le temps et l'espace, et rejette des idées réputées indubitables, comme le théorème d'addition des vitesses. Contre-intuitive, la théorie a depuis été largement confirmée par l'expérience et constitue la pierre angulaire de toute la cosmologie moderne. Ainsi, la symétrie, à l'origine simple instrument de description géométrique des phénomènes naturels, est devenue un outil méthodologique puissant, servant non seulement à décrire les systèmes physiques et leurs propriétés, mais aussi à édifier de nouvelles théories, et à découvrir de nouvelles lois. L'idée purement intellectuelle d'invariance des lois de la nature par des transformations de plus en plus complexes et abstraites (symétries de jauge, invariance CPT,...) sous-tend toute la physique moderne, et notamment celle des particules.

Aujourd'hui, le Modèle Standard décrit les constituants élémentaires de la matière et les quatre interactions fondamentales auxquelles ils participent (gravitationnelle, électromagnétique, faible et forte). Selon la théorie émergente de la "supersymétrie", l'apparente diversité des composants de ce modèle, *i.e.*, des particules et des forces, résulterait d'une brisure spontanée de symétrie (c'est-à-dire l'évolution d'un système vers un état de moindre symétrie) d'un état initial dans lequel ils étaient tous indissociables. Selon une autre théorie dont Laurent Nottale, chercheur à l'observatoire de Meudon, est le principal promoteur, les lois gouvernant les phénomènes microscopiques et macroscopiques seraient identiques, mais se manifesteraient différemment selon l'échelle considérée (Nottale, 1993). De même que la côte bretonne, selon un célèbre article de Mandelbrot (Mandelbrot, 1983), a une longueur variable selon l'échelle à laquelle on la regarde (Fig. 1.3), l'espace-temps courbe serait en fait fractal. Partant de cette hypothèse, et étendant le principe de relativité générale à la notion d'échelle, Nottale a déjà démontré que l'on pouvait retrouver une partie des lois de la mécanique quantique... en attendant mieux.

La théorie des groupes, formalisée par Galois, Cauchy puis Cayley au XIX^{e} siècle, constitue le pilier mathématique des études de symétrie en physique des particules comme dans un grand nombre d'autres domaines (l'étude des équations algébriques ou différentielles, l'observation des symétries microscopiques et macroscopiques des cristaux (Sivardière, 1998), ...). Il est frappant de constater à quel point le concept de symétrie est omniprésent dans la science moderne, comme il l'était il y a 25 siècles, en particulier pour ceux qui, héritiers directs des Grecs de l'Antiquité, sont en quête d'une unité sous-jacente au monde physique, et tentent de réduire à un très petit nombre de lois la diversité en apparence insaisissable des phénomènes naturels.

FIG. 1.3 – **La Bretagne fractale.** *Images SPOT. Gauche : la Bretagne. Droite : région de Tréguier et de Paimpol (Côtes d'Armor). Plus l'image donne accès à des détails, plus il apparaît de criques ou d'abers, qui augmentent la longueur de la côte.*

1.2 La symétrie et l'asymétrie en biologie

Au XIX$^{\text{e}}$ siècle, Pasteur fut le premier à étudier les propriétés des molécules liées à leur symétrie... ou leur absence de symétrie. Il observe notamment que des molécules énantiomorphes (c'est-à-dire images l'une de l'autre dans un miroir) présentent des propriétés optiques rotatoires opposées. Il remarque aussi la prédominance des molécules chirales (c'est-à-dire non superposables à leur image dans un miroir) dans le monde vivant, et suggère que cette *dissymétrie* (caractérisée par un défaut de symétrie, *i.e.*, l'absence de certains éléments de symétrie), contrastant singulièrement avec les symétries remarquables des cristaux, est la caractéristique qui le différencie le mieux de la matière inerte : "la dissymétrie, c'est la vie", affirme-t-il.

Si l'on sait aujourd'hui que la dissymétrie moléculaire est loin d'être restreinte aux seuls êtres vivants, il se trouve que les molécules élémentaires qui les constituent sont pour la plupart effectivement chirales : c'est le cas de 19 des 20 acides aminés dont sont formées les protéines, mais aussi des sucres qui composent les nucléotides formant les acides nucléiques (ADN et ARN). Dans la nature, ces molécules de base existent sous deux formes énantiomorphes, mais, de façon surprenante, les êtres vivants n'utilisent que les acides aminés gauches (aussi notés L) et les sucres droits (aussi notés D). La double hélice de l'ADN tourne, elle aussi, toujours dans le même sens.

Cette *homochiralité* de la vie est encore mal comprise, et sujette à de nombreuses hypothèses depuis deux siècles (Brack, 1998) : pourquoi ces molécules ont-elles été sélectionnées préférentiellement à leurs énantiomères ? Des chercheurs ont récemment montré comment, dans une solution initialement racémique (*i.e.*, constituée de quantités égales d'énantiomères), le couplage d'un champ magnétique et d'un flux de lumière non polarisée pouvait créer l'excès de l'une des deux formes (Rikken et Raupach, 2000), permettant de faire ainsi basculer la vie de l'un des deux côtés du miroir... Le champ magnétique terrestre est sans doute trop faible pour remplir les conditions de l'expérience, qui sont en revanche très courantes dans l'Univers. Cette découverte majeure, en montrant comment aurait pu s'amorcer l'homochiralité biologique, relance donc aussi les spéculations sur une origine extraterrestre de la vie.

Dans les formes vivantes, on pourrait s'attendre à retrouver les effets de cette dissymétrie microscopique au niveau macroscopique ; généralement, il n'en est rien. Dans leur immense majorité, les êtres vivants, et plus particulièrement les animaux, sont symétriques, comme expliqué dans la section 1.2.1. Cependant, les déviations par rapport à la symétrie parfaite abondent, et nous en donnerons quelques aperçus dans la section 1.2.2. Deux termes existent pour désigner un écart par rapport à la symétrie : la *dissymétrie*, introduite par Pasteur et définie comme un défaut de symétrie, et l'*asymétrie*, définie comme une absence de symétrie (*confer* le Petit Robert). Une déviation faible devrait donc, en toute rigueur, être désignée par le premier terme, le second étant réservé aux cas plus extrêmes ; en pratique, la distinction entre les deux mots est souvent subjective et, conformément à l'usage général en biologie, nous utiliserons le mot asymétrie dans tout le manuscrit.

1.2.1 Les symétries du vivant

1.2.1.1 Quelques notions de systématique

La systématique est la discipline scientifique qui a pour but de décrire les formes vivantes, d'établir leurs caractéristiques, de les regrouper selon leurs affinités, et d'étudier les relations entre les groupes ainsi construits. La classification qui résulte d'une telle démarche doit fournir un résumé concis et pertinent de l'énorme volume des données recueillies par les biologistes, qui traduit l'extraordinaire variabilité du vivant (environ 2 millions d'espèces animales ont notamment été répertoriées, et il en reste sans doute dix fois plus à découvrir). En réduisant la biodiversité à quelques catégories homogènes d'individus, la systématique cherche à en comprendre l'origine, et à élucider les mécanismes qui l'ont engendrée.

Les Grecs de l'Antiquité, et en particulier Aristote, furent les précurseurs de la discipline. En s'appuyant principalement sur les ressemblances morphologiques entre les organismes, et guidés par leur croyance en un monde biologique immuable depuis sa création, ils établirent une classification selon une échelle linéaire, sur laquelle les différentes espèces étaient disposées en fonction de leur degré de "perfection"... l'Homme étant bien entendu situé au sommet. Cette conception statique de la diversité du vivant a perduré jusqu'au XIXe siècle, avant d'être remise en cause par les théories de l'évolution de Lamarck puis Darwin. Depuis, la systématique recherche à reconstruire les différentes lignées évolutives, issues d'un ancêtre commun, pour découvrir les liens de parenté entre les espèces. Les classifications proposées ne se contentent plus de rendre compte des similitudes et dissimilitudes entre les organismes : elles se présentent sous forme d'arbres phylogénétiques, qui se développent dans le temps et l'espace, et retracent l'histoire supposée des êtres vivants.

Dans ces structures très hiérarchiques, les divisions successives permettent de regrouper les organismes dans des catégories de plus en plus spécifiques, appelées unités taxinomiques ou taxons. L'espèce est le seul taxon qui ait une réalité biologique, et constitue l'élément de base de la systématique : il regroupe tous les individus capables d'échanger de l'information génétique entre eux, c'est-à-dire interféconds et engendrant une descendance féconde ; les autres catégories sont plus arbitraires. Ainsi, l'Homme est traditionnellement défini comme un animal issu de l'embranchement des Cordés, de la classe des Mammifères, de l'ordre des Primates, de la famille des Hominidés, du genre *Homo*, et seul représentant de son espèce, *sapiens* ; la nomenclature actuelle remonte en grande partie au XVIII^e siècle et aux travaux de Linné. Pour une description plus précise, il est parfois nécessaire d'inclure des catégories intermédiaires, comme le sous-embranchement des Vertébrés.

L'établissement des différents groupes et de leur phylogénie s'appuie sur des données anatomiques ou morphologiques (relevées sur des espèces actuelles ou fossiles), embryologiques, histologiques, physiologiques, biochimiques, éthologiques, écologiques, et, de plus en plus, moléculaires, et plus particulièrement génétiques (Field et al., 1988). Trois méthodes sont majoritairement utilisées pour reconstituer l'arbre du vivant, qui diffèrent principalement par la manière dont elles traitent ces critères : l'approche “traditionnelle” (Simpson, 1961; Mayr et Ashlock, 1991), l'approche phénétique (Sneath et Sokal, 1973) et l'approche cladistique (Hennig, 1966). Il n'existe donc pas de classification phylogénétique unique ; elle dépend des règles de construction qui ont permis de l'établir, et est susceptible d'être modifiée par de nouvelles observations (Fig. 1.4).

1.2.1.2 La symétrie chez les animaux

Des analyses génétiques récentes (Wainright et al., 1993) ont confirmé que tous les animaux ont probablement évolué à partir de Protozoaires, organismes unicellulaires du règne des Protistes, et dont les plus proches parents actuels seraient les Choanoflagellés. Selon les paléontologues, c'est il y a environ 550 millions d'années, et durant une courte période de quelques dizaines de millions d'années, “l'explosion du Cambrien”, qu'une fantastique diversification des structures corporelles s'est opérée à partir de proches descendants de cet ancêtre commun. Traditionnellement, on considère que le règne animal (*i.e.*, l'ensemble des

Métazoaires) contient une trentaine d'embranchements, qui sont les fruits de quatre grandes ramifications (sans doute elles-mêmes antérieures au Cambrien), reflètant d'importantes innovations évolutives dans le mode d'organisation corporelle, et généralement déterminées par des critères morpho-anatomiques et embryologiques (voir aussi Fig. 1.4) :

– **Parazoaires vs Eumétazoaires.** Les Parazoaires ne possèdent pas de vrais tissus, du fait d'un degré de coordination faible entre leurs cellules. Ils contiennent un seul embranchement : celui des Spongiaires (ou Porifères). Les Eumétazoaires (tous les autres animaux) ont des cellules spécialisées qui sont organisées en tissus remplissant des fonctions précises.
– **Radiaires vs Artiozoaires.** Parmi les Eumétazoaires, les Radiaires possèdent une symétrie radiale : il existe un axe (généralement vertical) tel que tous les plans le contenant divisent l'organisme en deux parties identiques, l'axe oral-aboral. Ils contiennent deux embranchements : les Cnidaires (hydre, corail, méduse, anémone de mer, *etc.*) et les Cténaires (groseille de mer, *etc.*). Pour ces animaux, la symétrie radiale primaire, observée lors des premiers stades du développement, évolue le plus souvent en symétrie biradiale, tétraradiale, hexaradiale ou octoradiale secondaire chez l'adulte : certaines structures corporelles (tentacules, lobes, canaux, cavités internes, *etc.*), au nombre de 2, 4, 6, 8 (ou de multiples de ces nombres), sont disposées de façon régulière autour de l'axe central, limitant le nombre de plans de symétrie de l'organisme. Tous les autres animaux, les Artiozoaires, possèdent une symétrie bilatérale : un seul plan divise l'organisme en deux moitiés semblables. Comme chez les Radiaires, il existe un haut et un bas (l'axe dorso-ventral), mais aussi un avant et un arrière (l'axe antéro-postérieur), et donc aussi... une droite et une gauche (l'axe transverse). De part et d'autre de ce plan de symétrie, des structures bilatérales sont disposées de façon identique. Chez les humains, par exemple, c'est le cas pour tout ce qui est à l'extérieur du corps (yeux, bras, oreilles, jambes, *etc.*) ; les structures qui n'existent qu'en un seul exemplaire occupent une position centrale, sur le plan de symétrie (bouche, nez, *etc.*).
– **Acœlomates vs Cœlomates.** Parmi les Artiozoaires, on distingue les organismes selon les rapports entre les trois feuillets embryonnaires à partir desquels tous leurs tissus sont formés. Les Acœlomates possèdent une cavité interne située entre l'ectoderme et l'endoderme, entièrement remplie par un réseau de cellules du mésoderme. Chez les Cœlomates, cette cavité est creuse, remplie de liquide, et délimitée par un épithélium mésodermique, le cœlome. À cet égard, la position de certains organismes (Pseudocœlomates) est plus indéterminée.
– **Protostomiens vs Deuterostomiens.** Parmi les Cœlomates, on établit une différenciation selon l'origine de la bouche lors du développement embryonnaire. Ainsi, le

blastopore, qui est la première ouverture de l'intestin primitif, devient la bouche chez les Protostomiens et l'anus chez les Deutérostomiens, pour lesquels la bouche apparaît plus tard. Les Lophophoriens constituent un groupe plus ambigu : ils sont très proches des Protostomiens, mais possèdent certaines caractéristiques en commun avec les Deutérostomiens.

En pratique, il existe un meilleur critère pour différencier les Radiaires des Artiozoaires. Chez les premiers, l'organisme se développe à partir de deux feuillets embryonnaires (l'endoderme et l'ectoderme) ; chez les seconds apparaît un troisième feuillet, le mésoderme. Les Radiaires sont dits diploblastiques, et les Artiozoaires, triploblastiques. Au stade adulte, les Échinodermes (oursins, étoiles de mer, concombres de mer, *etc.*) possèdent une symétrie radiale : les étoiles de mer, par exemple, possèdent le plus souvent cinq bras, répartis régulièrement autour d'un axe central. On pourrait être tenté de les classer parmi les Radiaires. En fait, leurs larves sont à symétrie bilatérale, et ils sont triploblastiques, caractéristique qui permet de les différencier avec certitude des Cnidaires et des Cténaires : leur symétrie radiale est secondaire.

1.2.1.3 Signification évolutive de la symétrie

La symétrie, au sens géométrique du terme, est donc omniprésente dans le monde vivant, chez les animaux comme dans les autres règnes. Tous les animaux sont symétriques, à l'exception des Spongiaires, qui présentent une grande diversité de formes et sont le plus souvent asymétriques (Fig. 1.5). La symétrie est parfois radiale, et majoritairement bilatérale. Certains Protistes comme le *Volvox* (membre des Protozoaires qui, bien qu'ils soient unicellulaires, sont parfois considérés comme des animaux) possèdent même une symétrie sphérique : tous les plans passant par le centre de l'organisme le partagent en deux moitiés identiques. Qu'est-ce qui explique une telle omniprésence de la symétrie chez les êtres vivants, et plus particulièrement dans le règne animal ?

D'un point de vue évolutionniste, les symétries radiale et bilatérale apparaissent comme deux stratégies différentes adoptées par les organismes pour optimiser leur relation avec l'environnement. Ainsi, par exemple, les Cnidaires existent sous deux formes. Les polypes ont un mode d'existence benthique, et sont fixés sur le sol. Les méduses ont un mode d'existence pélagique, et se laissent dériver dans les courants marins. Chez certaines espèces polymorphes, il y a succession des deux stades au cours d'un cycle vital complexe. Dans les deux cas, la possibilité de mouvement est limitée. Étant donnée cette contrainte, la symétrie radiale est un moyen d'interagir avec l'environnement dans toutes les directions, et d'assurer une prédation, une protection, une reproduction, *etc.*, optimales. Ainsi, les structures sensorielles sont réparties régulièrement autour de l'axe oral-aboral, et certaines fonctions métaboliques

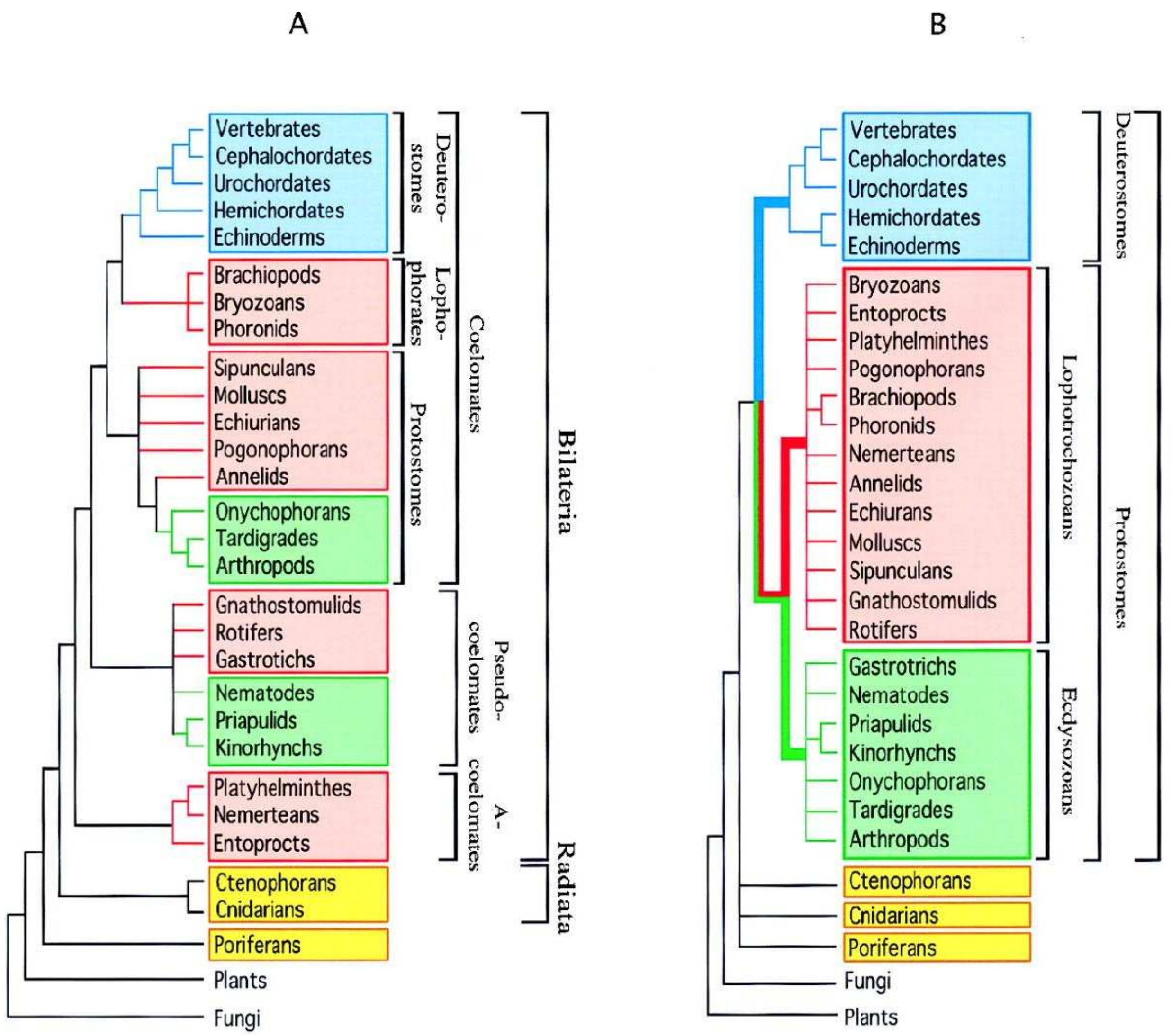


FIG. 1.4 – **Deux arbres phylogénétiques.** *D'après (Adoutte et al., 2000). A : phylogénie traditionnelle (décrite dans le texte), fondée sur la morphologie et l'embryologie, d'après (Hyman, 1940). B : nouvelle phylogénie (encore contestée par de nombreux zoologistes), fondée sur l'analyse de séquences d'ARN ribosomique. Elle confirme notamment la validité de la plupart des grandes subdivisions traditionnelles (les Artiozoaires forment un groupe monophylétique, dont ne font pas partie les Spongiaires, les Cnidaires et les Cténaires ; la position relative de ces trois embranchements est en revanche plus indéterminée), et révèle de nouveaux groupes importants (Lophotrochozoaires et Ecdysozoaires). À noter que les sous-embranchements des Vertébrés, Céphalocordés, Urocordés constituent l'embranchement des Cordés, animaux à corde dorsale.*

(respiration, excrétion, *etc.*) sont réalisées par diffusion à travers l'enveloppe corporelle.

La symétrie bilatérale, quant à elle, concerne tous les autres animaux, et coïncide avec l'acquisition de la faculté de se mouvoir, que ce soit dans l'eau, dans l'air ou sur la terre. En plus de l'asymétrie haut-bas (selon un axe qualifié chez les Artiozoaires de dorso-ventral) déjà observée chez les organismes à symétrie radiale, et due à la pesanteur, le mouvement implique une asymétrie antéro-postérieure, avec la nécessité de concentrer des fonctions motrices à l'arrière (pattes, *etc.*) et des fonctions sensorielles à l'avant (yeux, antennes, *etc.*), partie du corps qui est la première en contact avec l'environnement. Le système nerveux se centralise au niveau de la tête ; c'est ce que l'on nomme le processus de céphalisation. La symétrie bilatérale peut donc être vue comme la conséquence des différenciations entre le haut et le bas, et entre l'avant et l'arrière : étant données ces contraintes, elle procure une architecture stable et aéro- ou hydrodynamique à l'organisme, lui permettant de se déplacer efficacement, et de remplir ainsi ses fonctions vitales.

1.2.2 Les asymétries du vivant

1.2.2.1 L'asymétrie fluctuante

En réalité, la symétrie des êtres vivants est rarement parfaite. En particulier, chez les Artiozoaires, un trait donné, qu'il soit mesurable ou dénombrable, aura rarement les mêmes caractéristiques de part et d'autre du plan de symétrie; c'est souvent le cas de la longueur des ailes d'un oiseau, du nombre de rayons des nageoires d'un poisson, *etc.* Cette divergence par rapport à la symétrie bilatérale codée dans le génome traduit les imperfections du développement de l'organisme. Pour décrire les petites variations aléatoires de ces caractères bilatéraux, le biologiste allemand Wilhelm Ludwig inventa en 1932 le terme d'*asymétrie fluctuante*. À l'échelle d'une population d'individus, pour de tels traits, la forme typique de la distribution des différences entre les deux côtés de l'organisme est celle d'une cloche centrée en zéro (Fig. 1.6)

Bien plus qu'une simple curiosité, le degré d'asymétrie fluctuante au sein d'une population s'avère être une mesure pertinente de la stabilité du développement des individus qui la composent, notion définie par les biologistes comme la capacité à produire une forme “idéale” (c'est-à-dire un phénotype prédéterminé) dans des conditions données. Cette stabilité peut être perturbée par des situations de stress environnemental (température inhabituelle, présence de parasites, haute densité de population, absence de nourriture, *etc.*) ou génétique (mutations, consanguinité, hybridation, *etc.*) (Møller et Swaddle, 1997).

Dans le cas des traits bilatéraux, dont le développement s'effectue sous le contrôle des mêmes gènes de chaque côté, un des aspects de la forme idéale est connue : sa symétrie parfaite. Au regard du développement de l'organisme, l'écart par rapport à cette norme est

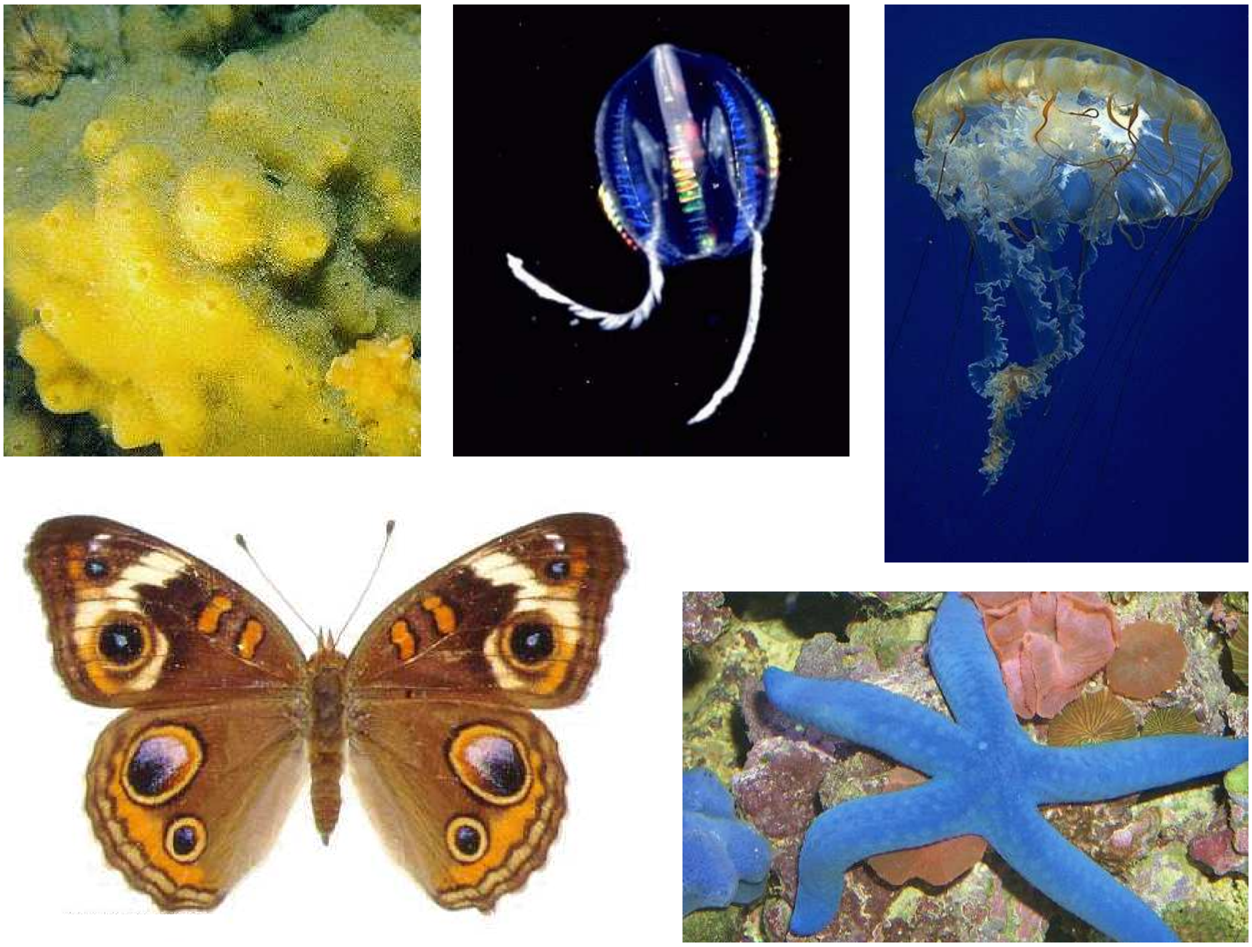


FIG. 1.5 – **Les symétries des animaux.** *De haut en bas et de gauche à droite : l'asymétrie de l'éponge Halichondria panicea, la symétrie radiale de la groseille de mer Pleurobrachia pileus et de la méduse Chrysaora fuscescens, la symétrie bilatérale du papillon Junonia coenia et la symétrie radiale secondaire de l'étoile de mer Linckia laevigata.*

donc souvent plus informatif que les caractéristiques intrinsèques du trait, le plus souvent très variables d'un individu à l'autre. Pour des populations soumises à des conditions de stress, cet écart est en moyenne plus important que dans des conditions normales : il y a donc généralement augmentation de l'asymétrie fluctuante.

Les concepts de symétrie et d'asymétrie trouvent ainsi une application inattendue en écotoxicologie, en tant que mesure indirecte de la qualité de l'environnement. L'objectif peut être d'évaluer l'impact de produits chimiques sur l'écosystème avant leur commercialisation (engrais, pesticides,...), de façon à déterminer des valeurs d'exposition acceptables, notamment pour l'Homme (Graham et al., 1993), et à établir des normes en conséquence. Il peut aussi s'agir d'estimer l'ampleur d'une pollution, telle celle consécutive à l'explosion de la centrale nucléaire de Tchernobyl (Møller, 1998). Une autre façon classique de procéder consiste à répertorier le nombre d'individus phénodéviants (*i.e.*, qui présentent des anomalies graves par rapport à un phénotype normal), généralement en augmentation dans des populations stressées. La mesure de l'asymétrie fluctuante est plus sensible, son accroissement étant souvent détectable bien avant que de telles anormalités n'apparaissent.

Dans un tout autre domaine, la notion d'asymétrie fluctuante est aussi utilisée pour expliquer les mystères de la sélection sexuelle chez les animaux. Définie par Darwin comme l'avantage de certains individus par rapport à d'autres du même sexe pour l'acte reproductif, la sélection sexuelle résulte le plus souvent de deux mécanismes : la compétition entre les mâles pour obtenir les faveurs de la femelle, et le choix effectué par la femelle parmi plusieurs mâles concurrents (Andersson, 1994). Conformément à l'intuition, le premier processus favorise les mâles ayant les traits morphologiques les plus symétriques (Liggett et al., 1993), généralement plus habiles et plus rapides que ceux moins bien dotés, et donc avantagés lors des combats... de même que les chevaux de course les plus symétriques gagnent plus souvent que les autres (Manning et Ockenden, 1994) ! La sélection sexuelle agit donc ici dans le même sens que la sélection naturelle.

En revanche, nombre de travaux font état d'une préférence sexuelle des femelles pour les mâles qui exhibent les caractères ornementaux les plus voyants et exubérants (Kirkpatrick et Ryan, 1991), dont la queue du paon est un exemple spectaculaire. Ces traits n'ont pas d'intérêt adaptatif évident, et dans la plupart des cas paraissent même plus gêner leurs porteurs que les avantager ; la sélection sexuelle semble alors agir à l'encontre de la sélection naturelle. Il est généralement admis que c'est en grande partie la préférence que leur accordent les femelles qui a permis de préserver ces traits au cours de l'évolution. D'autre part, il a également été démontré que les femelles préféraient les mâles de phénotype très symétrique, autant pour les traits morphologiques (Thornhill, 1992; Møller, 1994) qu'ornementaux (Fiske et Amundsen, 1997). De même, parmi les représentants du sexe opposé, les humains sont en moyenne plus attirés par ceux dont les traits (notamment faciaux) sont les plus symétriques

(Thornhill et Gangestad, 1994; Watson et Thornhill, 1994).

Différentes hypothèses ont été avancées pour justifier le pouvoir d'attraction exercé par les caractères particulièrement élaborés ou symétriques. Darwin, le premier, suggérait qu'il était le fruit d'un sens inné de la beauté propre aux animaux. La notion d'asymétrie fluctuante permet d'expliciter de façon plus réaliste une partie du mystère : la symétrie des traits bilatéraux, ornementaux ou non, témoignerait de la capacité qu'a eue l'organisme à se développer correctement malgré les conditions de stress environnemental ou génétique auxquelles il a pu être confronté, et donc, indirectement, de la qualité de son génotype. De même, l'aptitude d'un mâle à survivre en dépit de traits extravagants et souvent handicapants amènerait les femelles à y voir un indice de sa qualité génétique (Zahavi et Zahavi, 1997). Selon certains, un des objectifs de la stratégie sélective de la femelle serait donc de transmettre des gènes de bonne qualité à sa descendance (Møller et Swaddle, 1997).

1.2.2.2 Deux autres formes d'asymétrie

Pour un trait génétiquement destiné à devenir parfaitement symétrique, une éventuelle asymétrie est accidentelle. C'est le cas de la majorité des caractères constituant le corps des animaux à symétrie bilatérale. Il existe deux autres formes d'asymétrie qui sont, elles, intentionnelles.

L'asymétrie directionnelle est caractéristique des traits bilatéraux qui se développent en moyenne de manière plus importante d'un côté de l'organisme, généralement le même dans toute la population. Pour un tel trait, la forme de la distribution des différences entre des grandeurs le caractérisant, mesurées à droite et à gauche, est typiquement celle d'une cloche décalée dans une des deux directions (Van Valen, 1962) (Fig. 1.6). Le plus souvent, ce type d'asymétrie est prédéterminé par le génotype de l'individu. C'est généralement le cas, par exemple, du sens de l'enroulement des coquilles des gastéropodes (Freeman et Lundelius, 1982) ou du côté où se trouvent les deux yeux des poissons plats (Fig. 1.7). C'est aussi le cas de la plupart des organes internes des animaux les plus évolués, en particulier les Vertébrés : chez les humains, le poumon droit a trois lobes, et le gauche n'en a que deux, tandis que le rein gauche est légèrement plus élevé que le droit. Les hémisphères cérébraux, comme on le verra plus tard, ne sont pas non plus énantiomorphes, et leurs fonctions sont différentes : ils ne semblent pas bénéficier des mêmes prédispositions. En faisant un petit abus de langage, on constate que l'"asymétrie" des organes qui sont uniques est aussi directionnelle : le cœur, l'estomac et la rate sont à gauche, tandis que le foie est à droite. L'agencement normal des viscères thoraciques et abdominaux est traditionnellement appelé *situs solitus*.

Une autre forme d'asymétrie est l'antisymétrie (qui a peu de rapports avec la définition qui en est donnée en mathématiques), propre aux traits qui se développent en moyenne de façon prédominante d'un côté de l'organisme et ce, aussi souvent à droite qu'à gauche. Généralement, aucun côté n'est privilégié *a priori*, et l'action de l'environnement est déterminante. Ainsi, chez les homards (Govind, 1989) ou certaines espèces de crabe, la pince la plus sollicitée lors des stades précoces du développement deviendra la plus imposante (Fig. 1.7). Si aucun stimulus n'est reçu, les deux pinces restent de taille identique. À l'échelle d'une population, pour un tel trait, la distribution des différences entre la droite et la gauche est typiquement bimodale et centrée en zéro (Van Valen, 1962) (Fig. 1.6).

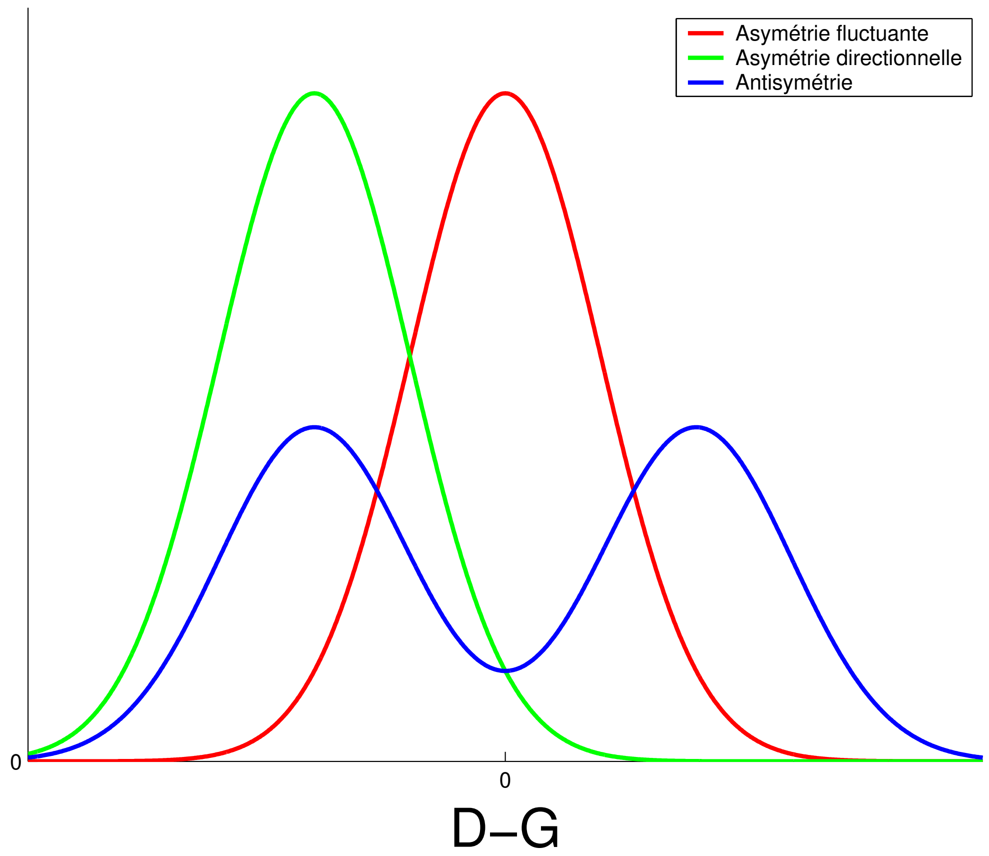


FIG. 1.6 – **Les trois types d'asymétrie des animaux à symétrie bilatérale.** *Pour établir le type d'asymétrie auquel est soumis un trait donné, il est nécessaire de se référer à l'ensemble de la population. En observant la répartition des différences D-G entre la droite et la gauche à l'échelle de la population, on peut savoir si l'asymétrie observée au niveau individuel est accidentelle (asymétrie fluctuante), ou intentionnelle; dans ce dernier cas, elle peut être fixe (asymétrie directionnelle), et généralement prédéterminée génétiquement, ou aléatoire (antisymétrie), et induite par l'action de l'environnement.*

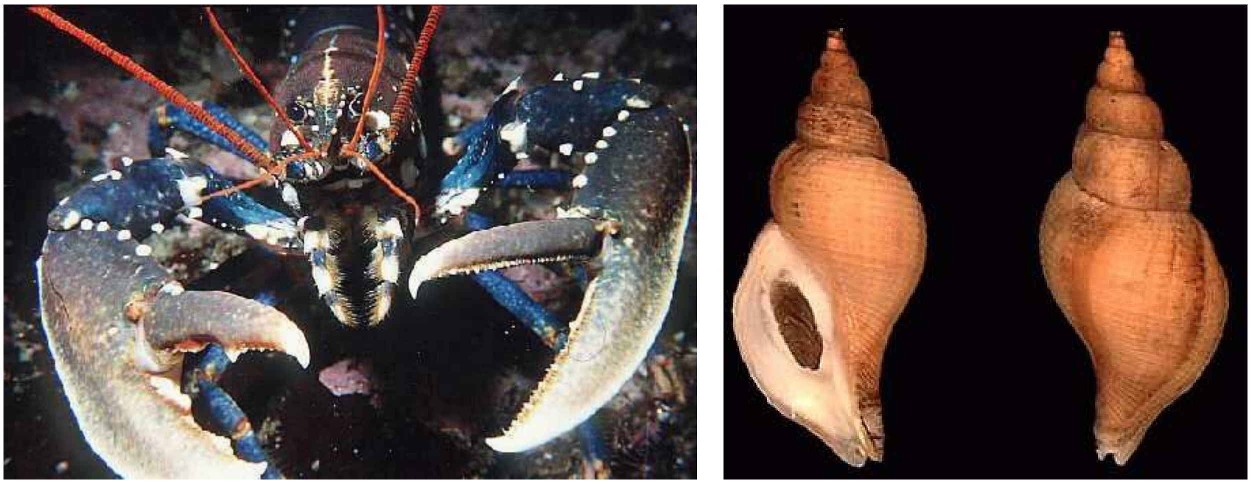


FIG. 1.7 – **Les asymétries des animaux à symétrie bilatérale.** *Gauche : l'antisymétrie du homard européen Homarus gammarus : la pince droite (dite pince broyeuse) est munie de fortes dents irrégulières, tandis que la pince gauche (dite pince coupante), moins large, est armée de fines dents de scie. Le devenir des deux pinces est induit par l'environnement. Droite : la symétrie directionnelle du coquillage Neptunea contraria : au contraire de la plupart des autres gastéropodes, il est naturellement sénestre, c'est-à-dire qu'en observant la coquille par son sommet, l'enroulement se fait contrairement à celui des aiguilles d'une montre, autrement dit, lorsqu'on regarde la coquille en orientant son sommet vers le haut, son ouverture est à gauche. Le sens de l'enroulement est prédéterminé génétiquement.*

1.2.2.3 Signification évolutive de l'asymétrie

Quelle est la phylogénèse de ces asymétries, et comment s'est effectuée, au cours de l'évolution, la brisure de la symétrie ancestrale? Chez certaines espèces, très banalement, il semble que l'asymétrie directionnelle soit apparue à la suite de mutations génétiques, et ait ensuite été favorisée par la sélection naturelle. Dans d'autres cas, selon les systématiciens, s'est intercalée une étape caractérisée par une antisymétrie. Le passage de l'antisymétrie à l'asymétrie directionnelle est difficile à justifier par la sélection naturelle puisque le côté privilégié, dans le cas de traits antisymétriques, n'est pas déterminé génétiquement. Il s'explique en partie par le phénomène d'assimilation génétique, aussi appelé effet Baldwin : il se peut parfois que des caractères acquis par l'individu deviennent des caractères héréditaires pour les générations suivantes (Palmer, 1996). L'importance relative de ces deux schémas d'évolution dans le monde animal est encore mal estimée.

On peut comprendre assez aisément l'intérêt adaptatif de l'asymétrie de certains traits, en particulier les structures internes des Vertébrés. On a vu qu'étant données les contraintes liées au mouvement ou à l'absence de mouvement, les symétries bilatérale et radiale étaient, d'une certaine façon, des stratégies optimales utilisées par l'individu pour gérer son fonctionnement. Ces contraintes n'affectent nullement l'intérieur de l'organisme, qui n'est pas en contact direct avec le monde extérieur. Dans cet espace restreint, on peut, à l'inverse, concevoir qu'il soit plus avantageux de disposer d'organes de plus en plus spécialisés, permettant d'effectuer le maximum de tâches possibles. Ainsi, pour Ludwig, l'inventeur du concept d'asymétrie fluctuante, l'asymétrie interne des Vertébrés s'explique par la nécessité dans laquelle s'est trouvé l'intestin, à un moment de l'évolution, d'accroître sa surface ; son enroulement, devenu peu à peu anarchique, provoqua alors la rupture de l'équilibre de l'ensemble des viscères.

En revanche, on explique mal pourquoi, dans le cas de l'asymétrie directionnelle, c'est presque toujours le même côté qui est privilégié. Ainsi, l'immense majorité des espèces de gastéropodes est dextre : en observant une coquille par son sommet, l'enroulement se fait dans le sens des aiguilles d'une montre. Autrement dit, lorsqu'on regarde une coquille en orientant son sommet vers le haut, son ouverture est à droite. De même, pour les poissons plats, selon la région du globe étudiée, on observe une majorité de droitiers ou de gauchers. Quel peut donc être l'avantage d'une latéralité par rapport à l'autre? Selon certains, il se pourrait que la direction de l'asymétrie soit liée à d'autres caractères qui seraient, eux, soumis à la sélection naturelle... ce qui ne fait, finalement, que reporter la question sur ces traits.

De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer comment l'organisme, une fois que les axes antéro-postérieur et dorso-ventral ont été spécifiés, reconnaît la droite de la gauche, et peut ainsi privilégier éventuellement l'un des deux côtés (Levin et Mercola, 1998). La gravité détermine probablement l'orientation de l'axe dorso-ventral ; peut-on imaginer une cause analogue qui permettrait de différencier les deux côtés de l'organisme? Certains chercheurs ont décrit un mécanisme de ce type, impliquant une hypothétique molécule chirale constitutive de l'être vivant, dont l'orientation par rapport aux deux axes prédéterminés permettrait d'établir un biais entre la droite et la gauche et d'enclencher un processus asymétrique (Brown et Wolpert, 1990). L'asymétrie moléculaire serait ainsi transcrite au niveau cellulaire. Cette hypothèse est généralement considérée comme séduisante, en raison de l'homochiralité du vivant évoquée précédemment, mais le sujet reste fortement débattu.

Une autre explication, bien moins orthodoxe, a été avancée pour rendre compte de l'asymétrie directionnelle interne des Vertébrés, et plus généralement, des Cordés (embranchement dont ils font partie, voir Fig. 1.4) et des Échinodermes (Jefferies, 1986; Jefferies et al., 1996). Les animaux formant ces deux groupes auraient en fait un ancêtre commun au destin original : possédant à l'origine une symétrie bilatérale, il se serait, à un moment donné de son évolution, fixé au fond de l'océan, puis couché sur son côté droit. Ce changement de posture (dénommé *dexiothétisme* par Jefferies) aurait ainsi entraîné la réorganisation complète de son organisme, l'ancien côté droit (resp. gauche) devenant le nouveau côté ventral (resp. dorsal), et l'ancien côté ventral (resp. dorsal) devenant le nouveau côté gauche (resp. droit). Le côté droit, devenu inutile, se serait peu à peu atrophié, donnant naissance à un individu totalement asymétrique, à l'intérieur comme à l'extérieur, qui aurait de plus progressivement acquis un squelette calcaire, semblable à celui des Échinodermes.

À partir de cette créature étrange, deux groupes se seraient alors distingués selon des scénarii évolutifs différents : d'une part, les Échinodermes, statiques, auraient acquis une symétrie pentaradiale, et d'autre part, les Cordés, mobiles, auraient perdu le squelette calcaire primitif et développé progressivement une nouvelle symétrie bilatérale. La plupart des asymétries internes des Vertébrés, et en particulier celles des humains, seraient les résidus de cette quête de la symétrie perdue il y a quelque 600 millions d'années : ainsi s'expliquerait l'asymétrie des viscères abdominaux et thoraciques, mais aussi celle du cerveau et des phénomènes qui en découlent comme la préférence manuelle. Notons au passage qu'en raison de l'épisode du dexiothétisme, le plan de symétrie des Cordés serait donc perpendiculaire à celui de la majorité des Artiozoaires, qui n'ont pas subi cet incident.

Selon Jefferies, il existe des preuves paléontologiques de sa théorie : des animaux fossiles sans symétrie radiale qui, en vertu de leur squelette calcaire, sont traditionnellement considérés comme des Échinodermes et regroupés dans le sous-embranchement des Carpoïdes. Certains d'entre eux seraient en fait postérieurs à la divergence entre les deux embranchements et auraient plus d'affinités avec les Cordés ; Jefferies les renomme *Calcicordés*. Il faut préciser que cette théorie originale est fortement controversée ; de plus, si elle justifie le fait que l'anatomie interne des Échinodermes et des Cordés diffère entre les deux côtés de l'organisme, elle n'explique pas pourquoi leur ancêtre commun se serait couché sur le côté droit...

plutôt que sur le côté gauche.

1.2.2.4 Spécification de l'asymétrie chez les Vertébrés

Les mécanismes moléculaires gouvernant le développement des axes antéro-postérieur et dorso-ventral chez les Artiozoaires sont relativement bien connus (Hunt et Krumlauf, 1992). Jusqu'à récemment, en revanche, la manière dont s'organise l'asymétrie de part et d'autre du plan de symétrie, une fois que ces deux axes ont été spécifiés lors de phases précoces de l'embryogénèse, restait une énigme. Si le moyen employé par l'organisme pour reconnaître la droite de la gauche reste très discuté, comme expliqué au chapitre précédent, l'étude, chez certains Vertébrés, de cas de *situs inversus*, a récemment permis de comprendre en partie la spécification génétique de l'asymétrie.

Cette condition est celle d'une personne sur dix mille, chez qui l'agencement de tous les organes internes est inversé par rapport au *situs solitus*. Cette disposition en miroir est généralement sans conséquence, tous les organes conservant des positions relatives adéquates pour un fonctionnement normal. Dans d'autres cas, seule une partie des viscères est affectée ; cette condition, appelée hétérotaxie, modifie l'organisation de l'ensemble de l'individu. Il se peut aussi qu'il y ait une perte d'asymétrie entre les organes bilatéraux, nommée isomérisme : les deux poumons, par exemple, peuvent ainsi avoir chacun 3 lobes (polysplénie) ou seulement 2 lobes (asplénie). La condition de *situs ambiguus* présentée par l'hétérotaxie et l'isomérisme est généralement associée à divers syndromes (Kartagener, Ivemark), et implique le plus souvent des complications qui peuvent être sérieuses.

Ces phénomènes affectent parfois plusieurs membres d'une même famille, ce qui a amené les biologistes à rechercher un fondement génétique à la régulation du développement de l'asymétrie interne chez les humains, et plus généralement, les Vertébrés. Ils ont ainsi progressivement découvert certains gènes liés à l'établissement de cette architecture asymétrique (Levin et al., 1995). De manière troublante, cependant, lors de l'embryogénèse, l'expression de ces gènes cesse avant que toute asymétrie ne soit visible, laissant penser qu'il existe d'autres gènes qui, en aval, en sont plus directement responsables.

Un de ces gènes a été récemment identifié, qui préside aux destinées de chacun des viscères thoraciques et abdominaux chez les Vertébrés, et dont l'expression est maintenue tout au long de l'embryogénèse. Ce gène, nommé *Pitx2*, était initialement considéré comme responsable d'une pathologie rare, le syndrome de Rieger, qui se traduit par diverses malformations dont celle de l'iris. Il jouerait donc aussi un rôle fondamental dans l'établissement de l'asymétrie interne : *Pitx2* détermine non seulement de quel côté se développe chaque organe, assurant en particulier qu'il se développe de façon harmonieuse avec ses voisins, mais aussi son architecture propre. Les biologistes ont observé qu'il s'exprime seulement du côté gauche de l'organisme, et dans la partie gauche des organes dont il contient les plans ; en injectant ce seul gène dans le côté droit d'un embryon de crapaud, des chercheurs ont réussi à obtenir une condition de *situs inversus* (Fig. 1.8) (Ryan et al., 1998; Lin et al., 1999). Il convient de préciser qu'il est probable que les processus gouvernant l'asymétrie cérébrale sont différents de ceux qui definissent celle des autres organes internes : ainsi, il n'y a pas plus de cas de *situs inversus* parmi les gauchers que dans la population générale, majoritairement droitière.

Ce seul gène est donc à l'origine d'une cascade de processus moléculaires complexes qui déterminent la "latéralité" de l'organisme ; ces processus, eux, sont encore en grande partie inconnus. Il fait partie de la grande famille des gènes à homéoboîte, qui possèdent tous en commun une séquence caractéristique d'ADN d'environ 180 nucléotides, et dont la découverte constitue l'une des plus grandes avancées des dernières années en biologie du développement (McGinnis et al., 1984; Laughon et Scott, 1984). Ces gènes contrôlent en grande partie le développement embryonnaire, en coordonnant l'activité d'autres ensembles de gènes dans le temps et l'espace selon un processus séquentiel. La plupart des gènes à homéoboîte ont la propriété, lorsqu'ils subissent des mutations, de générer des transformations "homéotiques" dans l'organisme (décrites à la fin du XIXe siècle par le biologiste anglais William Bateson, à qui elles doivent leur nom), c'est-à-dire l'apparition d'un organe bien formé, mais à un mauvais emplacement du corps.

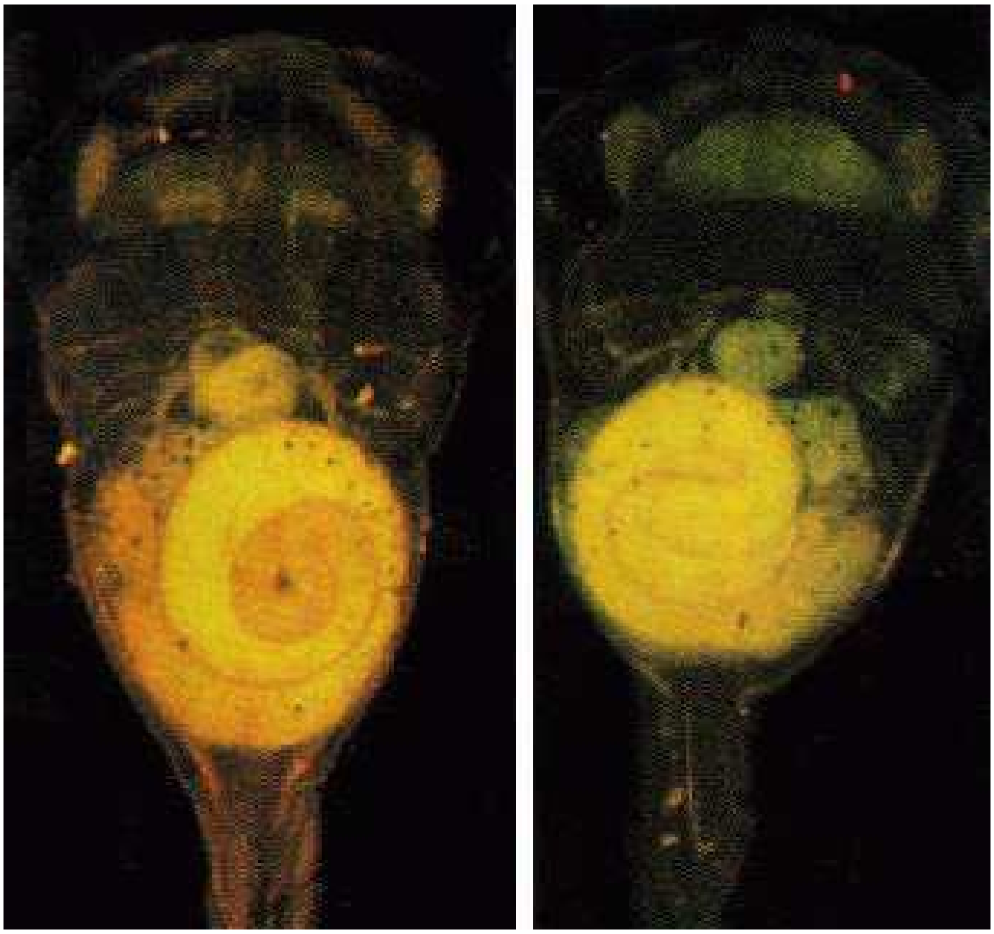


FIG. 1.8 – **Le gène** *Pitx2. En injectant le gène Pitx2 dans le côté droit de l'organisme à un stade précoce du développement embryonnaire d'un crapaud (du genre Xenopus), des chercheurs ont réussi (droite) à inverser la position de tous les viscères par rapport à la position normale (gauche) ; ici, en particulier, on distingue l'enroulement opposé des intestins.*

1.3 Les symétries et asymétries du cerveau

Anatomiquement, le cerveau humain est globalement symétrique. Il se compose de deux hémisphères, dans lequels chaque structure (les différents lobes, les ventricules, les noyaux gris centraux,...) possède un homologue du côté opposé. Les hémisphères sont reliés par des fibres commissurales, dont la plupart se trouvent dans le corps calleux. Très similaires en apparence, ils remplissent des fonctions différentes ; certaines asymétries structurelles sont aussi répertoriées dans la littérature. Je décrirai ces asymétries dans la section 1.3.2 après avoir fait un bref rappel historique sur l'idée de localisation des fonctions cérébrales dans la section 1.3.1.

1.3.1 La localisation des fonctions cérébrales

Les questions sur la nature du corps et de l'esprit ont depuis toujours préoccupé les philosophes et les scientifiques. Si, au cours des siècles, le cerveau s'est rapidement substitué au cœur comme substrat biologique possible à la pensée, en revanche la manière dont interagissent ces deux entités est longtemps restée mystérieuse. Au XVII^e siècle, Descartes croit en une séparation métaphysique de l'âme et du corps, tout en attribuant à la glande pinéale (l'épiphyse) un rôle de médiateur. Au dualisme cartésien, théorie pendant longtemps dominante, s'opposent les partisans du monisme, pour qui la pensée est un processus physique reposant sur de la matière. L'idée est moins bien acceptée, surtout par l'église : au XVIII^e siècle, le médecin breton Julien Offroy de La Mettrie est banni de France puis de Hollande pour ses opinions jugées subversives et ses écrits sont brûlés. Jusqu'au début du XIX^e siècle, entre ces deux courants extrêmes s'intercalent nombre de théories dont le point commun est généralement de considérer l'esprit comme une unité indivisible gérée en grande partie par le cerveau.

Vers 1900, le médecin allemand Franz Joseph Gall affirme fermement que le cerveau est le siège exclusif de la pensée. Mais, contrairement à ses prédécesseurs, il pense aussi qu'il est possible de la fragmenter en facultés élémentaires indépendantes, qui sont en outre localisées dans des aires corticales spécifiques. Ainsi, une aire particulièrement développée procurerait au sujet, de façon innée, la caractéristique qui lui est associée. En effectuant des mesures sur le cerveau, ou plus indirectement sur le crâne, sur lequel, croit Gall, se reflètent fidèlement les circonvolutions du cortex, on doit être capable de déterminer les dispositions morales et intellectuelles de l'individu.

Gall et ses disciples identifient ainsi 37 facultés mentales (Fig. 1.9), et assignent à chacune d'entre elles une zone discrète du cortex qui lui est propre. Cette nouvelle discipline, consistant à inspecter les protubérances du crâne pour déduire les caractéristiques psychologiques de son propriétaire, est nommée *crâniologie*, puis renommée *phrénologie* (du grec *phrên*, intelligence) par les successeurs de Gall. Elle connaît un immense succès, avant d'être peu à peu discréditée dans la communauté scientifique. On lui reproche en particulier la subjectivité des facultés qu'elle est censée découvrir, fortement influencées par la morale et les convictions personnelles de son inventeur. En outre, on suspecte rapidement que l'hypothèse fondatrice de la discipline est fausse : la surface extérieure du crâne ne traduit pas la forme du cerveau. Quant à une éventuelle relation proportionnelle entre l'étendue spatiale d'une aire corticale et le développement de la faculté mentale associée, elle reste aujourd'hui toujours sujette à caution.

Plus tard, la phrénologie sera largement dévoyée par ses partisans qui en feront parfois un usage peu scrupuleux. Son principal mérite est toutefois d'avancer l'idée qu'il est possible de fragmenter l'esprit en processus simples et indépendants, gérés par des zones spécifiques du cerveau. Ce faisant, elle impose aussi définitivement l'idée que les fonctions mentales puissent reposer sur un substrat physique, ce qui permet désormais d'envisager une compréhension du cerveau en tant qu'organe.

Ainsi, à la même époque, le physiologiste français Pierre Flourens identifie pour la première fois certaines fonctions sensorimotrices sur le cortex. Pour ce faire, il utilise un protocole expérimental rigoureux fondé sur l'ablation de parties spécifiques du cerveau chez des animaux dont il observe le comportement après opération. Parallèlement, il rejette aussi l'idée qu'une telle localisation soit possible chez l'homme pour les fonctions plus élaborées qui, elles, semblent devoir requérir l'usage de l'ensemble des aires corticales. La phrénologie déconsidérée, c'est cette idée de processus mentaux indissociables qui prévaut jusqu'à la découverte du chirurgien français Paul Broca.

En 1861, lors de l'autopsie de l'un de ses patients qui souffrait de troubles d'expression mais jouissait d'une compréhension normale, il constate plusieurs lésions dans une zone du lobe frontal gauche. À la suite de deux de ses compatriotes, Jean-Baptiste Bouillaud et Marc Dax, il émet donc l'hypothèse que cette aire est fortement impliquée dans la production du langage, fournissant ainsi la première preuve de la localisation cérébrale d'une fonction cognitive. En 1874, le psychiatre allemand Carl Wernicke découvrira une zone analogue dans le lobe temporal du même hémisphère, impliquée dans les facultés de compréhension du langage.

La découverte de Broca relance l'intérêt pour l'étude des fonctions cérébrales et de leur localisation. En 1870, deux physiologistes allemands, Gustav Fritsch et Eduard Hitzig, développent une technique de stimulation électrique leur permettant d'étudier des aires discrètes du cortex. Ils confirment ainsi que chaque côté du corps est contrôlé par l'hémisphère contralatéral, et développent une carte des fonctions sensorimotrices chez le chien. Ces résultats sont confirmés et étendus peu après par l'Anglais David Ferrier sur un grand nombre d'autres espèces animales, et par l'Américain Roberts Bartholow sur l'être humain.

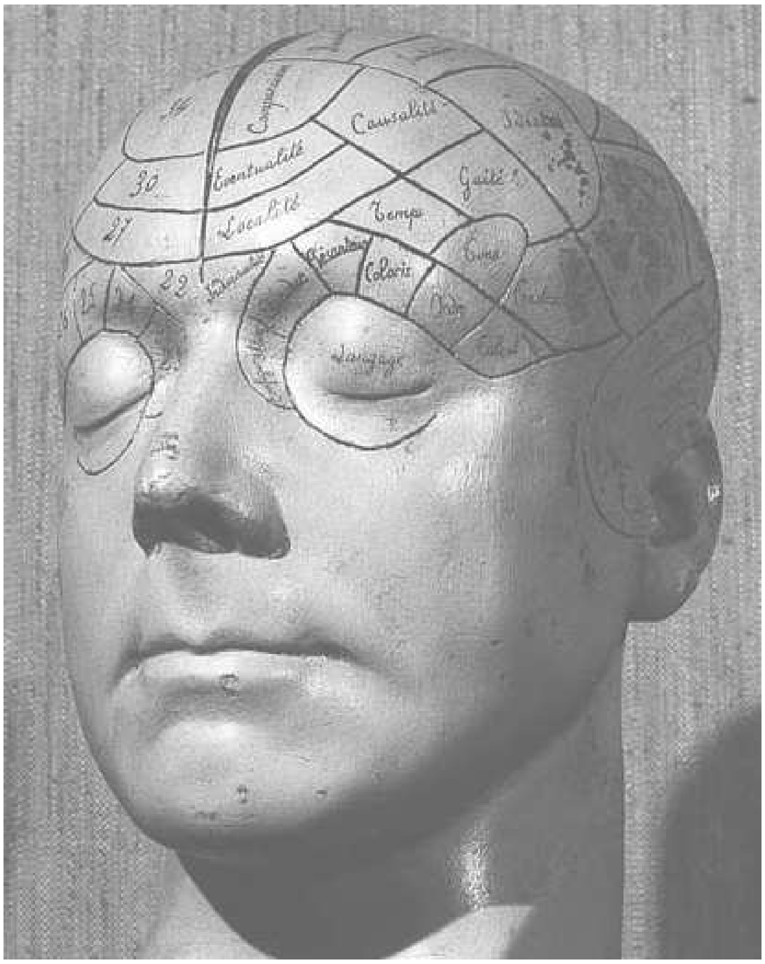


FIG. 1.9 – **La phrénologie.** *Gall et ses successeurs identifient 37 facultés mentales, et assignent à chacune d'entre elles une zone du cortex qui lui est propre. Les circonvolutions corticales se reflètent fidèlement sur le crâne, dont l'examen permet de déterminer les caractéristiques psychologiques du sujet. D'après La Recherche.*

En 1950, le neurologiste canadien Wilder Penfield effectue une synthèse des résultats obtenus jusqu'alors et élabore une cartographie complète des aires corticales motrice et somatosensorielle chez l'Homme. Il en propose une représentation schématique, dans laquelle chaque partie du corps est accolée à la zone qui lui est associée, en fonction de l'étendue spatiale de celle-ci (Penfield et Rasmussen, 1950). Il donne ainsi naissance à deux créatures difformes, qu'il compare à l'homoncule des alchimistes (Fig. 1.10).

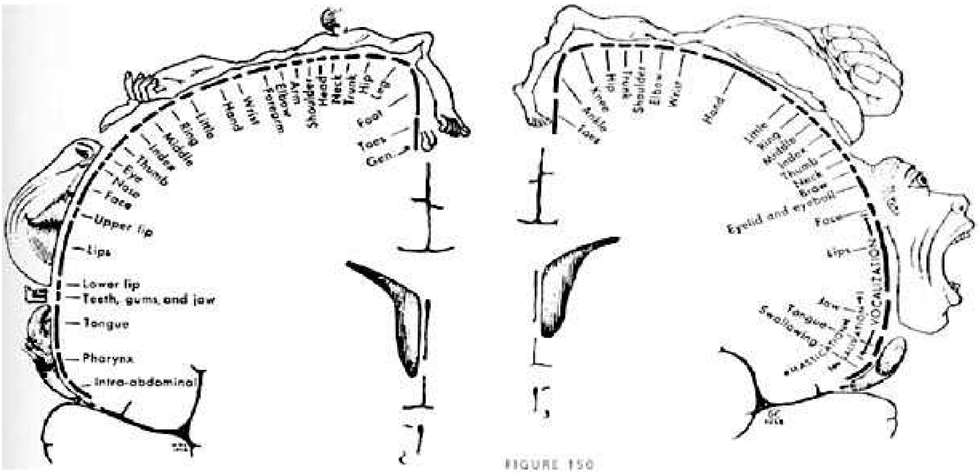


FIG. 1.10 – **Les homoncules de Penfield.** *D'après (Penfield et Rasmussen, 1950). Les aires corticales somatosensorielle (gauche) et motrice (droite) sont cartographiées. Sur les deux cartes (voir aussi Fig. 1.11), chaque partie du corps est projetée sur la zone qui la contrôle, donnant naissance à deux êtres étranges semblables aux homoncules, créatures difformes que prétendaient savoir fabriquer les alchimistes.*

1.3.2 La latéralisation des fonctions cérébrales

Au départ, Broca pense que les deux hémisphères sont identiques, et qu'il doit exister de l'autre côté du cerveau une zone homologue à celle qu'il a identifiée dans l'hémisphère gauche. Ce n'est que quelques années plus tard qu'il reconnaît la spécificité de ce dernier pour la faculté du langage articulé, qu'il relie à la prévalence manuelle droite commune à la majorité des humains. D'autres découvertes ultérieures, notamment celle de Wernicke, mènent à la notion de dominance cérébrale, selon laquelle un hémisphère, le gauche, aurait le monopole du contrôle des fonctions "nobles" du cerveau (entre autres, l'intelligence). Ce n'est qu'au XX^{e} siècle qu'on reconnaît à l'hémisphère droit un statut d'importance égale (Fig. 1.11).

Très schématiquement, la vision moderne est que, le plus souvent, l'hémisphère gauche, plus analytique, commande majoritairement les tâches verbales telles que la parole, l'écriture ou la lecture, tandis que l'hémisphère droit, plus synthétique, est impliqué dans des tâches non-verbales comme l'appréhension de l'espace et des formes (Iaccino, 1993). Il est toutefois difficile détablir une dichotomie stricte : la réalisation d'une tâche mentale simple requiert souvent l'usage des deux hémisphères selon un processus complexe.

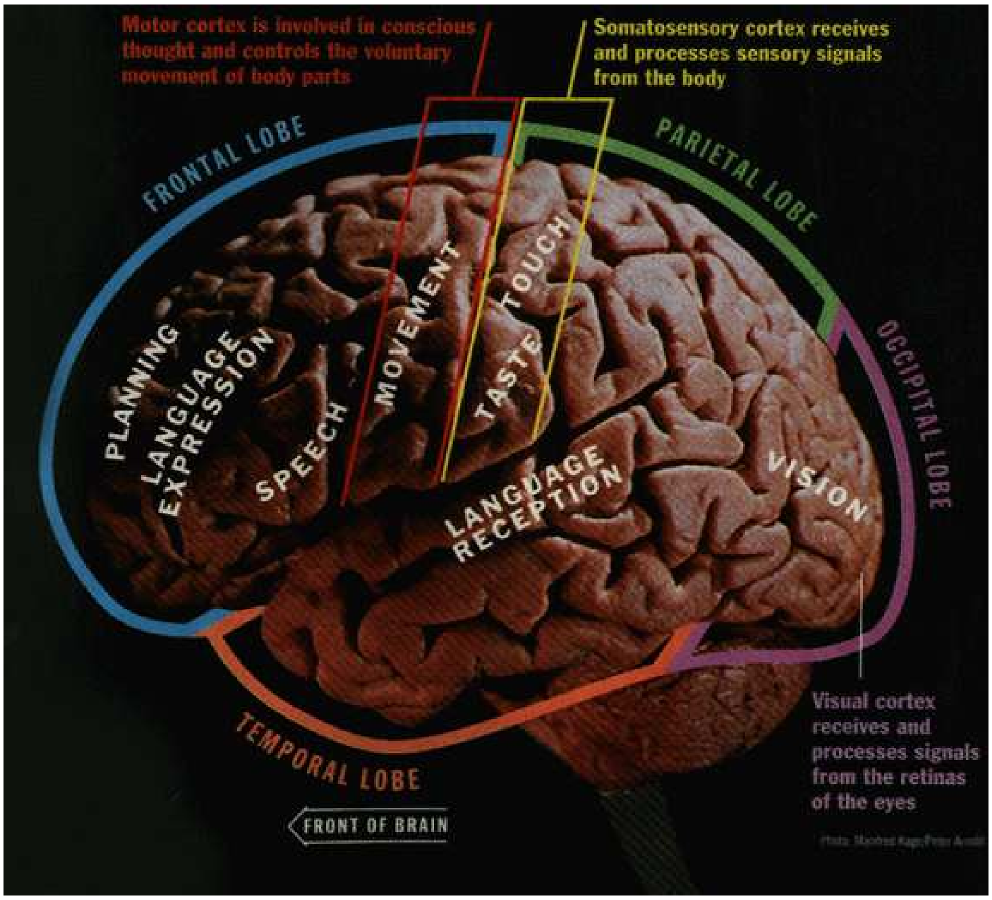


FIG. 1.11 – **La latéralisation des aires fonctionnelles.** *Dans le lobe frontal de l'hémisphère gauche, l'aire de Broca est spécialisée dans la production du langage. Dans le lobe temporal de ce même hémisphère, l'aire de Wernicke est spécialisée dans la compréhension du langage. D'après Time Magazine.*

Pendant longtemps, toutes les connaissances sur les spécialisations hémisphériques ont été fondées sur l'étude des corrélations entre troubles du comportement et lésions unilatérales constatées lors d'examens *post mortem*. Entre autres anomalies, sont d'un intérêt particulier l'aphasie (trouble de l'expression ou de la compréhension du langage), l'agnosie (incapacité à reconnaître ce qui est perçu) ou l'amusie (perte de la capacité de chanter ou de reconnaître une musique). Les techniques de stimulation électrique du cortex (Penfield et Rasmussen, 1950) permettent les premières études *in vivo* de la localisation des fonctions cérébrales et de leur latéralisation. À la même époque, deux autres méthodes plus spécifiques sont développées pour mettre à jour les différences fonctionnelles entre les deux hémisphères.

Une première technique consiste à injecter un barbiturique dans une des deux artères carotides, ce qui a pour effet d'anesthésier l'hémisphère ipsilatéral. Initialement développé pour déterminer l'hémisphère dominant pour le langage avant toute opération chirurgicale, de façon à éviter la lésion d'aires importantes, le test de Wada permet plus généralement d'identifier les fonctions de l'hémisphère contralatéral (Wada et Rasmussen, 1960). Une autre approche classique est fondée sur l'étude de sujets épileptiques ayant subi une section du corps calleux dans un but thérapeutique. Cette opération efficace, qui empêche en grande partie la communication interhémisphérique, a curieusement peu d'effets secondaires sur le patient. Les hémisphères fonctionnent alors comme deux entités indépendantes dont il est possible de déterminer les compétences spécifiques à l'aide d'un protocole expérimental adapté (Sperry, 1964).

Les asymétries fonctionnelles du cerveau ont donc été largement étudiées depuis Broca. Certaines asymétries anatomiques sont également bien répertoriées ; nous citons ici trois des plus connues. Tout d'abord, le lobe frontal est généralement plus gros à droite qu'à gauche ; c'est l'inverse pour le lobe occipital (Iaccino, 1993). Visuellement, tout se passe comme si le cerveau était soumis à un couple de torsion qui lui donnerait cette allure particulière (Fig 3.1). Ensuite, une zone du lobe temporal située dans l'aire découverte par Wernicke, le *planum temporale* est souvent plus large à gauche qu'à droite (Geschwind et Levitsky, 1968). Enfin, la scissure de Sylvius, qui sépare le lobe temporal des lobes frontal et pariétal, n'a ni la même configuration, ni la même longueur dans les deux hémisphères. À gauche, elle est souvent assez horizontale ; à droite, elle est plus courte et oblique vers la verticale à mi-longueur (Iaccino, 1993).

Les relations entre les différentes asymétries cérébrales sont complexes. Tout d'abord, des études classiques montrent que chez 99% des droitiers, qui forment 89% de la population mondiale, proportion à peu près constante depuis plusieurs siècles à tous les endroits du globe (Coren et Porac, 1977), le langage est représenté dans l'hémisphère gauche. C'est aussi le cas de 56% des 11% de gauchers ou d'ambidextres. Pour les 44% restants, cette fonction est soit gérée par l'hémisphère droit, soit répartie plus uniformément entre les deux parties du cerveau (Levy, 1974). Contrairement à ce que pensait Broca, il n'y a donc pas de relation absolue entre la dominance pour le langage et la prévalence manuelle (c'est aussi le cas pour la prévalence visuelle ou auditive). De même, les liens entre asymétries fonctionnelles et anatomiques ne sont pas simples, même s'il existe une corrélation assez générale entre un langage représenté dans l'hémisphère gauche, une prévalence manuelle droite, et un *planum temporale*, une scissure de Sylvius et un couple de torsion conformes aux configurations décrites au paragraphe précédent ; plusieurs études rapportent que ces asymétries anatomiques sont réduites chez les gauchers et chez les femmes (Geschwind et

Levitsky, 1968; LeMay, 1977; Witelson et Kigar, 1992; Bullmore et al., 1995).

Ces asymétries sont-elles innées ou acquises ? De nombreuses théories ont été développées, mettant en évidence l'influence de facteurs développementaux, environnementaux ou génétiques (Lenneberg, 1967; Corballis et Morgan, 1978; Geschwind et Galaburda, 1987; Kinsbourne, 1975; Annett, 1985; McManus, 1985). Aucune ne rend compte de toutes les observations, souvent contradictoires, relatives à la latéralisation cérébrale, et il est probable que celle-ci soit déterminée par un ensemble d'éléments plutôt que par une cause unique. D'une part, le cerveau semble démontrer une certaine plasticité : il reste généralement peu de séquelles de lésions de l'hémisphère gauche survenues tôt dans l'enfance. Souvent, tout se passe comme si une réorganisation s'opérait et que d'autres zones de l'hémisphère droit tenaient le rôle des aires atteintes, ce qui témoigne d'une certaine équipotentialité des deux côtés (Rasmussen et Milner, 1977). D'autre part, l'asymétrie du *planum temporale* a été observée chez le fœtus, suggérant une prédisposition forte de cette zone à développer des capacités spécifiques dans l'hémisphère gauche (Wada et al., 1975). De même, la prévalence manuelle des parents influence significativement celle de leur enfant ; en particulier, s'ils sont tous les deux gauchers, l'enfant aura plus de chances d'être gaucher que s'ils étaient droitiers (McManus, 1985). Inversement, les jumeaux monozygotes, disposant du même patrimoine génétique, n'ont pas toujours la même prévalence manuelle (McManus, 1980).

1.4 Motivations, contributions et plan du manuscrit

Les asymétries fonctionnelles et anatomiques sont donc reliées d'une façon qui est encore largement méconnue. Depuis quelques années, un intérêt croissant se porte sur les anomalies d'asymétrie structurelle, dont on pense qu'elles pourraient sous-tendre certains troubles du comportement. C'est le cas de la dyslexie, pour laquelle une réduction de l'asymétrie du *planum temporale* a été rapportée (Galaburda et al., 1987). Le même phénomène a été noté chez des sujets schizophrènes (Kwon et al., 1999), pour lesquels une réduction de l'asymétrie normale des lobes frontal et occipital est également suspectée (Crow, 1993; Bilder et al., 1994). À titre d'anecdote, citons aussi une étude récente qui rapporte la configuration très atypique de la scissure de Sylvius gauche du cerveau d'Einstein ; elle est très similaire à celle de l'hémisphère droit (Witelson et al., 1999). Selon les auteurs des mesures, cette anomalie surprenante pourrait être à l'origine des facultés extraordinaires du physicien.

Aujourd'hui, les techniques d'imagerie médicale offrent de nouvelles opportunités pour étudier le cerveau et, plus spécifiquement, ses asymétries fonctionnelles et anatomiques. La plupart des premières études fondées sur ces techniques ont permis de confirmer les asymétries suspectées, notamment structurelles, sur des populations plus importantes (LeMay, 1977; LeMay et Culebras, 1972; Kertesz et al., 1990; Steinmetz et al., 1989; Steinmetz et al., 1991). Plus récemment, des corrélations entre anomalies d'asymétrie et pathologie ont été suggérées (Kwon et al., 1999; Bilder et al., 1994). Des études récentes notent une augmentation bilatérale du signal enregistré dans le pulvinar dans les IRM (Images par Résonance Magnétique) pondérées en T2 pour des sujets atteints de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (Zeidler et al., 2000; Oppenheim et al., 2000). De même, une réduction bilatérale de l'activité métabolique a été enregistrée dans les régions pariétale, temporale et préfrontale chez des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer (Minoshima et al., 1995). De façon plus générale, des mesures d'asymétrie dans les images médicales peuvent être utiles pour toutes sortes de diagnostics : les fractures dans les images scanner, les lésions ou les tumeurs dans les IRM, les défauts de perfusion dans les images TESP (Tomographie par Emission de Simples Photons),...

Dans ce manuscrit, nous proposons de développer une méthode permettant de quantifier les déviations par rapport à une symétrie bilatérale parfaite dans des images volumiques du cerveau. L'étude se divise de la façon suivante :

– Le chapitre 2 est consacré à l'étude du biais d'intensité dans les IRM cérébrales, dû en grande partie aux interactions entre le champ magnétique et le sujet (Prima et al., 2001a). Ce travail repose sur la modélisation du processus d'imagerie qui transforme l'intensité "réelle" du voxel (traduisant les propriétés biologiques de la structure neuroanatomique sous-jacente) en l'intensité "observée", celle de l'image. Nous identifions deux des modélisations les plus utilisées, avant d'en proposer une troisième. La principale contribution du chapitre est le développement d'un schéma d'estimation de paramètres commun aux trois modèles. Ce schéma repose sur une modélisation fonctionnelle du biais, et l'utilisation du principe du maximum de vraisemblance impliquant une optimisation selon un algorithme ECM. Nous proposons aussi d'inclure une étape de rejet des voxels aberrants rendant l'estimation plus robuste. Nous montrons que le biais possède une structure asymétrique typique, point qui sera développé dans le chapitre 4.

– Le chapitre 3 porte sur l'étude du plan de symétrie bilatérale du cerveau (Prima et al., 1999; Prima et al., 2000; Prima et al., 2001b). Cette symétrie bilatérale est imparfaite, et notre but est de définir et de calculer ce plan en ne prenant en compte que les aires très symétriques du cerveau, tant pour des images fonctionnelles qu'anatomiques. Aussi notre méthode repose-t-elle sur une définition mathématique originale de ce plan (aussi appelé plan médian sagittal) à l'aide d'un critère robuste de type moindres carrés tamisés ("least trimmed squares"). Nous validons l'algorithme et évaluons sa précision sur une base de données d'images synthétiques et réelles.

– À partir du plan de symétrie calculé dans le chapitre 3, le chapitre 4 présente une méthode de calcul d'un champ vectoriel dense permettant de quantifier l'asymétrie du cerveau dans les IRM. Ce calcul repose sur l'utilisation d'un algorithme de recalage non-rigide, aussi utilisé pour fusionner ces informations d'asymétrie à l'échelle de populations de sujets (hommes, femmes, normaux, schizophrènes). Après avoir proposé différents opérateurs permettant de réduire l'information vectorielle sous forme scalaire, nous proposons une analyse statistique de l'asymétrie, permettant d'estimer l'asymétrie normale dans une population, ou de comparer l'asymétrie entre deux populations (Thirion et al., 1997; Prima et al., 1998a; Prima et al., 1998b; Roberts et al., 1998; Thirion et al., 1998; Barrick et al., 1999; Thirion et al., 2000). Nous montrons comment le champ de biais, lui-même de structure asymétrique, influence fortement cette analyse. La principale contribution du chapitre est la quantification volumique de l'asymétrie dans les IRM, fondée sur l'utilisation originale d'un algorithme de recalage non-rigide entre l'image et sa symétrique par rapport au plan de symétrie bilatérale.

– Dans la conclusion (chapitre 5), nous effectuons une synthèse de nos travaux et proposons quelques lignes de recherche futures

Chapitre 2

Correction du biais dans les IRM cérébrales

Dans ce chapitre, nous nous intéressons à la correction du biais d'intensité dans les images cérébrales obtenues par résonance magnétique nucléaire. La plupart du temps, les méthodes de la littérature traitant ce problème consistent à modéliser le processus d'acquisition de l'image, avant d'en estimer les paramètres caractéristiques. Après avoir identifié deux des modélisations les plus utilisées, nous en proposons une troisième. Nous montrons ensuite que pour ces trois modèles, il est possible d'identifier l'ensemble des paramètres inconnus selon un schéma d'estimation commun, fondé sur le principe du maximum de vraisemblance. Ce schéma repose en partie sur une modélisation fonctionnelle du biais. L'optimisation s'effectue au moyen d'un algorithme ECM, dans lequel nous proposons d'inclure une étape de rejet des voxels aberrants rendant l'estimation plus robuste. Nous testons les trois algorithmes ainsi construits sur une base de données synthétiques permettant de les valider et de comparer les trois modèles auxquels ils sont associés. Nous présentons des résultats préliminaires sur des données réelles, qui seront développés dans le chapitre 4. Ces résultats montrent que le biais possède une structure asymétrique : en raison de la forme approximativement elliptique de la tête, certaines régions du cerveau sont systématiquement en hyper-intensité par rapport aux régions homologues dans l'hémisphère opposé.

2.1 Introduction

2.1.1 Un modèle général du processus d'imagerie

Dans une image cérébrale obtenue par résonance magnétique nucléaire, deux voxels de composition biologique identique n'ont pas nécessairement la même intensité. Principalement en raison des diverses imperfections de l'aimant et des perturbations locales des différents champs magnétiques dues aux interactions avec le sujet (Sled et Pike, 1998), une structure anatomique homogène est systématiquement traduite par des voxels d'intensités hétérogènes, variant lentement dans le volume de l'image. Certaines distortions géométriques sont également parfois constatées, surtout lorsque le champ magnétique est élevé ; nous ne traitons pas ce problème dans ce chapitre (Jezzard et Balaban, 1995). Ces variations d'intensité créent ce que l'on appelle souvent le *champ de biais* ou, plus simplement, *biais* de l'image. Si celui-ci a généralement peu d'impact sur l'interprétation visuelle de l'IRM, il perturbe en revanche la plupart des algorithmes classiques de traitement des images (segmentation, recalage,...) et les analyses quantitatives qui s'ensuivent.

Des méthodes sont classiquement utilisées pour limiter ces variations lors de l'acquisition (Narayana et al., 1988). Elles sont en général capables de corriger une grande partie des défauts propres à l'aimant, mais pas le biais dû au sujet. Aussi de nombreux algorithmes ont-ils été proposés pour estimer celui-ci *a posteriori*, et corriger les intensités de l'image en conséquence. L'approche générale consiste à modéliser le processus d'imagerie qui transforme l'intensité "réelle" du voxel, traduisant les caractéristiques physiques de la structure sous-jacente, en l'intensité "observée", qui en est une version dégradée par le champ de biais b et un bruit aléatoire ε_i^{mes} systématique, dû aux capteurs et souvent appelé *bruit de mesure*. En termes mathématiques, étant donné un voxel i de coordonnées v_i dans l'IRM, son intensité y_i est généralement considérée comme étant reliée à l'intensité réelle x_i suivant :

$$y_i = b_i x_i + \varepsilon_i^{mes}$$

Tout au long de ce chapitre, considérant qu'il y a n voxels dans le volume de l'image, nous notons le biais $b = (b_i)_{i=1...n}$, l'IRM $y = (y_i)_{i=1...n}$, et l'image "idéale", non corrompue, $x = (x_i)_{i=1...n}$. Le biais est généralement considéré comme une fonction des coordonnées v_i, variant lentement dans le volume (*i.e.*, $b_i = b(v_i)$), et supposé multiplicatif, en accord avec la nature intrinsèque des phénomènes physiques sous-jacents (Sled et Zijdenbos, 1998). Dans les IRM, le bruit de mesure ε_i^{mes} possède une densité de probabilité ricienne (Sijbers et al., 1998). Lorsque le rapport signal sur bruit RSB est faible (idéalement, RSB = 0), une loi de Rice est semblable à une loi de Rayleigh. Lorsque le RSB est plus élevé (typiquement, RSB > 3), la densité du bruit est bien approchée par une loi gaussienne (Sijbers et al., 1998).

Ainsi, dans la boîte crânienne, le bruit de mesure est très souvent considéré comme additif, stationnaire, blanc et gaussien, d'écart-type σ : $\varepsilon_i^{mes} = \varepsilon^{mes} \sim N(0,\sigma^2)$.

Une modélisation pratique et très utilisée consiste à considérer que chaque voxel traduit les propriétés biologiques d'une seule structure anatomique, bien que des efforts aient été menés pour modéliser les effets de volume partiel (Santago et Gage, 1995; Nocera et Gee, 1997). Le cas échéant, nous noterons $c = (c_i)_{i=1...n}$ la segmentation du cerveau, c_i étant le label du voxel i. Une hypothèse très simple est de supposer que l'intérieur de la boîte crânienne est composé d'un faible nombre m de structures d'intérêt. En particulier, ne considérer que le liquide céphalo-rachidien, la matière grise et la matière blanche s'avère souvent pratique, leurs intensités moyennes respectives étant généralement très différentes. Cela permet d'affecter la plupart des voxels du volume intra-crânien à l'une de ces trois classes de façon univoque.

Dans une structure anatomique donnée ω_k, on observe généralement des différences de composition biologique selon la zone considérée. Elles entraînent d'autres variations d'intensité dans l'image qui, elles, fournissent des informations pertinentes sur l'anatomie du sujet. Ainsi, dans une IRM pondérée en T1, la matière blanche est plus claire dans le corps calleux (Worth et al., 1997). Pour tenir compte de cette variabilité naturelle, la distribution des intensités dans une structure donnée est souvent supposée fluctuer autour d'une valeur moyenne μ_k, ce qui peut s'écrire simplement, si le voxel i est dans ω_k :

$$x_i = \mu_k + \varepsilon_i^{bio}$$

Ce "bruit biologique" ε_i^{bio} est spatialement corrélé, puisque dû aux propriétés intrinsèques de l'objet imagé. Mais dans la plupart des travaux relatifs à la segmentation du cerveau, il est souvent modélisé comme étant blanc, dépendant de la structure considérée, stationnaire et gaussien, de faible variance σ_k^2 : $\varepsilon_i^{bio} \sim N(0,\sigma_k^2)$ (Cline et al., 1990; Gerig et al., 1992; Liang et al., 1994; Schroeter et al., 1998). Cela nous amène à réécrire le modèle du processus d'imagerie comme suit :

$$y_i = b_i(\mu_k + \varepsilon_i^{bio}) + \varepsilon^{mes}, \text{ avec } \varepsilon^{mes} \sim N(0,\sigma^2) \text{ et } \varepsilon_i^{bio} \sim N(0,\sigma_k^2) \text{ si } c_i = \omega_k$$

2.1.2 Deux modèles simplifiés

En suivant ce modèle très général, nombre d'auteurs ont proposé des modifications et des hypothèses supplémentaires dans le but de faciliter l'estimation du champ de biais et la correction des intensités en conséquence. Deux stratégies ont été principalement utilisées, menant à deux modèles simplifiés.

Dans certains travaux (Dawant et al., 1993; Meyer et al., 1995; Rajapakse et Kruggel, 1998; Pham et Prince, 1999; Styner et al., 2000), l'image "réelle", non corrompue x est supposée (au moins localement) constante par morceaux, et fonction de la structure neuroanatomique sous-jacente ω_k : $x_i = \mu_k$. Cela revient à négliger la variabilité biologique des structures cérébrales par rapport au bruit de mesure ($\varepsilon_i^{bio} \ll \varepsilon^{mes}$). Le modèle général présenté dans la section précédente se réduit alors à une forme simplifiée que nous appelons modèle 1, défini comme suit :

$$y_i = b_i \mu_k + \varepsilon^{mes} \text{ si } c_i = \omega_k, \text{ avec } \varepsilon^{mes} \sim N(0,\sigma^2) \qquad \textbf{(modèle 1)}$$

Dans d'autres travaux (Wells III et al., 1996b; Van Leemput et al., 1999a; Van Leemput et al., 1999b), on suppose que le bruit de mesure peut être au moins partiellement supprimé par un filtrage passe-bas de l'image (par exemple, une diffusion anisotrope (Perona et Malik, 1990; Gerig et al., 1992)). Le risque est de perdre également les informations biologiques pertinentes que traduisent certaines variations d'intensité (Guillemaud et Brady, 1997). Cependant, comme noté précédemment, celles-ci étant spatialement corrélées, elles sont susceptibles d'être en partie préservées. Alors, le modèle général se réduit simplement à :

$$y_i = b_i x_i$$

Dans (Wells III et al., 1996b; Guillemaud et Brady, 1997; Van Leemput et al., 1999a; Van Leemput et al., 1999b), pour des raisons de simplicité de calcul que nous détaillerons dans la section 2.3, une transformation logarithmique est appliquée à ce modèle, qui rend le biais additif. Il est alors particulièrement pratique de supposer que, dans une structure anatomique ω_k donnée, les intensités réelles x_i fluctuent autour d'une valeur moyenne μ'_k, et que ces fluctuations traduisent un bruit biologique $\varepsilon_i'^{bio}$ suivant une loi gaussienne $N(0,\sigma_k'^2)$. Cette hypothèse est contradictoire avec celle traditionnellement faite dans les méthodes de segmentation probabiliste des IRM cérébrales, qui supposent que la distribution de ε_i^{bio} est gaussienne (Cline et al., 1990; Gerig et al., 1992; Liang et al., 1994; Schroeter et al., 1998) ; dans ce cas, il ne peut en être de même pour $\varepsilon_i'^{bio}$. Ce point n'est pas évoqué dans les articles concernés (Wells III et al., 1996b; Guillemaud et Brady, 1997; Van Leemput et al., 1999a; Van Leemput et al., 1999b). Néanmoins, en suivant cette hypothèse, le modèle général se réécrit :

$$\log y_i = \log b_i + \mu'_k + \varepsilon_i'^{bio}, \text{ avec } \varepsilon_i'^{bio} \sim N(0,\sigma_k'^2) \text{ si } c_i = \omega_k \qquad \textbf{(modèle 2)}$$

2.1.3 Motivations et plan du chapitre

Que se passe-t-il si, contrairement au modèle 2, nous choisissons de conserver l'hypothèse d'une loi gaussienne pour ε_i^{bio}, ce qui semble plus naturel ? Nous obtenons un troisième modèle, appelé modèle 3 :

$$y_i = b_i(\mu_k + \varepsilon_i^{bio}),\ \text{avec}\ \varepsilon_i^{bio} \sim N(0,\sigma_k^2)\ \text{si}\ c_i = \omega_k \qquad (\textbf{modèle 3})$$

À notre connaissance, ce modèle n'a pas été utilisé dans les problèmes d'estimation du biais. Les deux premiers modèles, en revanche, ont été largement étudiés et un grand nombre de méthodes très diverses ont été proposées pour identifier leurs paramètres sous-jacents, et en particulier, le champ de biais. Le point de départ de notre travail est la constatation qu'il est difficile de comparer des modèles dont les paramètres sont identifiés selon des méthodes différentes.

L'objet de ce chapitre est d'utiliser une stratégie d'estimation commune aux trois modèles proposés ci-dessus, dans le but d'évaluer leurs qualités respectives et d'identifier le modèle le mieux adapté aux données réelles. Cette stratégie a été proposée dans (Van Leemput et al., 1999a; Van Leemput et al., 1999b) pour le modèle 2. Dans un premier temps, elle consiste à effectuer une paramétrisation fonctionnelle du champ de biais, ainsi caractérisé par un faible nombre de coefficients. Ensuite, les paramètres inconnus du modèle (moyennes et variances des structures d'intérêt, coefficients du biais) sont estimés selon le principe du maximum de vraisemblance au moyen d'un algorithme Expectation/Conditional Maximization (ECM) (Meng et Rubin, 1993), variante de l'algorithme Expectation/Maximization (EM) classique (sections 2.3.2 et 2.3.4). Comme suggéré dans (Van Leemput et al., 1999a; Van Leemput et al., 1999b), un atlas probabiliste du cerveau (Evans et al., 1993), recalé sur le sujet à étudier, est utilisé pour identifier les proportions du modèle de mélange sous-jacent au schéma d'estimation pour les trois structures d'intérêt (liquide céphalo-rachidien, matière grise, matière blanche).

Le schéma itératif de l'algorithme ECM n'est pas strictement identique pour les trois modèles. En particulier, il requiert une modélisation du biais propre à chacun d'entre eux. Nous proposons deux paramétrisations adaptées aux modèles 1 et 3, et montrons en quoi elles sont comparables avec celle proposée dans (Van Leemput et al., 1999a; Van Leemput et al., 1999b) pour le modèle 2 (section 2.3.3). En outre, si pour les modèles 1 et 2 l'algorithme ECM fournit des formules itératives très simples, qui impliquent la résolution de systèmes linéaires, ce n'est en revanche pas le cas pour le modèle 3. Pour celui-ci, nous proposons une approximation, appelée OSL (One-Step-Late, "en retard d'une itération") et déjà utilisée pour la reconstruction de données SPECT (Green, 1990a; Green, 1990b), qui permet de remédier à la non-linéarité des équations d'estimation, et nous montrons qu'elle influe peu sur la précision de l'algorithme.

Dans ce schéma d'estimation général, nous proposons aussi d'inclure une étape de rejet des voxels aberrants, inspirée par l'estimation selon le critère LTS (Least Trimmed Squares, "moindres carrés tamisés") (Rousseeuw et Leroy, 1987). Cette technique d'estimation robuste a pour but d'éliminer les voxels inadaptés au modèle de mélange, en particulier ceux ne pouvant pas être affectés à une structure anatomique de façon univoque en raison des effets de volume partiel (section 2.3.6). Les trois algorithmes ainsi construits présentent la même complexité algorithmique, à peu de choses près : il n'y a qu'un paramètre de variance à estimer pour le modèle 1 (celle du bruit de mesure), contre $m = 3$ paramètres pour les deux autres (les variances du bruit biologique).

Dans la section 2.2, nous répertorions les méthodes de résolution proposées dans la littérature pour identifier les paramètres attachés aux deux premiers modèles, et détaillons le modèle 3. Ensuite, nous décrivons le schéma d'estimation commun aux trois modèles, et précisons les caractéristiques propres aux trois algorithmes correspondants dans la section 2.3. Leurs propriétés de convergence et leur précision sont évaluées sur des échiquiers synthétiques dans la section 2.4.1, qui démontre leurs comportements très similaires. Ensuite, pour évaluer quel modèle est le mieux adapté, nous appliquons les trois algorithmes à un ensemble d'IRM synthétiques pour lesquelles le biais a été simulé de façon réaliste (section 2.4.2). Enfin, nous présentons des résultats sur des données réelles dans la section 2.4.3. Ces résultats montrent une asymétrie caractéristique du biais, due à la forme grossièrement ellipsoïdale de la tête (Sled et Pike, 1998).

2.2 Les trois modèles simplifiés

2.2.1 Modèle 1

Rappelons l'expression du modèle 1 :

$$y_i = b_i \mu_k + \varepsilon^{mes} \text{ si } c_i = \omega_k, \text{ avec } \varepsilon^{mes} \sim N(0,\sigma^2) \qquad \textbf{(modèle 1)}$$

Dans plusieurs articles, suivant ce modèle, un ensemble de voxels de contrôle susceptibles d'avoir la même intensité réelle x_i est identifié manuellement ou automatiquement. Ensuite, le biais est modélisé comme une fonction des coordonnées spatiales des voxels : un polynôme de degré faible (Meyer et al., 1995), une spline de type plaque mince (Dawant et al., 1993),... Les paramètres le caractérisant peuvent alors être estimés soit par interpolation (Dawant et al., 1993) (ce qui revient à négliger aussi le bruit de mesure), soit par approximation aux moindres carrés (Dawant et al., 1993; Meyer et al., 1995) (en accord avec la nature gaussienne du bruit de mesure), ou encore *via* une M-estimation (Styner et al., 2000) (plus robuste aux inadéquations éventuelles des données par rapport au modèle).

Une interprétation probabiliste très utilisée du modèle 1 consiste à considérer les intensités (y_i) comme les réalisations d'un champ aléatoire (Y_i) caractérisé par une densité de probabilité variant spatialement et dépendante de la structure anatomique sous-jacente : $Y_i \sim N(b_i\mu_k,\sigma^2)$ si $c_i = \omega_k$. Des techniques classiques d'estimation statistique (annexe 1) et les algorithmes d'optimisation associés peuvent alors être utilisés pour évaluer les paramètres inconnus du modèle. Tous ces paramètres n'ont pas le même statut. D'une part, les labels (c_i) ne peuvent prendre que certaines valeurs prédéfinies, selon le nombre de structures considérées. D'autre part, les paramètres relatifs aux structures anatomiques, au biais et au bruit de mesure peuvent prendre des valeurs réelles *a priori* quelconques. Enfin, il paraît intuitif que si les labels sont connus, l'estimation des autres paramètres pourra s'effectuer plus facilement, l'intensité y_i ne rentrant alors en compte que dans l'estimation des paramètres de la structure dont elle représente les propriétés physiques. Réciproquement, si tous les paramètres autres que les labels sont connus, ceux-ci peuvent être évalués plus aisément.

Suivant cette idée, un schéma itératif en trois étapes est proposé dans (Rajapakse et Kruggel, 1998), qui consiste à estimer itérativement la segmentation c, les moyennes (μ_k) et la variance σ^2 du bruit de mesure, considérée ici comme dépendante de la classe ($\sigma^2 = \sigma_k^2$), et le biais b. Étant donnée une estimée initiale des paramètres (μ_k), (σ_k) et (b_i), la densité conditionnelle des variables aléatoires Y_i est complètement déterminée. La segmentation c est alors supposée être la réalisation d'un champ aléatoire C de densité *a priori* markovienne traduisant sa cohérence spatiale, guidée par l'anatomie sous-jacente. Le calcul de la densité *a posteriori* de ce champ, à l'aide du théorème de Bayes, permet de réunir la connaissance *a priori* dont on dispose et l'information nouvelle apportée par l'image. La segmentation optimale est alors estimée selon le principe du maximum *a posteriori* (MAP) (annexe 1), au moyen d'un algorithme Iterated Conditional Modes (ICM) (Besag, 1986). Réciproquement, la segmentation et le biais étant supposés connus, les paramètres de moyenne et de variance sont estimés selon le principe du maximum de vraisemblance (MV) (annexe 1). Enfin, la segmentation et les paramètres de moyenne et de variance étant considérés comme fixes, le biais est estimé en chaque point, toujours selon le principe du MV ; cette estimation étant insuffisamment contrainte, l'image de biais ainsi obtenue est lissée par un filtre passe-bas, dans le but de garantir une certaine cohérence spatiale. En pratique, l'algorithme des K-moyennes fournit la segmentation initiale, et dans un premier temps le biais est supposé être égal à 1 dans tout le volume.

Une autre formulation du problème, souvent utilisée, consiste à exprimer les densités marginales des variables Y_i en utilisant le théorème des probabilités totales, le label c_i en un voxel donné i étant supposé issu d'une variable aléatoire définie par les m probabilités *a priori* $P(c_i = \omega_k; \theta)$, où θ est le vecteur de paramètres inconnus $(\mu_1, \ldots, \mu_m, \sigma, b_1, \ldots, b_n)$:

$$p_i(y_i; \theta) = \sum_k p_i(y_i | \omega_k; \theta) P(c_i = \omega_k; \theta)$$

Cette formulation, souvent appelée modèle de mélange, amène à fonder toute inférence ultérieure sur ces densités marginales uniquement. La segmentation c devient une donnée "cachée" du problème, qui n'intervient plus dans le processus d'estimation que par l'intermédiaire des "proportions" du modèle de mélange. Dans (Pham et Prince, 1999), ces proportions $(\pi_1, \ldots, \pi_m)$ sont supposées être les mêmes pour tous les voxels de l'image, mais considérées comme étant inconnues. Par comparaison avec la méthode présentée dans (Rajapakse et Kruggel, 1998), le biais b n'est plus considéré comme une quantité inconnue et fixe, sous-jacente au modèle, mais comme la réalisation d'un champ aléatoire B, caractérisé par une densité de probabilité *a priori* markovienne, qui traduit ses variations lentes. Sa densité *a posteriori* (qui dépend des autres paramètres à estimer) est alors calculée à partir des densités marginales décrites ci-dessus *via* le théorème de Bayes, puis maximisée par rapport à b, aux $2m$ paramètres de classe $(\mu_k, \sigma_k)_{k=1\ldots m}$ (le bruit est encore supposé dépendre de la structure anatomique sous-jacente) et aux m proportions $(\pi_k)_{k=1\ldots m}$, ce qui fournit à la fois l'estimateur du MAP du biais, et les estimateurs du MV des $3m$ autres paramètres du modèle. En pratique, la maximisation de cette densité n'est pas réalisable directement, et les paramètres optimaux doivent être estimés numériquement. L'utilisation d'algorithmes de type Newton-Raphson est possible, mais lourde et potentiellement instable. Ici, l'optimisation est effectuée au moyen d'un algorithme ECM, variante de l'algorithme EM classique (sections 2.3.2 et 2.3.4).

2.2.2 Modèle 2

Comme décrit dans l'introduction, le modèle 2 s'exprime selon :

$$\log y_i = \log b_i + \mu'_k + \varepsilon_i'^{bio}, \text{ avec } \varepsilon_i'^{bio} \sim N(0,\sigma_k'^2) \text{ si } c_i = \omega_k \qquad \textbf{(modèle 2)}$$

En considérant toujours les intensités (y_i) comme les réalisations d'un champ aléatoire (Y_i), on peut écrire : $\log Y_i \sim N(\log b_i + \mu'_k,\sigma_k'^2)$ si $c_i = \omega_k$. Ainsi, la densité conditionnelle de $\log Y_i$ est gaussienne mais n'est pas stationnaire. Dans (Wells III et al., 1996b; Guillemaud et Brady, 1997), suivant ce modèle, le schéma d'estimation est très proche de celui décrit dans (Pham et Prince, 1999), excepté que les paramètres de classe sont considérés comme connus, de même que les proportions du modèle de mélange qui sont de plus supposées égales. En outre, la densité *a priori* du biais est supposée gaussienne. Le biais est donc la seule inconnue du modèle, estimée selon le principe du MAP au moyen d'un algorithme EM classique.

Dans (Van Leemput et al., 1999a; Van Leemput et al., 1999b), en gardant l'idée d'un modèle de mélange, mais dont les proportions varient selon la position des voxels dans le volume de l'image (fournies par le recalage affine d'un atlas probabiliste sur l'IRM), et sont fixes durant tout le processus d'estimation, un modèle fonctionnel plutôt que probabiliste est proposé pour le biais, qui réduit considérablement le nombre de paramètres inconnus à estimer tout en traduisant sa cohérence spatiale. Plus précisément, le logarithme du biais est modélisé comme un polynôme de faible degré (au maximum 4) dont les coefficients sont estimés, conjointement avec les paramètres de classe, selon le principe du MV. Comme dans (Pham et Prince, 1999), cette optimisation est effectuée au moyen d'un algorithme ECM (section 2.3.4).

2.2.3 Modèle 3

$$y_i = b_i(\mu_k + \varepsilon_i^{bio}), \text{ avec } \varepsilon_i^{bio} \sim N(0,\sigma_k^2) \text{ si } c_i = \omega_k \qquad \textbf{(modèle 3)}$$

Le modèle 2 peut donc sembler peu naturel ; si nous choisissons de garder un modèle gaussien pour le bruit biologique, la nature multiplicative du biais mène à une densité conditionnelle plus complexe pour Y_i: $Y_i \sim N(b_i\mu_k, b_i^2\sigma_k^2)$. La densité conditionnelle est gaussienne mais n'est pas stationnaire et, par comparaison avec le modèle 2, de variance $b_i^2\sigma_k^2$ variable selon la position du voxel considéré et la valeur du biais en ce point. Cela rend les calculs d'estimation plus difficiles, comme montré dans la section 2.3.4; en particulier, même l'algorithme ECM ne fournit alors plus de solution explicite, ce qui nous amène à proposer une approximation permettant de s'affranchir de ce problème.

Il est à noter que dans le modèle 2, un préfiltrage de l'image étudiée permet de supprimer le terme additif dû au bruit de mesure et donc, d'un point de vue mathématique, d'effectuer la transformation logarithmique du modèle général. Ici, même si nous travaillons directement sur les intensités et pas sur leur logarithme, le préfiltrage est justifié par la forme des équations fournie par l'algorithme ECM (section 2.3.4 et annexe 2). Leur résolution, qui implique déjà une approximation (OSL) par rapport aux deux premiers modèles, serait encore plus complexe en présence de bruit de mesure.

2.3 Les trois algorithmes de résolution

2.3.1 Principe général

Nous considérons qu'il y a $m = 3$ structures d'intérêt (liquide céphalo-rachidien, matière grise, matière blanche) et n voxels dans le volume IRM (ou tout du moins dans la région d'intérêt). Nous proposons d'effectuer une paramétrisation fonctionnelle du biais (détaillée dans la section 2.3.3), ainsi représenté par un faible nombre de coefficients $\alpha_0, \ldots, \alpha_d$. L'objectif est d'estimer les paramètres optimaux des trois modèles selon le principe du MV. Ces paramètres sont regroupés dans le vecteur $\Theta = (\mu_1, \ldots, \mu_m, \sigma_1, \ldots, \sigma_m, \alpha_0, \ldots, \alpha_d)$ (ou $\Theta = (\mu_1, \ldots, \mu_m, \sigma, \alpha_0, \ldots, \alpha_d)$ pour le modèle 1). Le vecteur Θ optimal est celui qui maximise la vraisemblance L de l'image $y = (y_1, \ldots, y_n)$, qui s'écrit (en considérant les labels des voxels comme les réalisations d'un champ aléatoire, et en utilisant le théorème des probabilités totales) :

$$L(y;\Theta) = L(y_1,...,y_n;\Theta) = \prod_{i=1}^{n} p(y_i;\Theta) = \prod_{i=1}^{n} \sum_{k=1}^{m} p(y_i|c_i = \omega_k;\Theta) P(c_i = \omega_k;\Theta)$$

2.3.2 L'algorithme EM

Si les labels des voxels étaient connus, l'estimation du vecteur de paramètres optimal serait triviale. Le fait que nous ne connaissions pas de cette information rend la maximisation directe de la vraisemblance difficile. Il serait possible d'obtenir une solution approchée par des méthodes numériques de type Newton-Raphson, mais celles-ci sont souvent lourdes et potentiellement instables.

L'algorithme EM (Expectation/Maximization) est une alternative proposée dans (Dempster et al., 1977), qui permet de réaliser cette tâche dans le cadre de problèmes à données *incomplètes*. L'idée est de considérer l'existence de données *complètes* relatives au problème en question qui, si elles étaient connues, rendraient l'estimation possible analytiquement. Dans notre cas, il est donc naturel de considérer comme données complètes $z = (z_1, \ldots, z_n)$, où $z_i = (y_i, c_i)$, c'est-à-dire l'ensemble des intensités et des labels des voxels, qui sont observés de façon partielle sous la forme de données incomplètes $y = (y_1, \ldots, y_n)$, c'est-à-dire les intensités seules.

Étant données les intensités y de l'IRM et une estimée initiale $\Theta^{(0)}$ du vecteur de paramètres, l'algorithme EM consiste à alterner l'évaluation de la vraisemblance des données complètes (étape E) et la maximisation de cette estimée $Q(\Theta, \Theta^{(p)})$ par rapport à Θ (étape M). On construit ainsi une suite de vecteurs $(\Theta^{(p)})$ tels que la vraisemblance des données incomplètes (*i.e.*, la vraisemblance de l'image) converge vers un maximum (au moins) local.

En pratique, pour des raisons de simplicité de calculs, nous cherchons en fait à maximiser le logarithme de la vraisemblance de ces données incomplètes, ce qui est strictement équivalent. En outre, nous considérons que les probabilités *a priori* $P(c_i = \omega_k; \Theta)$ sont indépendantes des paramètres du modèle, c'est-à-dire que $P(c_i = \omega_k; \Theta) = P(c_i = \omega_k)$. On peut alors montrer facilement que chacune des étapes de maximisation successives se ramène à résoudre le système suivant :

$$\nabla_\Theta Q(\Theta,\Theta^{(p)}) = \sum_{i=1}^{n} \sum_{k=1}^{m} P(c_i = \omega_k | y; \Theta^{(p)}) \nabla_\Theta [\log p(y_i | c_i = \omega_k; \Theta)] = 0, \tag{2.1}$$

$$\text{où } P(c_i = \omega_k | y; \Theta^{(p)}) \propto p(y_i | c_i = \omega_k; \Theta^{(p)}) P(c_i = \omega_k) \tag{2.2}$$

Comme suggéré dans (Kamber et al., 1992; Van Leemput et al., 1999a; Van Leemput et al., 1999b), les probabilités $P(c_i = \omega_j)$ sont obtenues par recalage affine d'un atlas probabiliste du cerveau avec l'image à étudier, et sont maintenues constantes au cours du processus d'estimation. Cet atlas fournit une connaissance *a priori* de la distribution spatiale des trois structures d'intérêt (liquide céphalo-rachidien, matière grise, matière blanche). En pratique, nous utilisons l'atlas de l'Institut Neurologique de Montréal (Evans et al., 1993) (Fig. 2.1). Pour chacun des trois modèles considérés, après avoir choisi un modèle fonctionnel de biais adapté, comme décrit dans la section 2.3.3, l'équation (2.1) fournit un système de $(2m+d+1)$ équations non-linéaires à $(2m + d + 1)$ inconnues (ou $(m + d + 2)$ pour le modèle 1). Les trois systèmes ainsi obtenus sont décrits dans l'annexe 2. La non-linéarité de ces équations rend impossible l'optimisation directe de la vraisemblance de l'image par un algorithme EM classique. Une généralisation décrite dans la section 2.3.4 permet de s'affranchir de ce problème.

2.3.3 Modélisation du biais

Comme suggéré dans (Van Leemput et al., 1999a; Van Leemput et al., 1999b) pour le modèle 2, nous adoptons pour le biais une modélisation fonctionnelle permettant de le caractériser avec un nombre limité de paramètres, tout en lui garantissant une certaine cohérence spatiale. Dans cette section, nous proposons trois modélisations différentes, chacune étant associée à un des trois modèles du processus d'imagerie, et nous décrivons les densités de probabilités pour Y_i (ou $\log Y_i$ pour le modèle 2) qui en découlent. L'objectif est d'obtenir des densités d'expression simple, de façon à rendre possible une estimation de l'ensemble des paramètres selon le principe du MV. Ainsi, comme noté dans (Van Leemput et al., 1999a; Van Leemput et al., 1999b), modéliser le logarithme du biais comme un polynôme en v_i de faible degré est bien adapté au modèle 2. De la même façon, modéliser le biais (resp.

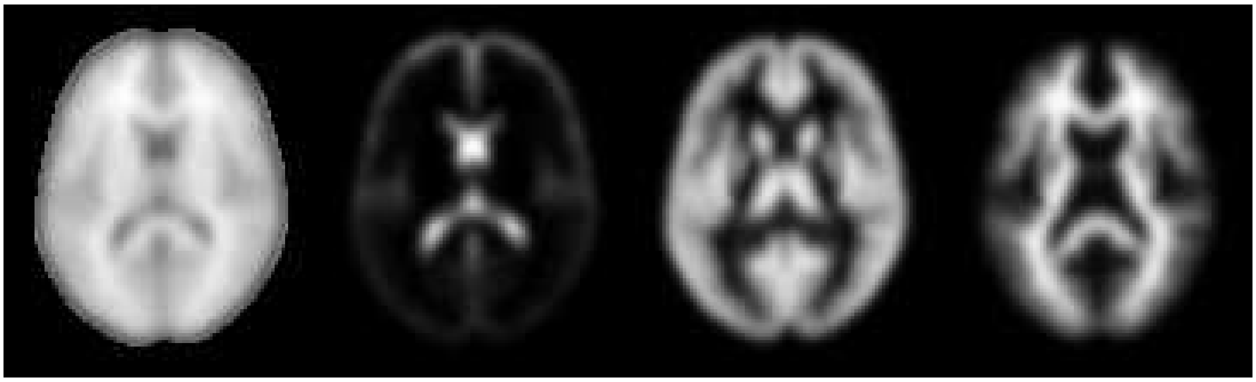


Fig. 2.1 – **Atlas probabiliste de l'Institut Neurologique de Montréal.** *305 IRM cérébrales pondérées en T1 de sujets normaux ont été segmentées, normalisées dans l'espace de Talairach, puis normalisées en intensité. Pour chaque voxel, l'intensité moyenne et la distribution des labels à l'échelle de la population ont été calculées. Ces données traduisent la variabilité du cerveau et des structures qui le composent. Dans le cadre de l'estimation du biais, l'image "moyenne" ainsi construite (à gauche) est recalée de façon affine avec l'IRM étudiée. Ces deux images pouvant être de modalités différentes, le recalage est effectué par maximisation du rapport de corrélation (Roche et al., 1998), technique adaptée à ce type de problèmes. Ce recalage fournit aussi un masque permettant de limiter l'étude à l'espace intra-crânien. Les cartes de distribution des trois structures d'intérêt (de gauche à droite : liquide céphalo-rachidien, matière grise, matière blanche) sont mises dans la géométrie de l'IRM étudiée, et fournissent les proportions* $P(c_i = \omega_j)$ *du modèle de mélange, fixées durant l'ensemble du schéma d'estimation.*

l'inverse du biais) comme un polynôme en v_i de faible degré est naturel pour le modèle 1 (resp. modèle 3). Ces choix permettent d'obtenir des formules relativement simples pour les densités conditionnelles concernées :

– **modèle de biais 1**: $b_i = b(v_i) = \sum_{j=0}^{d} \alpha_j \phi_j(v_i)$

$$\begin{aligned} p(y_i|c_i = \omega_k) &= \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{y_i - b_i\mu_k}{\sigma}\right)^2} \\ &= \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{y_i - \mu_k \sum_{j=0}^{d} \alpha_j \phi_j(v_i)}{\sigma}\right)^2} \end{aligned}$$

– **modèle de biais 2**: $b_i = b(v_i) = \exp(\sum_{j=0}^{d} \alpha_j \phi_j(v_i))$

$$\begin{aligned} p(\log y_i|c_i = \omega_k) &= \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma'_k} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{\log y_i - \log b_i - \mu'_k}{\sigma'_k}\right)^2} \\ &= \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma'_k} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{\log y_i - \sum_{j=0}^{d} \alpha_j \phi_j(v_i) - \mu'_k}{\sigma'_k}\right)^2} \end{aligned}$$

– **modèle de biais 3**: $b_i = b(v_i) = 1/\sum_{j=0}^{d} \alpha_j \phi_j(v_i)$

$$\begin{aligned} p(y_i|c_i = \omega_k) &= \frac{1}{\sqrt{2\pi} b_i \sigma_k} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{y_i - b_i\mu_k}{b_i\sigma_k}\right)^2} \\ &= \frac{\sum_{j=0}^{d} \alpha_j \phi_j(v_i)}{\sqrt{2\pi}\sigma_k} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{y_i \sum_{j=0}^{d} \alpha_j \phi_j(v_i) - \mu_k}{\sigma_k}\right)^2} \end{aligned}$$

Pour le modèle 3, modéliser l'inverse du biais comme un polynôme plutôt que le biais lui-même permet aux $d+1$ coefficients inconnus (α_j) d'apparaître au numérateur plutôt qu'au dénominateur de la densité conditionnelle de Y_i, rendant les calculs ultérieurs plus simples (annexe 2).

Les dimensions de l'image dans les directions x, y et z sont notées respectivement tx, ty et tz. Les fonctions ϕ_j, $j = 0, \ldots, d$ sont les monômes suivants :

– $\phi_0 : (x,y,z) \mapsto 1$
– $\phi_1 : (x,y,z) \mapsto (x - tx/2)$
– $\phi_2 : (x,y,z) \mapsto (y - ty/2)$
– $\phi_3 : (x,y,z) \mapsto (z - tz/2)$

- ...
- $\phi_7 : (x,y,z) \mapsto (x - tx/2)(y - ty/2)$
- ...

On peut démontrer qu'un polynôme de degré D à trois variables se compose d'au plus $\sum_{j=0}^{D} C_{j+2}^{2}$ monômes, c'est-à-dire que $d = 3$ si $D = 1$, $d = 9$ si $D = 2$, $d = 19$ si $D = 3$, et $d = 34$ si $D = 4$. Le degré D contrôle la régularité spatiale du biais : plus D est élevé, plus le biais est susceptible de fluctuer rapidement dans le volume de l'image. Nous montrons dans les sections 2.4.1 et 2.4.2 que $D = 4$ est généralement un choix raisonnable pour chacun des trois modèles.

Avant de poursuivre, une remarque doit être faite : étant donné un nombre réel $\alpha \neq 0$, les paramètres (μ_k,σ_k,b) et $(\alpha\mu_k,\alpha\sigma_k,\alpha b)$ fournissent la même expression pour la densité conditionnelle de Y_i dans le modèle 3. Il en est de même des vecteurs (μ_k,σ,b) et $(\mu_k/\alpha,\sigma,\alpha b)$ dans le modèle 1 et des vecteurs (μ_k,σ_k,b) et $(\mu_k - \log\alpha,\sigma_k,\alpha b)$ dans le modèle 2. Cela signifie que, dans les trois modèles du processus d'imagerie, tous les biais égaux à une constante multiplicative non nulle près sont équivalents, puisque pour un choix adéquat des autres paramètres (qu'il est toujours possible de faire) ils fournissent tous la même valeur de vraisemblance. L'estimation par MV ne fournit donc pas un seul vecteur de paramètres optimal, mais plutôt une famille de vecteurs optimaux, identiques à une constante près : le problème n'est pas assez contraint.

Pour nous ramener à un problème bien posé, nous contraignons donc les trois modèles polynomiaux en fixant $\alpha_0 = 1$ (resp. $\alpha_0 = 0$, $\alpha_0 = 1$) pour le modèle 1 (resp. 2, 3). Cela signifie que, dans les trois cas, de façon arbitraire, nous attribuons au biais la valeur 1 au voxel de coordonnées $(tx/2,ty/2,tz/2)$. L'intensité de ce voxel central dans l'IRM sert donc de référence pour la correction d'intensité de tout le volume. Les trois modèles de biais peuvent donc être réécrits comme suit :

- **modèle de biais 1**: $b_i = b(v_i) = 1 + \sum_{j=1}^{d} \alpha_j \phi_j(v_i)$
- **modèle de biais 2**: $b_i = b(v_i) = \exp(\sum_{j=1}^{d} \alpha_j \phi_j(v_i))$
- **modèle de biais 3**: $b_i = b(v_i) = 1/(1 + \sum_{j=1}^{d} \alpha_j \phi_j(v_i))$

Comme le biais est supposé varier lentement dans l'espace, cette hypothèse implique que les valeurs des polynômes $\sum_{j=1}^{d} \alpha_j \phi_j$ associés à chacun des modèles restent proches de 0 dans tout le volume de l'IRM. Cela amène une autre remarque : au point $x = 0$, les trois fonctions $(x \mapsto 1 + x)$, $(x \mapsto \exp x)$ et $(x \mapsto 1/(1 + x))$ (ou plutôt, $(x \mapsto 1/(1 - x))$) ont le même développement limité $1 + x + o(x)$, comme montré sur la figure 2.2. Par conséquent, pour un polynôme $\sum_{j=1}^{d} \alpha_j \phi_j$ donné, des variations spatiales selon x, y et z occasionnent des changements de valeur du biais de la même ampleur dans les trois modèles. Intuitivement, cela signifie que les trois modèles fonctionnels que nous proposons sont *a priori* capables de retrouver le même genre de biais, avec la même forme globale ; on pourrait dire qu'ils ont la même flexibilité. Cela limite les différences entre les trois algorithmes correspondants, et permet donc une comparaison des trois modèles du processus d'imagerie qui soit relativement indépendante du modèle de biais choisi, conformément à notre objectif. Dans notre schéma d'estimation commun aux trois modèles, estimer le biais revient donc à estimer les d coefficients d'un polynôme, et le vecteur de paramètres à estimer se réécrit, étant données les contraintes apposées sur les trois coefficients α_0 : $\Theta = (\mu_1, \ldots, \mu_m, \sigma_1, \ldots, \sigma_m, \alpha_1, \ldots, \alpha_d)$ (ou $\Theta = (\mu_1, \ldots, \mu_m, \sigma, \alpha_1, \ldots, \alpha_d)$ pour le modèle 1).

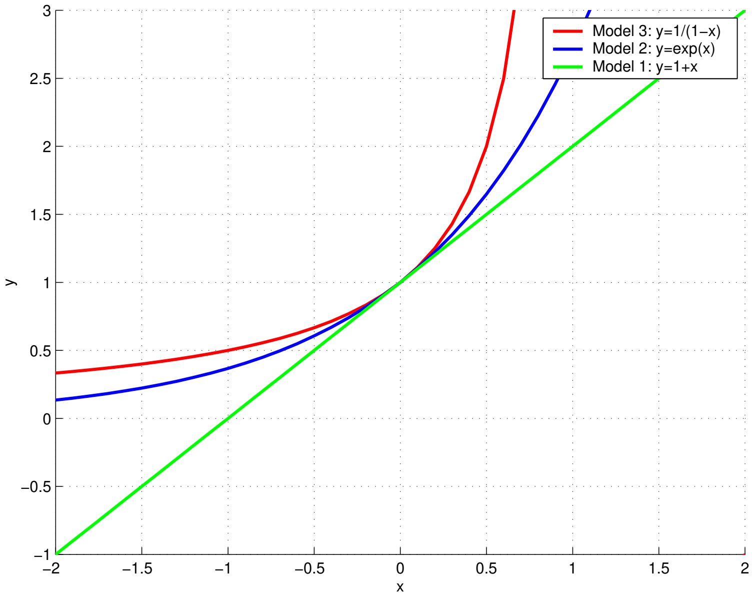


FIG. 2.2 – *Les trois fonctions qui relient les polynômes et le biais dans chacun des modèles ont le même développement limité au point $x = 0$.*

2.3.4 L'algorithme ECM

En pratique, chaque étape de maximisation de l'algorithme EM classique, décrite par l'équation (2.1), mène à des équations sans solution analytique : dans les trois modèles, les paramètres optimaux des structures anatomiques ou du bruit de mesure (moyennes, variances) sont reliés aux paramètres optimaux du biais d'une façon non-linéaire. Pour contourner ce problème, une variante de l'algorithme EM a été proposée dans (Meng et Rubin, 1993), qui consiste à partitionner le vecteur de paramètres $\Theta = (\Theta_1, \ldots, \Theta_N)$, et à remplacer l'étape de maximisation originelle (étape M) par une succession de N maximisations conditionnelles (étapes MC), comme décrit ci-dessous. Comme l'algorithme EM, cet algorithme, connu sous le nom d'ECM (Expectation/Conditional Maximization), fournit une suite de vecteurs $(\Theta^{(p)})$ tels que la vraisemblance de l'image converge vers un maximum (au moins) local (Meng et Rubin, 1993). L'algorithme ECM est un cas particulier d'algorithme GEM (Generalized Expectation/Maximization). Le principe d'un algorithme GEM est de choisir des paramètres qui augmentent l'espérance conditionnelle de la vraisemblance des données complètes à chaque étape M quand sa maximisation directe est impossible analytiquement. Alors, il peut être démontré que la vraisemblance des données incomplètes augmente à chaque itération, comme pour un algorithme EM ou ECM (Wu, 1983), mais dans le cas le plus général la convergence vers un maximum au moins local n'est plus assurée.

- Étape MC 1 : $\Theta_1^{(p+1)} = \max_{\Theta_1} Q((\Theta_1,\ldots,\Theta_N),\Theta^{(p)})$
  $(\Theta_2,\ldots,\Theta_N) = (\Theta_2^{(p)},\ldots,\Theta_N^{(p)})$ est fixé
- Étape MC 2 : $\Theta_2^{(p+1)} = \max_{\Theta_2} Q((\Theta_1,\Theta_2,\ldots,\Theta_N),\Theta^{(p)})$
  $(\Theta_1,\Theta_3,\ldots,\Theta_N) = (\Theta_1^{(p+1)},\Theta_3^{(p)},\ldots,\Theta_N^{(p)})$ est fixé
- Et ainsi de suite...
- Après l'étape MC N, le vecteur de paramètres estimé $\Theta^{(p+1)} = (\Theta_1^{(p+1)},\ldots,\Theta_N^{(p+1)})$ sert à réévaluer la fonction Q lors de l'étape E suivante

Dans notre cas, si nous considérons la partition $\Theta = (\Theta_1,\Theta_2)$, avec $\Theta_1 = (\mu_1,\ldots,\mu_m,\sigma_1,\ldots,\sigma_m)$ (ou $\Theta_1 = (\mu_1,\ldots,\mu_m,\sigma)$ pour le modèle 1), et $\Theta_2 = (\alpha_1,\ldots,\alpha_d)$, l'estimation des paramètres de moyenne et de variance constitue la première étape MC, et fournit une solution explicite $\Theta_1^{(p+1)}$, le biais étant considéré comme fixe, de coefficients $\Theta_2^{(p)}$. Alors, $\Theta_1^{(p+1)}$ étant considéré comme connu, la deuxième étape MC revient à résoudre un système linéaire de d équations à d inconnues, tout du moins dans le cas des modèles 1 et 2 (annexe 1).

Dans le cas du modèle 3, la deuxième étape MC fournit un système d'équations non-linéaires, sans solution analytique : une partie des coefficients du biais à estimer apparaît au dénominateur de l'expression $1/(1+\sum_{j=1}^{d}\alpha_j^{(p+1)}\phi_j(v_i))$ (annexe 2). Une solution numérique pourrait être recherchée par un algorithme de type Newton-Raphson à d dimensions, qui est néanmoins susceptible d'avoir un comportement relativement instable. Nous proposons plutôt d'utiliser une approximation permettant de nous ramener à un système linéaire simple. Cette approximation, déjà utilisée dans (Green, 1990a; Green, 1990b) pour la reconstruction de données SPECT, consiste à remplacer les termes non-linéaires du système obtenu à l'étape $(p+1)$ par leur valeur à l'étape précédente (p), c'est-à-dire, dans notre cas, à remplacer $1/(1+\sum_{j=1}^{d}\alpha_j^{(p+1)}\phi_j(v_i))$ par $1/(1+\sum_{j=1}^{d}\alpha_j^{(p)}\phi_j(v_i))$. Le système devient alors linéaire, comme dans les deux autres modèles. Une justification heuristique de cette approximation est de dire que l'algorithme ECM, comme l'algorithme EM, est connu pour converger relativement lentement, si bien que les valeurs des paramètres estimés à deux étapes successives sont proches les unes des autres. Dans la section 2.4.1, nous montrons que cette approximation permet d'obtenir une précision similaire à celle des deux autres algorithmes.

Un défaut classique des algorithmes de type EM est leur tendance à ne trouver que des optima locaux de la vraisemblance. Par conséquent, une bonne initialisation est souvent fondamentale. Toutefois, dans notre étude, nous avons constaté expérimentalement que les trois algorithmes ECM développés étaient relativement insensibles aux paramètres initiaux. En pratique, le biais est initialisé à 1 dans toute l'image, les moyennes des structures d'intérêt ont des valeurs initiales standard selon la modalité de l'IRM étudiée, et tous les paramètres de variance (bruit biologique ou bruit de mesure) sont arbitrairement initialisées à 5.

Étant donnés ces paramètres initiaux, nous développons un schéma “multi-échelle” : nous recherchons successivement des polynômes de degré croissant, jusqu'à atteindre le degré voulu (*e.g.*, si $D = 4$, le schéma d'estimation se compose de 4 algorithmes ECM successifs). Cela permet d'éviter une partie des problèmes liés aux optima locaux.

2.3.5 Calcul de l'image corrigée en intensité

Une fois que le biais $\tilde{b}$ a été estimé, il faut évaluer l'image corrigée en intensité $\tilde{x}$. Pour les modèles 2 et 3, $\tilde{x}$ est une sortie directe de l'algorithme, calculée comme le quotient entre l'image (biaisée) d'origine et le biais estimé : $\forall i$, $\tilde{x}_i = y_i/\tilde{b}_i$. Cependant, il faut être conscient que les variations d'intensité résiduelles observées dans $\tilde{x}$ à l'intérieur d'une même structure anatomique sont non seulement dues à la variablité biologique déjà évoquée, mais aussi au bruit de mesure, qui est supposé avoir été partiellement éliminé par un préfiltrage, et donc considéré comme négligeable lors de l'estimation des paramètres, ce qui est juste une approximation.

Inversement, $\tilde{x}$ n'est pas une sortie directe de l'algorithme de résolution du modèle 1 ; quand celui-ci a convergé, $\tilde{x}$ doit être estimé à partir des valeurs de moyenne estimées $\tilde{\mu}_k$ et des probabilités *a posteriori* $P(c_i = \omega_k|y; \Theta^{(p)})$. En comparaison avec les modèles 2 et 3, nous obtenons une image de labels, dont les voxels ont pour intensité les valeurs des moyennes estimées : $\forall i$, $\tilde{x}_i = \tilde{\mu}_k$, si le voxel i est estimé comme appartenant à ω_k. Les variations d'intensité à l'intérieur d'une même structure anatomique sont totalement éliminées. En fait, de même que pour les modèles 2 et 3, une partie des variations observées dans $\tilde{x}$ est due au bruit de mesure qui n'a pas été supprimé, ici une partie des variations du bruit de mesure estimé $\tilde{\varepsilon} = \tilde{\varepsilon}_i = y_i - \tilde{b}_i\tilde{\mu}_k$ est due à la variabilité biologique qui a été négligée à tort. Ainsi, pour préserver cette information de façon à obtenir une image corrigée plus réaliste qu'une simple image de labels, nous considérons en pratique $\tilde{x}$ comme étant égal à $\tilde{\mu}_k + \tilde{\varepsilon}_i = y_i + (1 - \tilde{b}_i)\tilde{\mu}_k$, si le voxel i est estimé comme appartenant à ω_k, plutôt que simplement $\tilde{\mu}_k$. Il convient de noter qu'alors, comme pour les modèles 2 et 3, s'il n'y a pas de biais, nous retrouvons $\tilde{x} = y$. En bref, nous obtenons dans les trois cas :

- **modèle 1**: $\tilde{x}_i = y_i + (1 - \tilde{b}_i)\tilde{\mu}_k$, si le voxel i est estimé comme appartenant à ω_k
- **modèle 2**: $\tilde{x}_i = y_i/\tilde{b}_i$
- **modèle 3**: $\tilde{x}_i = y_i/\tilde{b}_i$

2.3.6 Schéma de rejet des voxels aberrants

Nous proposons dans cette section d'inclure dans chacun des trois algorithmes une procédure de rejet des voxels aberrants, c'est-à-dire qui ne correspondent pas au modèle sous-jacent. En particulier, nous désirons éliminer autant que possible les voxels affectés par les effets de volume partiel, qui peuvent significativement fausser l'estimation des paramètres. Pour expliquer intuitivement la procédure développée, considérons dans un premier temps que nous travaillons sur une région d'intérêt ne contenant qu'un seul type de structure anatomique, et qu'il n'y a pas de biais. Les trois modèles sont alors équivalents, menant à la même densité conditionnelle pour Y_i (ou $\log Y_i$ dans le modèle 2): $Y_i \sim N(\mu,\sigma^2)$. Les paramètres du modèle estimés par la méthode du MV maximisent la fonction suivante :

$$\sum_{i=1}^{n} \log p(y_i; \Theta = (\mu,\sigma)) = \sum_{i=1}^{n} (-\log \sqrt{2\pi}\sigma - \frac{1}{2}(\frac{y_i - \mu}{\sigma})^2)$$

En particulier, la moyenne optimale $\tilde{\mu}$ minimise $\sum_{i=1}^{n} r_i^2$, où le résidu $r_i = y_i - \mu$ est la différence entre l'intensité réellement observée y_i et l'intensité "prédite" μ ; r_i mesure la liaison du voxel i au modèle : plus r_i est grand, moins le voxel i est susceptible d'avoir été engendré par le modèle gaussien sous-jacent. L'estimée de μ par la méthode du MV est donc la constante qui approche au mieux l'ensemble des données au sens des moindres carrés, c'est-à-dire la moyenne de l'échantillon $\overline{y}$. De même, l'estimée de σ par la méthode du MV est l'écart-type de l'échantillon $\tilde{\sigma} = \sqrt{\sum_{i=1}^{n}(y_i - \overline{y})^2/n}$.

Il est bien connu que si des données ne correspondent pas bien au modèle sous-jacent, elles peuvent significativement biaiser le critère des moindres carrés, et l'estimation qui en découle, du fait des fortes valeurs de leurs résidus (Rousseeuw et Leroy, 1987). Pour régler ce problème, un autre estimateur a été proposé pour μ, qui consiste à minimiser $\sum_{i=1}^{h}(r^2)_{i:n}$ plutôt que $\sum_{i=1}^{n} r_i^2$, où $(r^2)_{1:n} \leq \ldots \leq (r^2)_{n:n}$ sont les résidus triés dans l'ordre croissant, et h est un entier supérieur à $[n/2]$. Ce critère, qui élimine les données ayant les résidus les plus importants, fournit l'estimée de μ au sens des moindres carrés "tamisés" (least trimmed squares, ou LTS). Cet estimateur est robuste, dans le sens où il est capable de gérer des données contenant jusqu'à 50% de voxels aberrants, propriété optimale atteinte quand h est proche de $[n/2]$ (Rousseeuw et Leroy, 1987). En pratique, un moyen pratique d'obtenir un minimum (au moins) local de ce critère consiste à procéder comme suit (Rousseeuw et Van Driessen, 1999) :

- étape 1 : calculer $\tilde{\mu}$, estimée de μ au sens des moindres carrés sur l'ensemble des données $(y_1, \ldots, y_n)$
- étape 2 : calculer les carrés des résidus $r_i^2 = (y_i - \tilde{\mu})^2$ sur l'ensemble des données
- étape 3 : trier les résidus au carré r_i^2
- étape 4 : recalculer l'estimée $\tilde{\mu}'$ de μ aux moindres carrés, mais seulement à partir des voxels qui ont les h résidus au carré les plus faibles, susceptibles d'être les mieux adaptés au modèle sous-jacent
- étape 5 : retourner à l'étape 2, $\tilde{\mu} = \tilde{\mu}'$, et itérer jusqu'à convergence

En utilisant un point de vue probabiliste, cette procédure peut être réécrite comme suit :

- étape 1 : calculer $\tilde{\Theta}$, estimée de Θ selon le principe du MV sur l'ensemble des données $(y_1, \ldots, y_n)$
- étape 2 : calculer les résidus $s_i = -\log p(y_i; \tilde{\Theta})$ sur l'ensemble des données
- étape 3 : trier les résidus s_i
- étape 4 : recalculer l'estimée $\tilde{\Theta}'$ de Θ selon le principe du MV, mais seulement à partir des voxels qui ont les h résidus les plus faibles, susceptibles d'être les mieux adaptés au modèle sous-jacent
- étape 5 : retourner à l'étape 2, $\tilde{\Theta} = \tilde{\Theta}'$, et itérer jusqu'à convergence

Revenons maintenant à notre cas, où nous devons minimiser $\sum_{i=1}^{n} s_i$ par rapport à Θ, où $s_i = -\log p(y_i; \Theta)$, et $\Theta = (\mu_1, \ldots, \mu_m, \sigma_1, \ldots, \sigma_m, \alpha_1, \ldots, \alpha_d)$. Par analogie avec le LTS, nous proposons plutôt de minimiser $\sum_{i=1}^{h} (s)_{i:n}$ selon un schéma itératif similaire, les estimations par MV successives (qui ne sont plus strictement équivalentes à la méthode des moindres carrés) s'effectuant au moyen d'un algorithme ECM décrit dans la section 2.3.4. Typiquement, s_i est grand quand la probabilité conditionnelle du voxel i d'appartenir à chacune des trois classes est très faible, ce qui est typiquement le cas des voxels affectés par les problèmes de volume partiel, d'intensité mixte entre deux ou plusieurs structures (Fig. 2.3 et section 2.4.2). Dans la suite de ce chapitre, nous désignons par algorithme 1 (resp. 2, 3) celui qui permet d'identifier les paramètres du modèle 1 (resp. 2, 3).

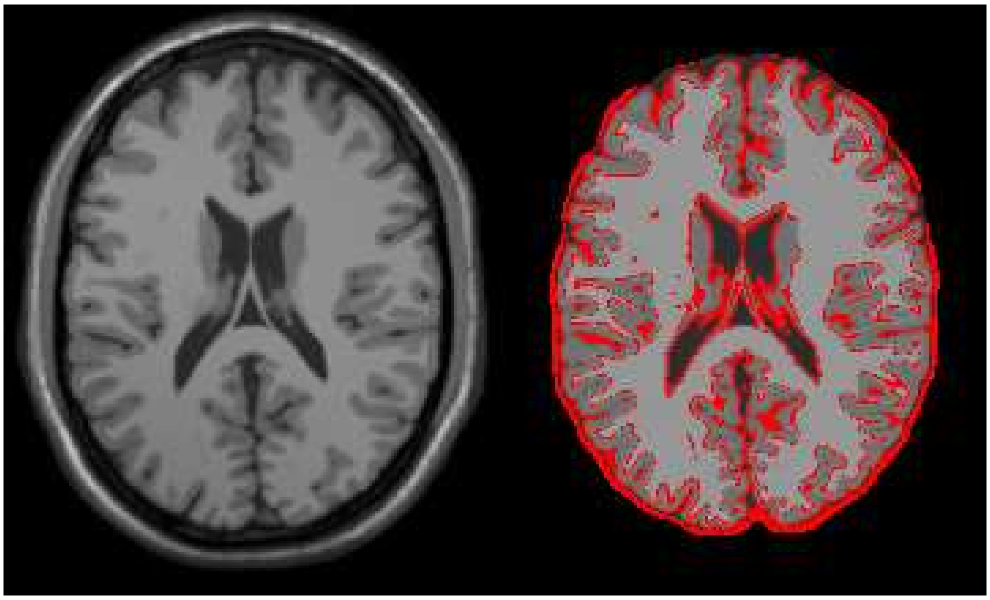


FIG. 2.3 – **Procédure d'estimation robuste des paramètres.** *Gauche : IRM synthétique pondérée en T1, obtenue par le simulateur de l'Institut Neurologique de Montréal (Kwan et al., 1996), de niveau de bruit 0% et de niveau de biais 40% (voir aussi la section 2.4.2). Droite : dans l'image corrigée par l'algorithme 3, les voxels en rouge sont ceux qui ont été rejetés lors de la procédure d'estimation robuste. La plupart des voxels affectés par les effets de volume partiel (proches des frontières entre les différentes structures anatomiques) ont été naturellement éliminés.*

2.4 Validation

2.4.1 Expériences des échiquiers synthétiques

2.4.1.1 Génération de la base de données

Dans cette section, sans se préoccuper de savoir lequel des trois modèles est le mieux adapté aux données réelles, nous désirons évaluer la précision des trois algorithmes présentés dans la section 2.3, c'est-à-dire leur aptitude à fournir une correction d'intensité fiable lorsqu'ils sont appliqués à des images générées selon le modèle suivant lequel ils ont été conçus. En un mot, nous posons la question suivante : quel est la précision de l'algorithme i quand il est appliqué à une image générée suivant le modèle i ? Une fois cette précision mesurée, la seconde question que nous posons est : quelle est la précision de l'algorithme i quand il est appliqué à une image générée suivant un modèle autre que i ? Dans ce dernier cas, nous visons à évaluer la flexibilité de l'algorithme, c'est-à-dire sa capacité à s'adapter à des situations où le modèle correspondant est juste une approximation du processus qui a réellement créé l'image. Par exemple, on peut se demander si la modélisation du biais comme l'inverse d'un polynôme permet de retrouver des biais générés comme l'exponentielle d'un polynôme, comme dans le modèle 2.

Dans ce but, nous générons une base de données d'images synthétiques comme suit. Dans un premier temps, un echiquier volumique I de 64^3 "cases" est créé, de valeurs 100 (cases noires) et 150 (cases blanches). Ensuite, 10 images aléatoires sont générées selon chacun des modèles comme suit :

- **ensemble 1** (généré suivant le **modèle 1**) : I est multipliée par un polynôme de degré 2, de coefficients aléatoires, et un bruit blanc, stationnaire, de moyenne 0 et d'écart-type 5 est ajouté (qui simule le bruit de mesure: $\sigma = 5$).
- **ensemble 2** (généré suivant le **modèle 2**) : le logarithme de I est calculé, donnant un échiquier 3D de niveaux de gris $\mu'_1 = \log 100$ et $\mu'_2 = \log 150$; un bruit gaussien de moyenne 0 et d'écart-type 0.04 (qui simule la variabilité biologique : $\sigma'_1 = \sigma'_2 = 0.04$) est ajouté, de même qu'un polynôme aléatoire de degré 2. On calcule ensuite l'exponentielle de l'image ainsi obtenue.
- **ensemble 3** (généré suivant le **modèle 3**) : un bruit blanc gaussien de moyenne nulle et d'écart-type 5 est ajouté à I (qui simule la variabilité biologique : $\sigma_1 = \sigma_2 = 5$), et l'image ainsi obtenue est divisée par un polynôme aléatoire de degré 2.

Pour une meilleure interprétation et comparaison des résultats, nous choisissons des paramètres de telle façon que les 30 images ainsi simulées soient "identiquement" difficiles à corriger, de façon à ne pas privilégier un algorithme par rapport à l'autre. Dans ce but, en pratique, les écarts-type des bruits ajoutés pour les ensembles 1 et 3 sont égaux, et l'écart-type de 0.04 ajoutés pour les images de l'ensemble 2 correspond grossièrement à un bruit non-stationnaire d'écart-type "moyen" 5 après l'exponentiation. Pour les trois modèles, la forme générale des polynômes (de degré 2) que nous considérons est la suivante :

$$
\begin{aligned}
P(x,y,z) = \gamma_0 + \gamma_1(x - tx/2) + \gamma_2(y - ty/2) + \gamma_3(z - tz/2) \\
+\gamma_4(x - tx/2)^2 + \gamma_5(y - ty/2)^2 + \gamma_6(z - tz/2)^2 \\
+\gamma_7(x - tx/2)(y - ty/2) + \gamma_8(y - ty/2)(z - tz/2) + \gamma_9(z - tz/2)(x - tx/2)
\end{aligned}
$$

où tx, ty, tz sont les tailles de l'image dans les directions x, y et z respectivement (ici, $tx = ty = tz = 64$). Nous fixons γ_0 à 1 pour les modèles 1 et 3, et à 0 pour le modèle 2. Les coefficients $\gamma_1,\gamma_2,\gamma_3$ sont des nombres aléatoires réels compris entre -10^{-2} et $+10^{-2}$. Les coefficients $\gamma_4,\ldots,\gamma_9$ sont des nombres aléatoires réels compris entre -5.10^{-4} et $+5.10^{-4}$. Après un grand nombre de simulations, nous gardons les polynômes donnant des valeurs de biais comprises entre 0.4 et 1.2 pour les modèles 2 et 3, qui permettent aux niveaux de gris (valeurs idéales plus le bruit biologique) de rester dans l'intervalle $[0\ldots255]$. En pratique, dans l'ensemble de l'image, ces 20 champs de biais ont sensiblement la même valeur moyenne 0.8, avec un écart-type d'environ 0.2. Pour le modèle 1, de tels paramètres aléatoires fournissent des valeurs de biais entre 0.6 et 1.4, de valeur moyenne 1.0, et d'écart-type 0.2. Les 10 biais générés selon chacun des trois modèles ont donc approximativement la même amplitude dans tout le volume ; nous montrons ceux générés selon le modèle 2 sur la figure 2.4. Les "images" des probabilités *a priori* $P(c_i = \omega_k)$ que nous considérons sont des versions lissées de l'échiquier d'origine.

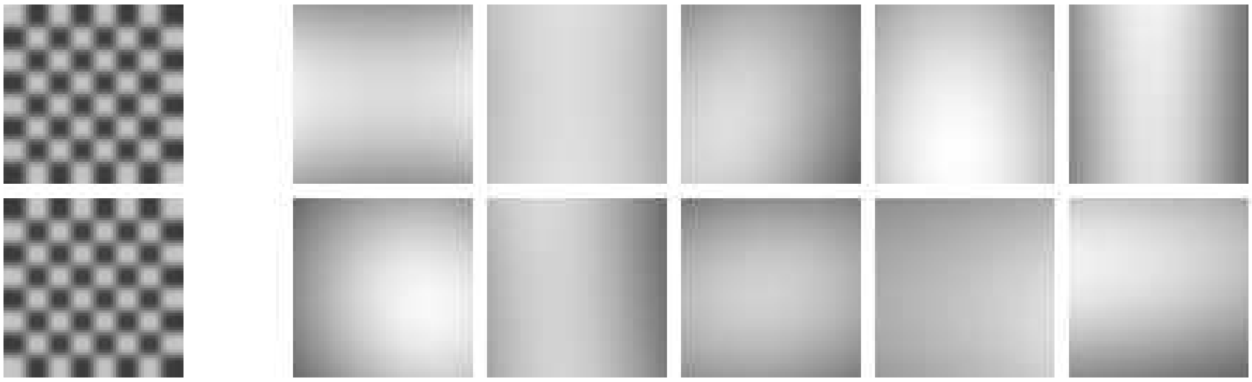


FIG. 2.4 – *Gauche: probabilités a priori* $P(c_i = \omega_k)$. *Droite : coupes 2D des 10 "images" de biais qui fournissent l'ensemble 2 : le logarithme du biais est un polynôme aléatoire de degré 2, dont les propriétés sont décrites dans le texte.*

2.4.1.2 Méthodes

Nous appliquons les algorithmes 1, 2 et 3 à chacune des images des trois ensembles. Pour évaluer la qualité de l'estimation, une mesure d'erreur adaptée doit être conçue, qui doit aussi permettre de comparer la précision des trois algorithmes. Une idée intuitive est de calculer la différence entre l'image corrigée et sa version biaisée. Une mesure standard de cette différence est la racine carrée de l'erreur quadratique moyenne (REQM), chaque erreur individuelle étant calculée en un voxel de l'image. Cependant, comme souligné dans la section 2.3.5, le schéma de correction des intensités est identique pour les modèles 2 et 3, mais différent pour le modèle 1, qui utilise la segmentation obtenue quand l'algorithme a convergé. Dans ce dernier cas, un voxel mal classé i, dont la valeur corrigée sera estimée comme étant $\tilde{x}_i = y_i + (1 - \tilde{b}_i)\tilde{\mu}_1$, plutôt que $\tilde{x}_i = y_i + (1 - \tilde{b}_i)\tilde{\mu}_2$ (ou inversement) est susceptible d'influencer fortement la REQM sur les intensités. Au contraire, aucune segmentation n'est requise pour calculer l'image corrigée dans le cas des modèles 2 et 3 : chaque voxel est pris en compte avec son intensité y_i seule. Pour cette raison, cette mesure d'erreur n'est pas adaptée à la comparaison des trois algorithmes, l'algorithme 1 risquant d'être pénalisé par rapport aux deux autres.

Nous proposons une mesure alternative, consistant à calculer la REQM sur le biais, mesurant la différence entre les biais estimé (b_i^e) et appliqué (b_i^a) : REQM $= \sqrt{\sum_i (b_i^e - b_i^a)^2/n}$. Une remarque s'impose : nous avons expliqué dans la section 2.3.3 que pour chacun des modèles, il n'y a pas un seul biais optimal, mais plutôt une classe de biais optimaux, égaux à une constante multiplicative près. Les contraintes imposées aux biais estimé (section 2.3.3) et appliqué (section précédente) doivent donc être cohérentes, de sorte que la REQM soit nulle lorsque le biais est parfaitement retrouvé. C'est bien le cas : pour les trois modèles, nous imposons à ces deux biais d'être égaux à 1 au voxel central.

Lorsque nous appliquons chacun des trois algorithmes à l'ensemble des 30 images synthétiques, nous recherchons des polynômes de degrés différents ($D = 1$ à 4), pour déterminer lequel est le plus apte à fournir un résultat précis. Dans les tableaux 2.1 et 2.2, nous indiquons aussi la REQM lorsque le degré est 0, c'est-à-dire avant que la correction de biais ne soit effectuée, dans le but d'évaluer pour chaque image synthétique la "difficulté" du problème à résoudre : dans ce cas, la REQM fournie est la différence entre le biais appliqué et le biais égal à 1 dans tout le volume. Pour ces expériences, nous n'utilisons pas la procédure robuste décrite dans la section 2.3.6, et aucun préfiltrage des données n'est effectué.

2.4.1.3 Résultats

Dans le tableau 2.1, nous donnons les REQM moyennes sur le biais pour les algorithmes 1, 2 et 3 lorsqu'ils sont appliqués aux ensembles 1, 2 et 3. Dans le tableau 2.2, nous donnons

	Degré du polynôme	Moyenne des REQM sur le biais		
		Algorithme 1	Algorithme 2	Algorithme 3
Ensemble 1	0	$1.97\ 10^{-1}$	$1.97\ 10^{-1}$	$1.97\ 10^{-1}$
	1	$1.10\ 10^{-1}$	$1.01\ 10^{-1}$	$9.82\ 10^{-2}$
	2	$6.05\ 10^{-4}$	$1.14\ 10^{-2}$	$2.28\ 10^{-2}$
	3	$7.35\ 10^{-4}$	$5.59\ 10^{-3}$	$1.17\ 10^{-2}$
	4	$1.01\ 10^{-3}$	$1.37\ 10^{-3}$	$3.39\ 10^{-3}$
Ensemble 2	0	$2.28\ 10^{-1}$	$2.28\ 10^{-1}$	$2.28\ 10^{-1}$
	1	$2.20\ 10^{-1}$	$2.24\ 10^{-1}$	$2.26\ 10^{-1}$
	2	$1.93\ 10^{-2}$	$1.09\ 10^{-3}$	$2.00\ 10^{-2}$
	3	$1.74\ 10^{-2}$	$1.13\ 10^{-3}$	$2.11\ 10^{-2}$
	4	$1.42\ 10^{-3}$	$1.18\ 10^{-3}$	$1.44\ 10^{-3}$
Ensemble 3	0	$2.24\ 10^{-1}$	$2.24\ 10^{-1}$	$2.24\ 10^{-1}$
	1	$2.07\ 10^{-1}$	$2.15\ 10^{-1}$	$2.20\ 10^{-1}$
	2	$3.78\ 10^{-2}$	$2.08\ 10^{-2}$	$1.00\ 10^{-3}$
	3	$3.07\ 10^{-2}$	$1.79\ 10^{-2}$	$1.11\ 10^{-3}$
	4	$6.91\ 10^{-3}$	$2.59\ 10^{-3}$	$1.30\ 10^{-3}$

TAB. 2.1 – *Moyennes arithmétiques (sur les 10 images) des REQM sur le biais pour les algorithmes 1, 2 et 3 appliqués aux ensembles 1, 2 et 3, en recherchant des polynômes optimaux de degré variable ($D = 0$ à 4).*

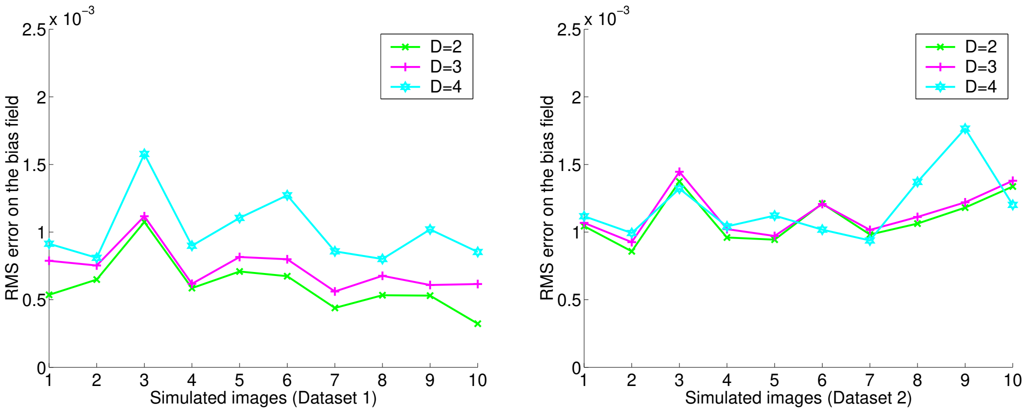
	Degré du polynôme	Moyenne des REQM sur les intensités	
		Algorithme 2	Algorithme 3
Ensemble 2	0	29.5	29.5
	1	28.8	29.1
	2	0.61	3.00
	3	0.61	3.00
	4	0.62	0.77
Ensemble 3	0	29.0	29.0
	1	27.1	27.7
	2	3.83	0.61
	3	3.35	0.61
	4	0.93	0.60

TAB. 2.2 – *Moyennes arithmétiques (sur les 10 images) des REQM sur les intensités pour les algorithmes 2 et 3 appliqués aux ensembles 2 et 3, en recherchant des polynômes optimaux de degré variable ($D = 0$ à 4). À comparer avec le tableau 2.1.*

les REQM moyennes sur les intensités pour les algorithmes 2 et 3 lorsqu'ils sont appliqués aux ensembles 2 et 3. Ces erreurs moyennes sont indiquées pour différents choix de degré ($D = 0$ à 4) pour le polynôme à estimer.

Algorithme i appliqué à l'ensemble i. Dans ce cas, rechercher un polynôme de degré 2 donne la meilleure précision, comme attendu : c'est le degré des polynômes aléatoires appliqués à chacune des images de l'ensemble i, généré selon le modèle i. Alors, la précision moyenne atteinte est comparable entre les trois algorithmes : $6.05\ 10^{-4}$, $1.09\ 10^{-3}$ et $1.00\ 10^{-3}$ pour les algorithmes 1, 2 et 3, respectivement (tableau 2.1 et figure 2.5). Comme noté dans la section 2.3.5, dans les algorithmes 2 et 3 le biais estimé b^e est directement relié à l'image corrigée x *via* $x = y/b^e$. Les REQM moyennes sur le biais ($1.09\ 10^{-3}$ et $1.00\ 10^{-3}$) correspondent à des REQM moyennes sur les intensités de 0.61, comme montré dans le tableau 2.2. Cette erreur approche l'erreur minimale que l'on peut espérer : comme les images biaisées sont converties au format 1 octet avant d'être corrigées, la meilleure précision que nous pouvons espérer atteindre est 0.5, c'est-à-dire un demi niveau de gris. La précision des trois algorithmes est donc excellente. En outre, plus le degré du polynôme recherché croît, plus la précision diminue, comme montré sur la figure 2.5 ; cela signifie que le choix du degré est critique, et que laisser trop de liberté au polynôme recherché par rapport à ce qui est requis dégrade la précision de l'estimation.

Algorithme i appliqué à l'ensemble j, $i \neq j$. Dans ce cas, rechercher un polynôme de



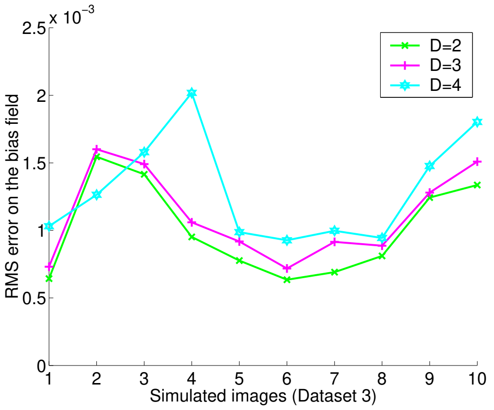
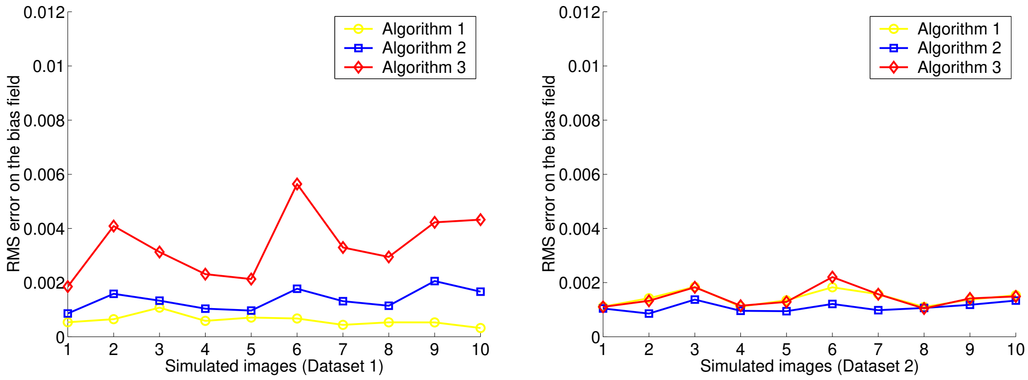


FIG. 2.5 – *REQM sur le biais pour différents degrés quand l'algorithme i est appliqué à l'ensemble i. En haut à gauche : $i = 1$; en haut à droite : $i = 2$; en bas à gauche : $i = 3$. Dans ce cas, le degré 2 donne quasiment toujours le meilleur résultat, et la précision chute lorsque le degré augmente.*

degré 4 fournit la meilleure précision, qui est alors proche de celle obtenue lorsque $i = j$ pour $D = 2$, quoique légèrement inférieure, comme montré dans le tableau 2.1 et sur la figure 2.6. Le tableau 2.2 et la figure 2.7 fournissent des indications analogues sur la précision des algorithmes 2 et 3, mesurée par la REQM sur les intensités. Ce résultat est une bonne indication de la flexibilité des trois algorithmes et des modèles auxquels ils sont rattachés.

2.4.1.4 Conclusion

Sur l'ensemble des 30 images, les algorithmes 2 et 3 fournissent sensiblement la même qualité de correction du biais, qui est légèrement supérieure à celle de l'algorithme 1. Ce résultat montre en particulier l'efficacité de l'approximation OSL utilisée dans l'algorithme 3. La légère infériorité de l'algorithme 1 est en partie due au fait que le modèle sous-jacent est plus contraint que les deux autres (seul un paramètre de variance est estimé), donc probablement moins apte à retrouver des biais générés selon des modèles très différents du modèle 1. Ces expériences montrent aussi que le choix du degré du polynôme est critique. Si l'algorithme i est appliqué sur l'ensemble i, le meilleur choix est $D = 2$, qui fournit une précision supérieure à $D = 3$, lui même meilleur que $D = 4$. Pour ce dernier choix, la précision reste toutefois convenable. Si l'algorithme i est appliqué sur l'ensemble i avec $i \neq j$, le meilleur choix est, de loin, $D = 4$, devant $D = 3$ et $D = 2$. Si l'on ne connaît pas la nature du biais de l'image, $D = 4$ semble donc constituer le meilleur compromis.



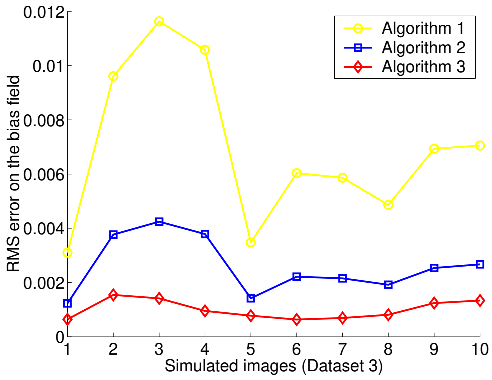


FIG. 2.6 – *REQM sur le biais lorsque l'algorithme i (i = 1, 2, 3) est appliqué à l'ensemble j (j = 1, 2, 3). En haut à gauche : $j = 1$; en haut à droite : $j = 2$; en bas à gauche : $j = 3$. Nous montrons les résultats obtenus pour $D = 2$ si $i = j$, et pour $D = 4$ si $i \neq j$. Pour un ensemble j donné, la précision la meilleure est obtenue par l'algorithme j. Il est à noter que l'échelle des axes y est différente entre les figures 2.5 et 2.6.*

2.4.2 Expériences sur des IRM simulées

2.4.2.1 Matériel et méthodes

La section précédente a montré la précision des trois algorithmes quand ils sont appliqués à des données générées suivant le modèle du processus d'imagerie pour lequel ils sont adaptés. Dans une certaine mesure, elle a aussi montré leur flexibilité, dans le sens où ils sont capables de fournir une estimation correcte du biais même si celui-ci suit un modèle différent, pourvu que le degré du polynôme recherché soit suffisamment élevé (typiquement, 4).

Cela ne dit pas lequel des trois modèles proposés est le mieux adapté aux données réelles. Dans la pratique, sur des IRM réelles on ne dispose pas de "vérité terrain" permettant d'évaluer la qualité d'une correction du biais avec précision, celui-ci étant principalement dû

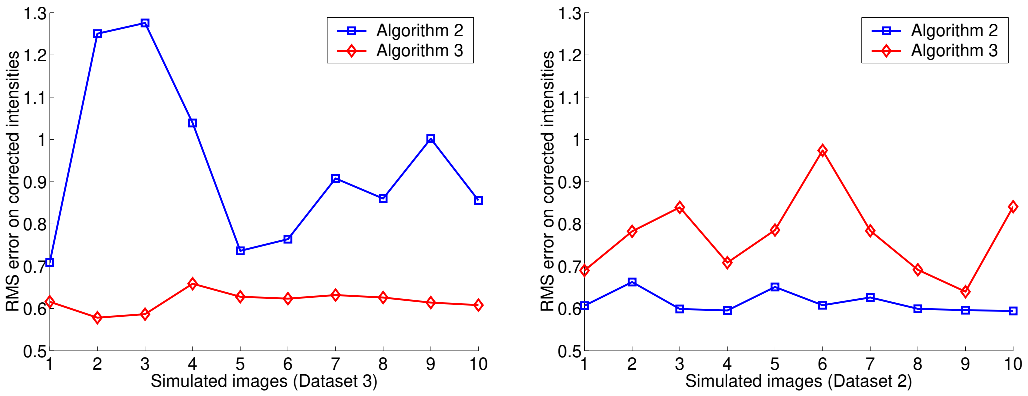


FIG. 2.7 – *REQM sur les intensités lorsque l'algorithme i ($i = 2, 3$) est appliqué à l'ensemble j ($j = 2, 3$). Gauche : $j = 2$; droite: $j = 3$. Nous montrons les résultats obtenus pour $D = 2$ si $i = j$, et pour $D = 4$ si $i \neq j$. Comme déjà montré au moyen de la REQM sur le biais, la précision la meilleure est atteinte lorsque $i = j$; elle est alors proche de 0.5, qui est la précision optimale que nous pouvons espérer.*

aux interactions du champ magnétique avec le sujet. Nous proposons donc d'effectuer une comparaison des trois modèles proposés sur des données synthétiques générées à l'aide du simulateur de l'Institut Neurologique de Montréal, disponible sur le Web (Kwan et al., 1996). Ce simulateur permet de créer des images incorporant des modèles réalistes pour le champ de biais, le bruit de mesure, les distributions des intensités intra-structures, et les effets de volume partiel.

En pratique, nous avons simulé 9 images pondérées en T1 (de taille de voxel 1mm^3), avec différents niveaux de bruit (0%, 3%, 7%) et de biais (20%, 40%). Nous travaillons sur les images de haute résolution, de taille $181 \times 217 \times 181$, mais pour des raisons de temps de calcul, nous considérons seulement un voxel sur deux pour estimer les paramètres. Comme dans la section précédente, nous proposons la REQM sur le biais comme mesure de la précision des résultats obtenus.

Ici, le biais synthétique appliqué b^a n'est pas contraint à être égal à 1 au centre de l'image. Si nous calculons la différence entre les biais appliqué et estimé, la REQM ne sera donc pas égale à 0, même si l'estimation est parfaite. Pour s'affranchir de ce problème, pour chaque biais b^e estimé, nous calculons la constante β qui minimise la différence $\sum_{i=1}^n |\beta b_i^e - b_i^a|^2$. Comme souligné précédemment, tous les biais αb^e, avec $\alpha \neq 0$ sont équivalents. Une fois le paramètre optimal $\tilde{\beta}$ estimé, notre mesure d'erreur devient en fait : $\sqrt{\frac{1}{n}\sum_{i=1}^n |\tilde{\beta} b_i^e - b_i^a|^2}$, qui est bien égale à 0 si le biais estimé est équivalent au biais appliqué. Nous notons toujours cette mesure la REQM sur le biais.

Nous appliquons les trois algorithmes sur chacune des six images, de deux façons différentes. Dans un cas, nous estimons le biais sans inclure la procédure de rejet des points

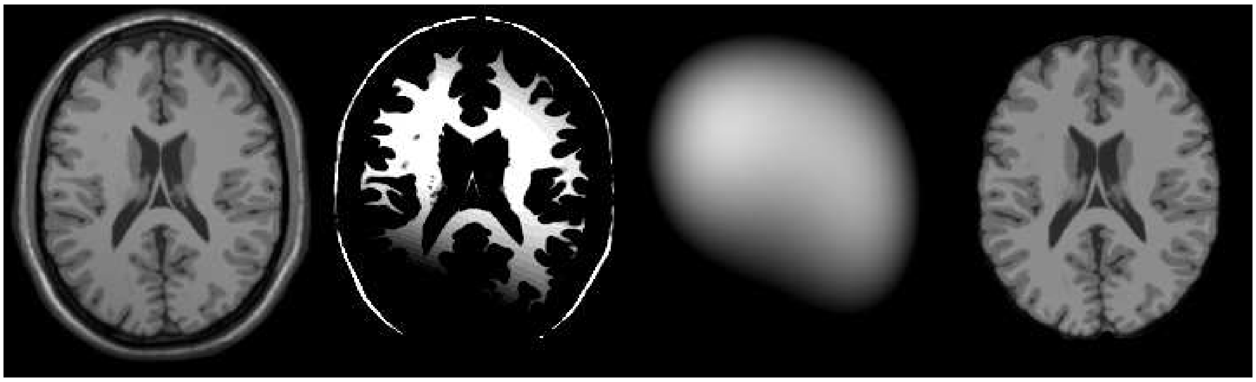


Fig. 2.8 – **Correction du biais dans les IRM simulées de l'Institut Neurologique de Montréal.** *De gauche à droite : IRM simulée (avec un niveau de bruit de 0% et un niveau de biais de 40%) ; la même IRM, mais avec un "fenêtrage" des niveaux de gris mettant en valeur les variations d'intensité ; champ de biais estimé par l'algorithme 3 avec* $D = 4$ *; IRM corrigée.*

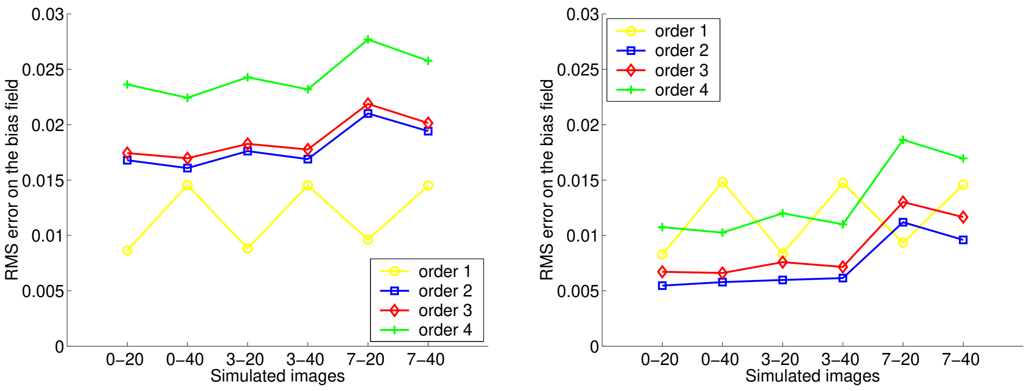
aberrants décrite dans la section 2.3.6. Dans l'autre, cette technique robuste est utilisée. Dans une troisième expérience, sur les quatre images pour lesquelles le bruit de mesure est non nul, nous effectuons un filtrage anisotrope de l'image avant l'estimation robuste des paramètres (Fig. 2.9, 2.10 et 2.11).

2.4.2.2 Résultats et conclusion

Les résultats obtenus prouvent essentiellement trois choses :

- la procédure robuste améliore la précision de l'estimation de façon significative pour les algorithmes 1 et 2 ; l'amélioration est moins évidente pour l'algorithme 3
- le préfiltrage des données améliore d'autant plus la qualité de l'estimation que le bruit de mesure est important, y compris pour le modèle 1
- les meilleurs résultats d'ensemble pour les trois algorithmes sur les six images simulées sont obtenus pour $D = 2$ et $D = 3$

La figure 2.12 résume ces expériences en réunissant, pour chaque image, les résultats optimaux de chacun des trois algorithmes. C'est l'algorithme 2 qui est, en moyenne, le plus précis, en particulier lorsque le bruit de mesure est important (7%). Pour un bruit de mesure de 0% ou 3%, sa précision est comparable avec celle de l'algorithme 3. L'algorithme 1 semble systématiquement inférieur aux deux autres. Le modèle 2 semble donc le mieux adapté à ces données simulées, devant le modèle 3 qui semble lui-même supérieur au modèle 1. Toutefois, l'ordre de grandeur des précisions obtenues suggère, de même que dans la section précédente, que les trois modèles sont sensiblement équivalents et fournissent des résultats comparables.



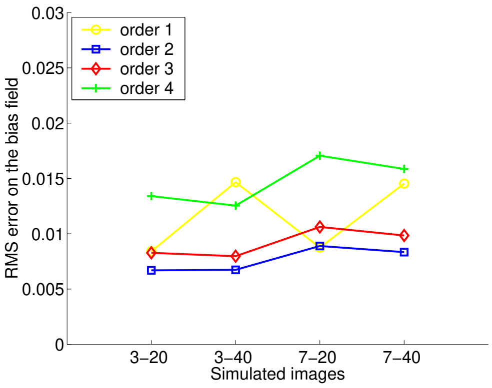
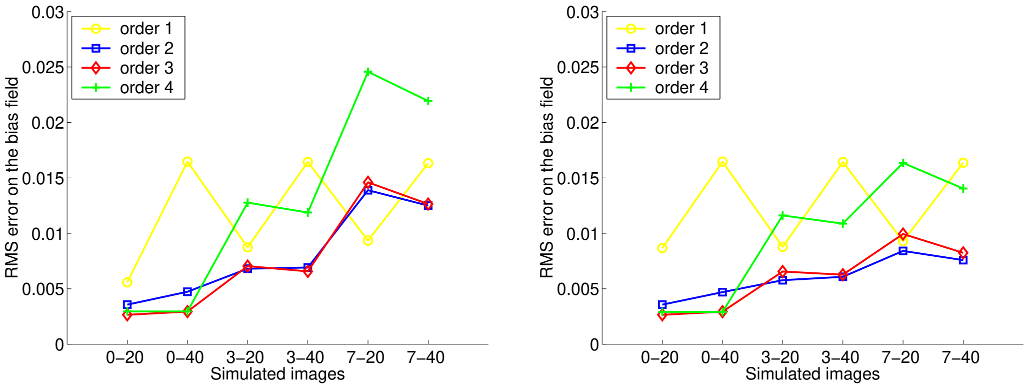


FIG. 2.9 – *REQM sur le biais pour des polynômes de différents degrés, quand l'algorithme 1 est appliqué aux six IRM simulées. En haut à gauche : estimation non robuste. En haut à droite : estimation robuste. En bas à gauche : préfiltrage des données et estimation robuste.*



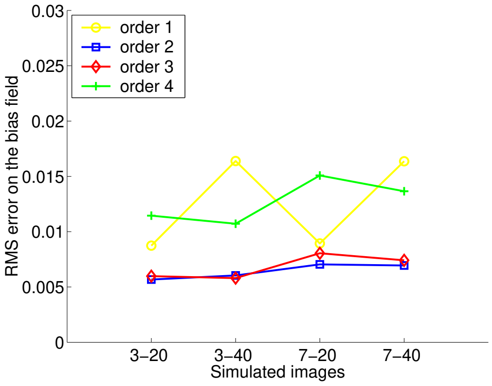
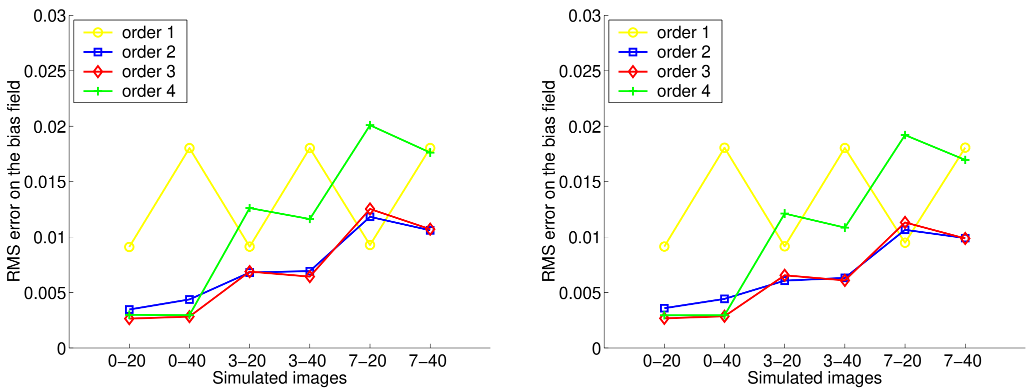


FIG. 2.10 – *REQM sur le biais pour des polynômes de différents degrés, quand l'algorithme 2 est appliqué aux six IRM simulées. En haut à gauche : estimation non robuste. En haut à droite : estimation robuste. En bas à gauche : préfiltrage des données et estimation robuste.*



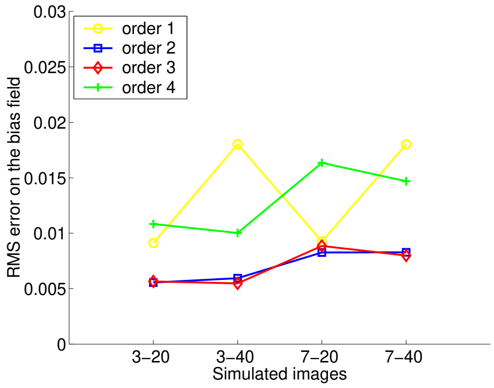


FIG. 2.11 – *REQM sur le biais pour des polynômes de différents degrés, quand l'algorithme 3 est appliqué aux six IRM simulées. En haut à gauche : estimation non robuste. En haut à droite : estimation robuste. En bas à gauche : préfiltrage des données et estimation robuste.*

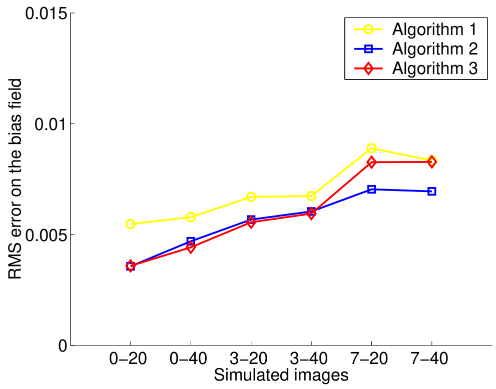


FIG. 2.12 – *REQM sur le biais pour les trois algorithmes appliqués aux six IRM simulées. Dans le trois cas, les polynômes recherchés sont de degré 2, un préfiltrage est appliqué sur les IRM pour lesquelles le bruit de mesure est non nul, et la procédure robuste est utilisée à chaque fois.*

2.4.3 Expériences sur des IRM réelles

Dans cette section, nous présentons des résultats de correction du biais dans des images réelles, obtenus par l'algorithme 3. Les IRM cérébrales (pondérées en T1) sont celles de 10 sujets normaux, acquises au Magnetic Resonance and Image Analysis Research Centre (MARIARC) de l'Université de Liverpool, et fournies par le Docteur Neil Roberts. Réalisées par un appareil GE SIGNA à 1,5 T, dont les antennes sont à polarisation circulaire, elles comportent $256 \times 256 \times 124$ voxels, la taille de ceux-ci étant $0.78\text{mm} \times 0.78\text{mm} \times 1.6\text{mm}$.

Les expériences synthétiques des sections 2.4.1 et 2.4.2 fournissent des informations différentes sur le degré à choisir pour le polynôme de biais. Dans certains cas où le biais à corriger est de structure complexe (section 2.4.1), un degré élevé ($D = 4$) semble adéquat. Dans d'autres cas où cette structure semble plus simple, $D = 2$ ou $D = 3$ sont plus appropriés. Pour les données réelles dont nous disposons, $D = 4$ fournit empiriquement la meilleure correction d'intensité. Pour justifier ce choix, nous sommes conscients qu'une validation plus poussée (c'est-à-dire autre que sur des données synthétiques ou simulées) serait profitable ; elle est actuellement en cours au MARIARC, où un fantôme physique a été construit dans ce but.

Sur la figure 2.13, nous présentons 10 coupes axiales des IRM originales et des biais estimés pour $D = 4$. Sur ces coupes, on distingue notamment les lobes frontaux et occipitaux. Les 10 champs de biais estimés possèdent une structure caractéristique. Pour chacun des sujets, les voxels du lobe frontal (resp. temporal) droit ont une intensité supérieure à ceux du lobe frontal (resp. temporal) gauche. Le phénomène est inversé dans les lobes occipitaux. Les algorithmes 1 et 2 appliqués aux mêmes images fournissent des biais d'allure identique. Ce résultat confirme des travaux précédents (Sled et Pike, 1998), dans lesquels il est montré d'une part que la "forme" du champ de biais dépend fortement de l'anatomie du sujet, et d'autre part que sur des fantômes de forme elliptique, approchant l'aspect global de la tête, le champ de biais possède une structure caractéristique "en diagonale". Il est frappant de constater que cette asymétrie (qui est donc due en grande partie à la forme elliptique de la tête), se superpose à l'asymétrie anatomique typique liée à "l'effet de torsion" décrit dans le chapitre 1. Dans le chapitre 4, nous fourniront une méthode permettant de calculer l'asymétrie du biais, et montrerons comment ce phénomène influe sur le calcul des asymétries anatomiques.

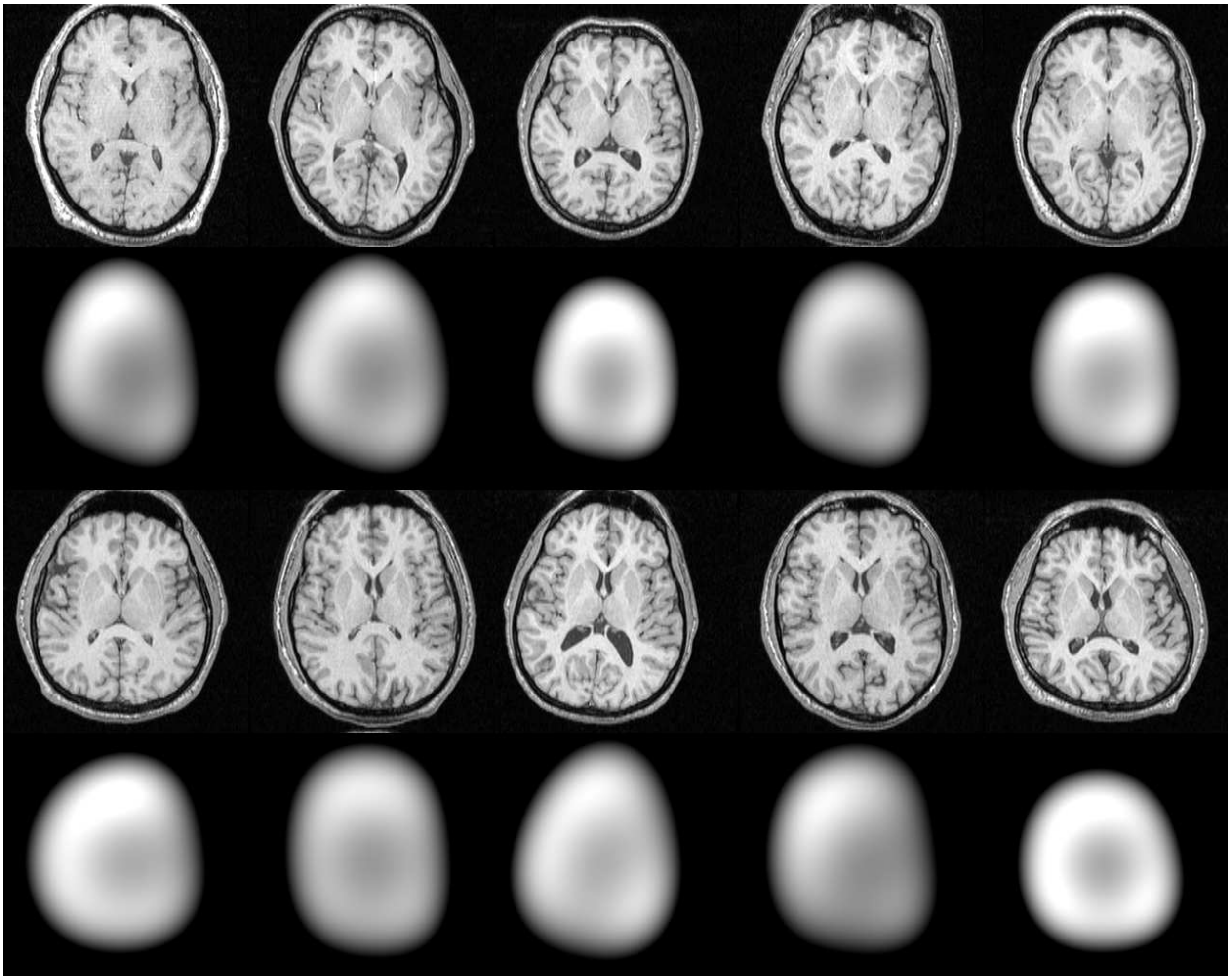


FIG. 2.13 – **Estimation du biais sur 10 images réelles.** *Sur ces images, la gauche et la droite sont inversées. Dans le lobe frontal droit, les voxels possèdent une intensité supérieure à ceux du lobe frontal gauche. L'asymétrie est inversée dans les lobes occipitaux.*

2.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons identifié deux des modèles du processus d'acquisition de l'image les plus utilisés dans la littérature pour la correction du biais des IRM. Nous en avons proposé un troisième, et nous avons montré qu'il était possible d'utiliser un schéma d'estimation commun aux trois modèles pour identifier l'ensemble de leurs paramètres inconnus. Ce schéma est fondé sur le principe du maximum de vraisemblance. L'optimisation est réalisée par un algorithme ECM, dans lequel nous avons inclus une étape de rejet des voxels aberrants rendant l'estimation plus robuste. Ce cadre d'estimation commun nous a permis de comparer les trois modèles proposés.

Nous avons montré sur des données synthétiques et des IRM simulées que les trois modèles sont sensiblement équivalents, même si deux d'entre eux (modèles 2 et 3) semblent légèrement supérieurs. L'approche générale que nous proposons pourrait s'appliquer à d'autres modèles éventuellement plus réalistes (notamment avec des modélisations du biais différentes)... qu'il reste à formaliser. D'autre part, une validation plus poussée de ces trois modèles est en cours au MARIARC, où un fantôme physique a été construit à cet effet.

Les résultats sur des IRM réelles présentés dans ce chapitre montrent que le biais a une structure asymétrique : en raison de la forme approximativement elliptique de la tête, certaines régions du cerveau sont systématiquement en hyper-intensité par rapport aux régions homologues dans l'hémisphère opposé. En outre, cette asymétrie est inversée entre les lobes frontaux et temporaux d'une part, et les lobes occipitaux d'autre part, créant une forme se superposant à l'effet de torsion anatomique typique du cerveau (chapitre 1). Dans le chapitre 4, nous proposerons une méthode de calcul de cette asymétrie, et montrerons comment elle influe sur le calcul de l'asymétrie anatomique du cerveau.

Annexe 1 : Estimation ponctuelle des paramètres d'une loi de probabilité : méthodes du maximum de vraisemblance et du maximum *a posteriori*

Une interprétation probabiliste classique du modèle d'imagerie général formulé dans ce chapitre consiste à considérer les intensités de l'image $y = (y_i \dots y_n)$ comme les réalisations d'un champ aléatoire $Y = (Y_1 \dots Y_n)$, dont chacune des composantes est caractérisée par une densité p_i de forme fonctionnelle connue, mais dépendant d'un vecteur de paramètres inconnu θ_i. L'ensemble des vecteurs ainsi considérés $\theta = (\theta_1 \dots \theta_n)$ inclut en particulier le biais b.

Ce formalisme permet de ramener la question de l'évaluation du biais à un problème d'estimation ponctuelle en inférence statistique, qui a pour objectif de calculer des valeurs approchées pour les paramètres d'une variable aléatoire à partir d'un échantillon qui en est issu (ici, l'image tridimensionnelle). Deux approches distinctes sont couramment utilisées dans ce but.

Une première démarche revient à considérer le vecteur θ à estimer comme une quantité inconnue, mais fixe. Une approche naturelle, dite méthode du maximum de vraisemblance (MV), consiste alors à chercher la valeur du vecteur pour lequel l'échantillon que l'on a obtenu (les niveaux de gris de l'image) est le plus probable, parmi toutes les réalisations *a priori* possibles du champ (Y_i). En d'autres termes, l'estimateur $\tilde{\theta}$ ainsi défini maximise la densité du champ aléatoire en y, qui en est une réalisation particulière. Si les variables aléatoires Y_i sont considérées comme indépendantes deux à deux, cette densité, aussi appelée vraisemblance de l'image y, s'écrit simplement $L(y; \theta) = p(y; \theta) = \prod_{i=1}^{n} p_i(y_i; \theta_i)$, et θ est donc estimé selon :

$$\tilde{\theta} = \arg\max_{\theta} p(y; \theta) = \arg\max_{\theta} \prod_{i=1}^{n} p_i(y_i; \theta_i)$$

Sous certaines conditions relativement générales, l'estimateur du MV présente des qualités appréciables : en particulier, il est convergent et asymptotiquement efficace (c'est-à-dire sans biais et de variance minimale, égale à la borne de Cramer-Rao) ; de plus, s'il existe un estimateur efficace, c'est l'estimateur du MV (Saporta, 1990; Kay, 1993).

Alternativement, une deuxième démarche, dite bayesienne, considère le paramètre θ comme la réalisation d'une variable aléatoire Θ, de densité de probabilité connue $p(\theta)$. Il est alors plus correct d'écrire $p(y; \theta) = p(y|\theta)$. Cette connaissance *a priori* que l'on a des valeurs que peut prendre θ est combinée à l'information apportée par l'échantillon à l'aide du théorème de Bayes, qui permet de calculer la densité *a posteriori* de Θ : $p(\theta|y) = p(y|\theta)p(\theta)/p(y)$.

Cette dernière densité sert de fondement à la construction de différents estimateurs selon des principes classiques de théorie de la décision. Dans un premier temps, une fonction de coût R est introduite, qui évalue l'erreur commise en estimant le paramètre inconnu comme θ', alors que sa vraie valeur est θ : $R(\theta,\theta')$. Alors, l'estimateur bayesien $\tilde{\theta}$ est défini comme la valeur minimisant l'erreur moyenne, c'est-à-dire l'espérance de la fonction de coût :

$$\tilde{\theta} = \arg\min_{\theta'} \int_\theta R(\theta,\theta')p(\theta|y)\mathrm{d}\theta$$

Diverses fonctions de coût ont été proposées, qui mènent à autant d'estimateurs différents (mode des marginales a posteriori, champ moyen, *etc.*). En particulier, la fonction de coût $R(\theta,\theta') = 1 - \delta_{\theta'}(\theta)$, qui associe la même erreur de 1 à toute "mauvaise" estimation du paramètre ($\delta_{\theta'}$ est la fonction de Dirac en θ'), mène à l'estimateur du maximum a posteriori (MAP), le plus simple et le plus utilisé en traitement des images médicales, et qui vérifie simplement :

$$\tilde{\theta} = \arg\max_{\theta} p(\theta|y)$$

On peut donner un exemple simple permettant de comparer les méthodes du maximum de vraisemblance, et celle du maximum *a posteriori*. Supposons que nous nous intéressions à une région d'intérêt dans laquelle tous les voxels sont dans une structure neuroanatomique particulière, et dont les niveaux de gris $y_1 \dots y_m$ sont supposés être les réalisations indépendantes de la variable aléatoire de densité gaussienne $N(\mu,\sigma^2)$, de moyenne inconnue et de variance connue, en l'absence de biais. Si l'on ne dispose d'aucune autre information sur μ que celle apportée par l'échantillon, la méthode du MV apparaît naturelle, et fournit la moyenne empirique de l'échantillon : $\mu^{MV} = \sum_i y_i/m$. Maintenant, si l'on dispose d'une certaine connaissance *a priori* sur les valeurs possibles de μ, que l'on souhaite faire intervenir dans son estimation, une approche bayesienne semble plus adaptée. En particulier, si la valeur μ est supposée être issue d'une variable aléatoire suivant la loi gaussienne $N(\mu_0,\sigma_0^2)$, de paramètres connus, on démontre facilement, à l'aide du théorème de Bayes, que cette variable possède une densité *a posteriori* gaussienne $N(\mu',\sigma'^2)$, dont la moyenne est aussi l'estimateur du MAP de μ (Duda et Hart, 1973; Duda et al., 2000) :

$$\mu^{MAP} = \frac{m\sigma_0^2}{m\sigma_0^2 + \sigma^2}\mu^{MV} + \frac{\sigma^2}{m\sigma_0^2 + \sigma^2}\mu_0$$

Lorsque le nombre de voxels est faible, la valeur estimée par cette méthode est proche de μ_0, c'est-à-dire que l'information apportée par l'échantillon est considérée comme insuffisante pour modifier significativement la connaissance que l'on avait de μ avant d'observer les valeurs des niveaux de gris de la région d'intérêt. Inversement, lorsque le nombre de voxels est important, l'information qu'ils apportent devient peu à peu prédominante, et la valeur estimée se rapproche de celle obtenue par la méthode du MV. La méthode du MAP (et toute méthode bayesienne en général) permet donc de trouver un compromis entre une connaissance *a priori* dont on peut disposer au sujet d'un paramètre, et les informations nouvelles apportées par un échantillon issu d'une loi de probabilité qui en dépend.

En pratique, parmi les paramètres inconnus du modèle d'imagerie très général présenté dans ce chapitre, il est commun de vouloir imposer à la segmentation, qui dépend de l'anatomie sous-jacente, et au champ de biais, que l'on suppose varier lentement dans le volume de l'image, une certaine cohérence spatiale. Après définition de densités *a priori* adaptées, qui agissent comme des contraintes de régularisation, ces paramètres sont donc souvent estimés par la méthode du MAP. Pour les autres paramètres inconnus, et notamment les moyennes et variances des intensités "idéales" des tissus, ou la variance du bruit, on considère généralement que l'on ne dispose d'aucune autre information que celle apportée par les valeurs des voxels de l'image. Ils sont donc estimés le plus souvent par la méthode du MV.

Annexe 2 : Estimation des paramètres des trois modèles selon le principe du maximum de vraisemblance

Modèle 1

étape MC 1

$$\mu_k^{(p+1)} = \frac{\sum_{i=1}^{n} P(c_i = \omega_k | y_i; \Theta^{(p)}) y_i (1 + \sum_{j=1}^{d} \alpha_j^{(p+1)} \phi_j(v_i))}{\sum_{i=1}^{n} P(c_i = \omega_k | y_i; \Theta^{(p)}) (1 + \sum_{j=1}^{d} \alpha_j^{(p+1)} \phi_j(v_i))^2} \; \forall k = 1, \ldots, m$$

$$(\sigma^2)^{(p+1)} = \frac{\sum_{i=1}^{n} \sum_{k=1}^{m} P(c_i = \omega_k | y; \Theta^{(p)}) (y_i - \mu_k (1 + \sum_{j=1}^{d} \alpha_j^{(p+1)} \phi_j(v_i)))^2}{n}$$

étape MC 2

$$\sum_{i=1}^{n} \sum_{k=1}^{m} P(c_i = \omega_k | y; \Theta^{(p)}) \frac{\mu_k^{(p+1)} \phi_l(v_i)}{(\sigma_k^2)^{(p+1)}} (y_i - \mu_k^{(p+1)} (1 + \sum_{j=1}^{d} \alpha_j^{(p+1)} \phi_j(v_i))) = 0 \qquad \forall l = 1, \ldots, d \tag{2.3}$$

$A^t W' r' = A^t W (AC + r'') \Leftrightarrow C = (A^t W A)^{-1} (A^t W' r' - A^t W r'')$
où :

$$C = [\alpha_1 ... \alpha_d]^t, \; r' = [y_1 ... y_n]^t, \; r'' = [1 \ldots 1]^t \qquad (\text{size } n \times 1)$$

$$W = \mathrm{diag}(w_i), \text{ with } w_i = \sum_{k=1}^{m} P(c_i = \omega_k | y; \Theta^{(p)}) \frac{(\mu_k^2)^{(p+1)}}{(\sigma_k^2)^{(p+1)}}$$

$$W' = \mathrm{diag}(w_i'), \text{ with } w_i' = \sum_{k=1}^{m} P(c_i = \omega_k | y; \Theta^{(p)}) \frac{\mu_k^{(p+1)}}{(\sigma_k^2)^{(p+1)}}$$

Modèle 2

étape MC 1

$${\mu'_k}^{(p+1)} = \frac{\sum_{i=1}^{n} P(c_i = \omega_k | \log y_i; \Theta^{(p)}) (\log y_i - \sum_{j=1}^{d} \alpha_j^{(p+1)} \phi_j(v_i))}{\sum_{i=1}^{n} P(c_i = \omega_k | \log y_i; \Theta^{(p)})} \; \forall k = 1, \ldots, m$$

$$({\sigma'_k}^2)^{(p+1)} = \frac{\sum_{i=1}^n P(c_i = \omega_k | \log y_i; \Theta^{(p)})(\log y_i - {\mu'_k}^{(p+1)} - \sum_{j=1}^d \alpha_j^{(p+1)} \phi_j(v_i))^2}{\sum_{i=1}^n P(c_i = \omega_k | \log y_i; \Theta^{(p)})} \; \forall k = 1, \ldots, m$$

étape MC 2

$$\sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^m P(c_i = \omega_k | y; \Theta^{(p)}) \frac{\phi_l(v_i)}{(\sigma_k^2)^{(p+1)}} (y_i - \mu_k^{(p+1)} - \sum_{j=1}^d \alpha_j^{(p+1)} \phi_j(v_i) = 0 \qquad \forall l = 1, \ldots, d \quad (2.4)$$

$A^t(Wr - W'r') = A^t WAC \Leftrightarrow C = (A^t WA)^{-1} A^t (Wr - W'r')$
où :

$$C = [\alpha_1 ... \alpha_d]^t, \; r = [y_1 ... y_n]^t, \; r' = [1 \ldots 1]^t \qquad \text{(size } n \times 1)$$

$$W = \text{diag}(w_i), \text{ with } w_i = \sum_{k=1}^m P(c_i = \omega_k | y; \Theta^{(p)}) \frac{1}{(\sigma_k^2)^{(p+1)}}$$

$$W' = \text{diag}(w'_i), \text{ with } w'_i = \sum_{k=1}^m P(c_i = \omega_k | y; \Theta^{(p)}) \frac{\mu_k^{(p+1)}}{(\sigma_k^2)^{(p+1)}}$$

Modèle 3

étape MC 1

$$\mu_k^{(p+1)} = \frac{\sum_{i=1}^n P(c_i = \omega_k | y_i; \Theta^{(p)}) y_i (1 + \sum_{j=1}^d \alpha_j^{(p+1)} \phi_j(v_i))}{\sum_{i=1}^n P(c_i = \omega_k | y_i; \Theta^{(p)})} \; \forall k = 1, \ldots, m$$

$$(\sigma_k^2)^{(p+1)} = \frac{\sum_{i=1}^n P(c_i = \omega_k | y_i; \Theta^{(p)})(y_i(1 + \sum_{j=1}^d \alpha_j^{(p+1)} \phi_j(v_i)) - \mu_k^{(p+1)})^2}{\sum_{i=1}^n P(c_i = \omega_k | y_i; \Theta^{(p)})} \; \forall k = 1, \ldots, m$$

étape MC 2

$$\sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^m P(c_i = \omega_k | y; \Theta^{(p)}) \phi_l(v_i) \Bigg[\frac{1}{1 + \sum_{j=1}^d \alpha_j^{(p+1)} \phi_j(v_i)}$$

$$-\frac{y_i(y_i(1+\sum_{j=1}^{d}\alpha_k^{(p+1)}\phi_k(v_i))-\mu_k^{(p+1)})}{(\sigma_k^2)^{(p+1)}}\Bigg] = 0 \qquad \forall l = 1,\ldots,d \tag{2.5}$$

$A^t(W'r' + W''r'') = A^tW(AC + r''') \Leftrightarrow C = (A^tWA)^{-1}A^t(W'r' + W''r'' - Wr''')$
où :

$$C = [\alpha_1 ... \alpha_d]^t,\ r' = [b_1^{(p+1)} \ldots b_n^{(p+1)}]^t,\ r'' = [y_i \ldots y_n]^t,\ r''' = [1 \ldots 1]^t \qquad (\text{size } n \times 1)$$

$$b_i^{(p+1)} = \frac{1}{1+\sum_{j=1}^{d}\alpha_j^{(p+1)}\phi_j(v_i)}$$

$$W = \text{diag}(w_i), \text{ with } w_i = \sum_{k=1}^{m} P(c_i = \omega_k | y; \Theta^{(p)})\frac{y_1^2}{(\sigma_k^2)^{(p+1)}}$$

$$W' = \text{diag}(w'_i), \text{ with } w'_i = \sum_{k=1}^{m} P(c_i = \omega_k | y; \Theta^{(p)})$$

$$W'' = \text{diag}(w''_i), \text{ with } w''_i = \sum_{k=1}^{m} P(c_i = \omega_k | y; \Theta^{(p)})\frac{\mu_k^{(p+1)}}{(\sigma_k^2)^{(p+1)}}$$

Chapitre 3

Calcul du plan médian sagittal

We present a new method allowing to automatically compute, reorient and recenter the mid-sagittal plane in anatomical and functional 3D brain images. This iterative approach is composed of two steps. At first, given an initial guess of the mid-sagittal plane (generally, the central plane of the image grid), the computation of local similarity measures between the two sides of the head allows to identify homologous anatomical structures or functional areas, by way of a block matching procedure. The output is a set of point-to-point correspondences: the centers of homologous blocks. Subsequently, we define the mid-sagittal plane as the one best superposing the points on one side and their counterparts on the other side by reflective symmetry. Practically, the computation of the parameters characterizing the plane is performed by a least trimmed squares estimation. Then, the estimated plane is aligned with the center of the image grid, and the whole process is iterated until convergence. The robust estimation technique we use allows normal or abnormal asymmetrical structures or areas to be treated as outliers, and the plane to be mainly computed from the underlying gross symmetry of the brain. The algorithm is fast and accurate, even for strongly tilted heads, even in presence of high acquisition noise and bias field, as shown on a large set of synthetic data. The validity of the approach is also investigated on isotropic as well as anisotropic anatomical (MR, CT) and functional (SPECT, PET) real images.

3.1 Introduction

3.1.1 Presentation of the problem

A normal human head exhibits a rough bilateral symmetry. What is easily observable for external structures (ears, eyes, nose, skull...) remains valuable for the brain and its components. It is split into two hemispheres, in which each substructure has a counterpart of approximately the same shape and location on the opposite side (temporal, frontal, occipital lobes, ventricles...). The hemispheres are interconnected by commissural fibers, most of which are found in the *corpus callosum*.

However, conspicuous morphological differences between the hemispheres make the brain systematically asymmetrical. Notably, in most cases, the right frontal and left occipital lobes are larger than their respective counterparts, as if the brain was subjected to a torque around its antero-posterior axis (see Figure 3.1) (Iaccino, 1993). More subtly, the natural variability of the cortex translates into slight differences between hemispheres. In the same way, cerebral lateralization has been largely demonstrated since the works of Paul Broca (1861) and Carl Wernicke (1874). For example, the left hemisphere is generally dominant for linguistic functions, and traditionally viewed as "analytical", whereas the right one is specialized for non-verbal tasks such as visual perception or spatial orientation, and considered as "synthetic".

The question of whether the anatomical and functional brain asymmetries relate to each other remains debatable to the point, but close connections are suspected. In particular, *post mortem* (Geschwind et Levitsky, 1968) as well as MR (Steinmetz et al., 1991) studies have reported a correlation between left-hemispheric dominance for language, right-handedness and a larger left *planum temporale*; the latter lies within the Wernicke's area, which is known to be involved in comprehension of spoken or written language. However, this relation does not always hold and there exist numerous exceptions. In the same way, the brain torque is thought to be linked to handedness and gender (Kertesz et al., 1990). These works suggest that symmetry considerations are key to the understanding of cerebral functioning.

Volumetric medical images convey information about anatomical (MR, CT,...) or functional (PET, SPECT,...) symmetries and asymmetries, which is usually hidden by the tilt of the patient's head in the device during the scanning process. This makes visual inspection or analysis harder, because the homologous anatomical structures or functional areas in both hemispheres are not displayed in the same axial or coronal slice of the 3D image. The correction of this tilt is of great interest for many tasks, allowing normal (torque effect, intrinsic variability,...) as well as abnormal (unilateral pathologies,...) departures from symmetry to appear more clearly. This helps comparing the two sides of the brain by making manual or

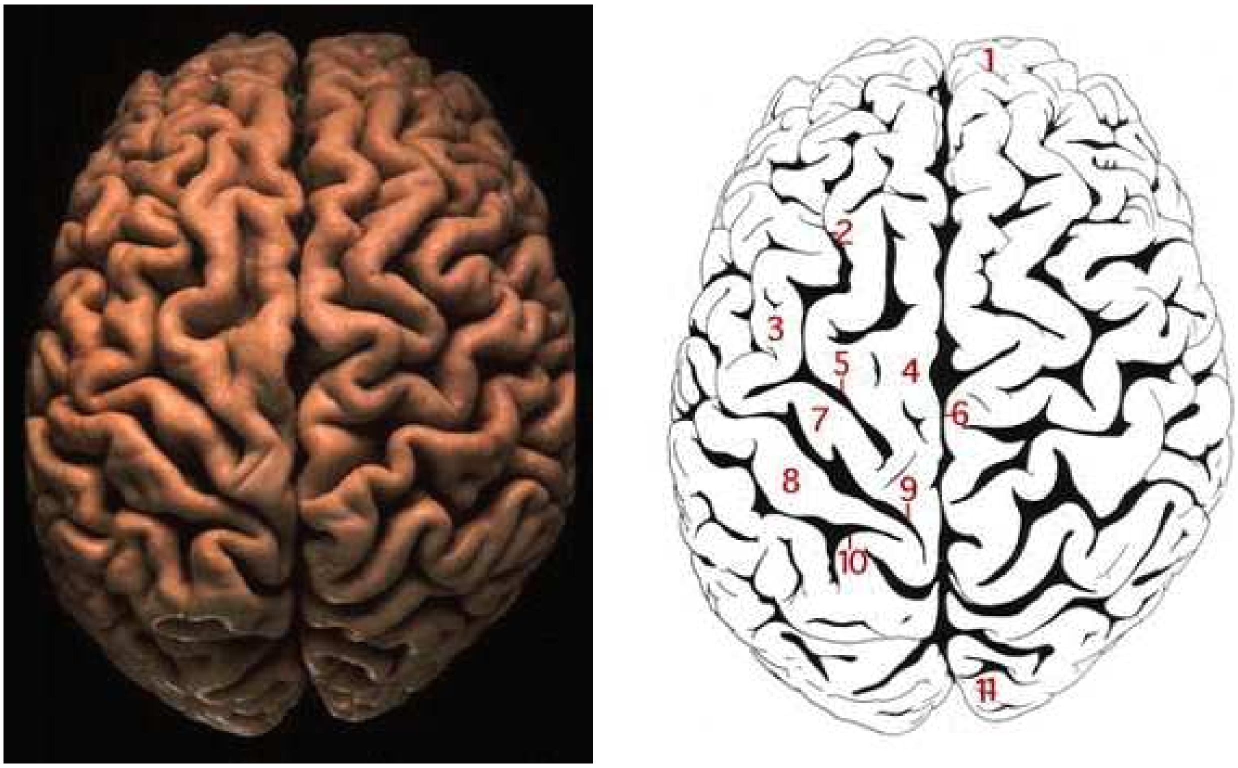


FIG. 3.1 – **The brain torque.** *The right frontal lobe (1) is larger than the left one, and this is the opposite for the occipital lobe (11). Description of the hemispheres: 1. Frontal pole 2. Superior frontal sulcus 3. Middle frontal gyrus 4. Superior frontal gyrus 5. Precentral sulcus 6. Longitudinal cerebral fissure 7. Precentral gyrus 8. Postcentral gyrus 9. Central sulcus 10. Postcentral sulcus 11. Occipital pole. This illustration comes from the Virtual Hospital (Williams et al., 1997).*

automatic measurements easier.

It can be helpful for diagnosis in many cases: fractures in CT images, lesions or bleedings in MR images, defaults of perfusion in SPECT images, *etc.* Recent studies suggest the detection of bilaterally increased pulvinar signal as a test for diagnosing the variant Creutzfeldt-Jakob disease in T2-weighted MR images (Zeidler et al., 2000; Oppenheim et al., 2000). Identically, bilateral reduction of metabolic activity in parietal, temporal, and prefrontal regions is known to be an important feature for diagnosing the Alzheimer's disease (Minoshima et al., 1995). Some other pathologies are thought to be strongly linked with abnormalities of brain asymmetry: the reduction of the *planum temporale* asymmetry in dyslexic (Galaburda et al., 1987) as well as schizophrenic (Kwon et al., 1999) patients has been reported; for the latter, a loss of brain torque is also suspected (Crow, 1993; Bilder et al., 1994).

Correcting the tilt of the head is equivalent to define and compute a proper plane splitting it into two roughly identical parts, and then realign this plane, often qualified as *mid-sagittal*, with the center of the image lattice, for a better display of the whole 3D volume. This mid-sagittal plane can be the basis for further symmetry analyses. In (Guillemaud et al., 1995), the distances between the cortical surface of the hemispheres and the mid-sagittal plane are computed; these measures provide a quantitative 2D symmetry map. In (Prima et al., 1998b; Thirion et al., 2000), a dense 3D field is computed over the whole volume, that matches the head and its reflection with respect to the mid-sagittal plane. This field conveys the head and brain symmetry: in particular, it is null where there is perfect symmetry, *i.e.*, when no deformation is needed to transform one structure into its counterpart.

Several papers have previously considered the problem of computing the mid-sagittal plane in head images. There are mainly two classes of methods, differing in their definition of the searched plane, which can be either the plane best matching the cerebral interhemispheric fissure, or the plane maximizing a symmetry criterion, *i.e.*, making the two parts of the head lying on each side most similar. In the following, we detail the advantages and drawbacks of these two approaches, and summarize their main features and applications in Table 3.1.

3.1.2 Existing methods

3.1.2.1 Methods based on the interhemispheric fissure

Hypotheses. The basic and simple hypotheses underlying these methods are that the interhemispheric fissure of the brain is roughly planar, and that it provides a good landmark for further volumetric symmetry analysis.

Methods. Generally, the fissure is segmented in MR images. In (Guillemaud et al., 1995; Marais et al., 1996), it is extracted slice-by-slice using snakes. Then, a 3D plane is found,

Methods	Based on...	Applications
(Brummer, 1991)	interhemispheric fissure	MR
(Guillemaud et al., 1995)	interhemispheric fissure	MR
(Ardenaki et al., 1997)	symmetry criterion	MR, PET
(Smith et Jenkinson, 1999)	symmetry criterion	MR, CT, PET, SPECT
(Sun et Sherrah, 1997)	symmetry criterion	MR, CT
(Liu et al., 1998; Liu et al., 2000)	symmetry criterion	MR, CT
(Junck et al., 1990)	symmetry criterion	PET, SPECT
(Minoshima et al., 1992)	symmetry criterion	PET

TAB. 3.1 – *Summary of the main features of existing methods.*

using an orthogonal regression from a set of control points representing the segmented curve. In (Brummer, 1991), the author proposes a 3D extension of the Hough transform principle to estimate the mid-sagittal plane. A Hough transform is computed on each 2D coronal slice to detect straight lines. The accumulator cells of the transform contain the magnitude of the gradient computed in 3D. After these 2D lines are extracted, simple geometrical considerations show how to robustly compute the 3D plane from these lines. As a preprocessing, the head must be segmented to avoid detecting meaningless lines.

Advantages & Drawbacks. As these approaches focus on the interhemispheric fissure, the resulting reorientation and recentering of the head is insensitive to strong asymmetries, provided there is not a mass effect near the fissure. Conversely, as the global symmetry of the whole brain is not considered, the resulting algorithms are very sensitive to the often observed curvature of the fissure, mainly due to the brain torque (see Figure 3.1), which can lead to a meaningless plane. For example, in (Guillemaud et al., 1995), the method only relies on a few points representing the snakes, and the orthogonal regression is known not to be robust with respect to outliers; the intrinsic curvature of the fissure and the potential errors of segmentation can strongly corrupt the result. In addition, the Hough transform principle (Brummer, 1991) will fail to detect lines if the hypothesis of weak curvature is violated. At last, these methods are not adaptable to other modalities, where the fissure is not clearly visible.

3.1.2.2 Methods based on a symmetry criterion

Hypotheses. There are relatively simple methods for finding a plane of reflective symmetry in the case of perfectly symmetrical geometrical objects, in 2D or 3D. In this case, it can be demonstrated that any symmetry plane of a body is perpendicular to a principal axis of inertia. In the case of medical images, the problem is different, because normal and abnormal asymmetries modify the underlying symmetry of the brain: a perfect symmetry plane does not exist. To tackle this problem, an intuitive idea is to define the mid-sagittal plane as the one that maximizes the similarity (to be defined later) between the brain and its reflection, *i.e.*, the plane with respect to which the brain exhibits maximum symmetry. Practically, this approximate symmetry plane is close to the fissure, but is computed using the whole 3D image and no anatomical landmarks.

Methods. Most of these methods share a common general scheme. First, an adequate parameterization is chosen to characterize any plane of the 3D Euclidian space by a vector composed of a few coefficients. Then, a search is completed over the set of possible planes to achieve the maximum of an adapted similarity measure between the original image and its reflection.

The chosen criterion is often the cross correlation between the intensities of the two 3D images (Ardenaki et al., 1997). A slightly different approach is presented in (Liu et al., 1998), where a 2D mid-sagittal axis is estimated for each coronal or axial slice, and a 3D plane is deduced from the set of these lines, following geometrical considerations as in (Brummer, 1991). For a given slice, the selected axis is the line that maximizes the cross correlation between the two reflected images with respect to this line. The main drawback of this method is that when the head is strongly tilted, the homologous anatomical structures or functional areas in both hemispheres are not displayed in the same coronal or axial slices: the computed mid-sagittal lines are then likely to be meaningless. The method described in (Junck et al., 1990) is basically the same, but limited to 2D axial slices (no 3D plane is computed), and applied to other modalities (see Table 3.1 for details).

Instead of intensities, the criterion can be computed from features derived from the original image. In (Liu et al., 2000), the mid-sagittal plane is estimated from an edge image rather than the original grey level volume, following the maximization scheme proposed in (Liu et al., 1998). In (Sun, 1995; Sun et Sherrah, 1997), the gradient orientation histogram is computed, and its values are reported on a tessellated unit sphere, yielding the Extended Gaussian Image (EGI). In theory, if the brain is symmetrical, so is its EGI. The direction of the mid-sagittal plane is the one that maximizes the cross correlation between the EGI and its reflection with respect to this plane, within the discrete set of orientations defined by the tessellation. As a preprocessing, the image is rotated and centered according to the principal axes of inertia and the center of mass of the head. The resolution is limited to the tessellation of the unit sphere, and to well contrasted images (CT and MR), because of the use of the gradient.

Contrary to the first class of methods (Section 3.1.2.1), the whole 3D volume is taken into account, which means that the overall gross symmetry of the brain is used. Consequently, these methods are much less sensitive to the variability of the interhemispheric fissure and its curved shape. The trade-off is the need for the similarity measure to be robust with respect to departures from the gross underlying symmetry, *i.e.*, the normal and pathological asymmetries of the brain. This robustness is difficult to achieve with global criteria such as the cross correlation, that is affected in the same way by areas in strong (*i.e.*, symmetrical) and weak (*i.e.*, asymmetrical) correlation. In practice, the latter can severely bias the estimation of the plane (Ardenaki et al., 1997).

To overcome this issue, another similarity criterion is proposed in (Minoshima et al., 1992): the stochastic sign change, previously shown to be efficient in the case of rigid registration, even for quite dissimilar images (Venot et al., 1984; Gerlot-Chiron et Bizais, 1992). In the same way, a new symmetry measure introduced in (Smith et Jenkinson, 1999) allows to mainly take into account strongly symmetrical parts of the brain. First, an optimal plane is computed within the set of planes sharing the same normal vector: for each line with this orientation in the image, a center of symmetry is identified in its intensity profile, by maximization of a criterion which is equal to 1 (resp. -1) in case of perfect symmetry (resp. antisymmetry). The plane best fitting the set of centers and a symmetry criterion attached are subsequently derived, giving more strength to centers with respect to which the lines exhibit strong symmetry. The mid-sagittal plane is the plane yielding the maximum symmetry criterion among all the possible orientations.

Advantages & Drawbacks. Apart from their sensitivity to asymmetries, another common drawback of these methods is the computational cost of the related algorithms, mainly due to the optimization scheme when exploring the set of possible planes. However, this cost can be often reduced: the discretization of the parameters space (that limits the accuracy of the results) or a prior knowledge about the position of the optimal plane allow to investigate only a limited number of planes. Thus, the reorientation of the principal axes of inertia of the head and the centering of its center of mass is often a useful preprocessing step. A multi-resolution scheme can also accelerate the process (Ardenaki et al., 1997). At last, compared to the methods based on the interhemispheric fissure, a significant advantage of these approaches is their ability to tackle other modalities than MR, in particular functional images: results on CT, PET, and SPECT images are presented in the referred papers.

3.1.3 Overview of the article

In this article, we present a new symmetry-based method allowing to automatically compute, reorient and recenter the mid-sagittal plane in anatomical and functional images of the brain. This method, generalizing an approach we previously described in (Prima et al., 1998b; Thirion et al., 2000), is an iterative process composed of two steps. At first, given an initial guess of the mid-sagittal plane (generally, the central plane of the image grid), the computation of local rather than global similarity measures between the two sides of the head allows to identify homologous anatomical structures or functional areas, using a block matching procedure. The output is a set of point-to-point correspondences: the centers of homologous blocks. Subsequently, we define the mid-sagittal plane as the one best superposing the points on one side and their counterparts on the other side by reflective symmetry. Practically, the computation of the parameters characterizing the plane is performed by a least trimmed squares estimation. Then, the estimated plane is aligned with the center of the image grid, and the whole process is iterated until convergence.

This approach deals with two severe drawbacks of classical symmetry-based methods. First, the computation of local measures of symmetry and the use of a robust estimation technique (Rousseeuw et Leroy, 1987) allow to discriminate between symmetrical and asymmetrical parts of the brain, the latter being naturally treated as outliers. Consequently, the computation of the mid-sagittal plane mainly relies on the underlying gross symmetry of the brain. Second, the regression step yields an analytical solution, computationally less expensive than the maximization of the global similarity measures described in Section 3.1.2.2.

We describe this new approach in Section 3.2. In Section 3.3, we show that we are able to cope with strongly asymmetrical and tilted head or brain, even in presence of acquisition noise and bias field, with very good accuracy and low computation time. In Section 3.4, we present results on anatomical (MR, CT) and functional (PET, SPECT) real images.

3.2 Description of the method

3.2.1 Presentation of the main principles

As an introduction, we recall the principle of the method presented in (Prima et al., 1998b; Thirion et al., 2000). Given I, an MR image of the head, the mid-sagittal plane P is defined as the one best superposing the points $\{a_i\}$ and $\{S_P(a_i'')\}$, where a_i is a head voxel, a_i'' its anatomical counterpart on the other side, and S_P the symmetry with respect to the searched plane P. Practically, P is obtained by minimization of the least squares (LS) criterion $\sum_i \|a_i - S_P(a_i'')\|^2$, where $\|.\|$ is the Euclidian norm. An analytical solution of this problem is described in Appendix 1. The pairs $\{(a_i, a_i'')\}$ are obtained as follows (see also Figures 3.2 and 3.3):

- The original image I is flipped with respect to an arbitrary plane K, yielding the image $S_K(I)$ (S_K is the symmetry with respect to K).
- The "demons" algorithm (Thirion, 1998) finds the anatomical counterpart a_i' in $S_K(I)$ of each point a_i in I, by way of a non-rigid registration between the two images.
- $a_i'' = S_K(a_i')$ is the anatomical counterpart of a_i on the other side of the head. For example, in I, the point a_i, located at the top of the right ventricle is matched with the point a_i'', located at the top of the left ventricle.

Experimentally, we observed that the quality of registration between I and $S_K(I)$ is equivalent for a large set of planes K, provided they are not "too far" from the search mid-sagittal plane P; this means that the set of points $\{a_i''\}$ is independent of the chosen plane K. Practically, the most reasonable and simple choice for K is the plane located at the center of the image lattice, which is likely to be relatively close to P.

Once P is computed, the transformation $R = S_K \circ S_P$ is a rotation if P and K are not parallel and a translation if P and K are parallel. The transformation $R^{1/2}$, when applied to the image I, automatically aligns the plane P with K, the latter being considered as fixed to the image grid (see Appendix 2). Several difficulties and limitations arise when using this method:

- As many of the classical symmetry-based methods, normal and pathological asymmetries can severely degrade the computation of the plane. Even though it is based on local instead of global measures of symmetry, the LS minimization is not robust with respect to outliers (Rousseeuw et Leroy, 1987), and will be strongly affected by the departures from the underlying symmetry.
- In particular, the non-rigid registration algorithm will provide aberrant matchings when a structure is absent in one hemisphere (a lesion, one track of white matter, *etc.*), or

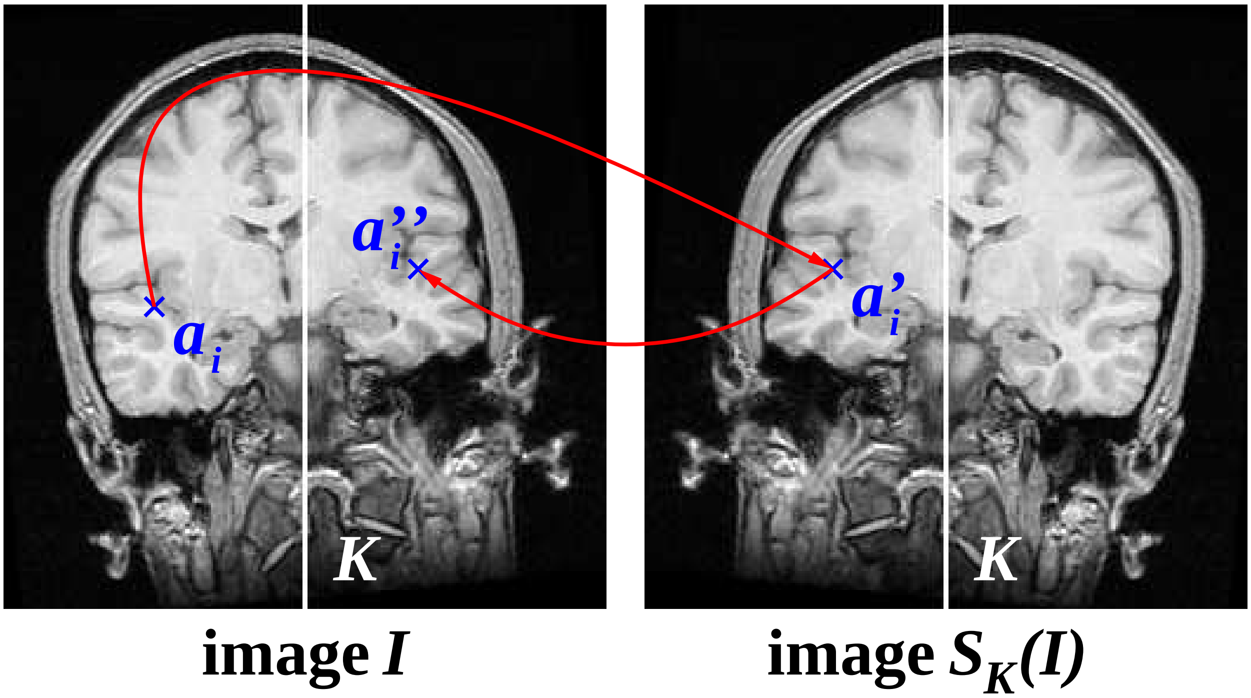


Fig. 3.2 – **The non-rigid registration strategy.** *Left: coronal slice of the original image I, with K, the central plane of the grid, drawn in white. Right: $S_K(I)$ is the same image as I, but flipped with respect to K. The point a_i in I is matched with the point a'_i in $S_K(I)$; $a''_i = S_K(a'_i)$ is a point of I, counterpart of a_i on the other side of the head.*

when two structures are present but too different from each other. These failures are difficult to detect, and will affect the quality of the registration in the neighborhood, because the field is smoothed to ensure its spatial coherence. These meaningless correspondences can significantly degrade the LS criterion and its subsequent minimization.

– At last, the "demons" algorithm mainly relies on the gradient of the image, and proved to be efficient mainly for low-textured images like MR or CT. Consequently, this approach is difficult to extend to functional images such as SPECT or PET.

3.2.2 Modification based on a block matching strategy and a robust estimation technique

We propose a modification of this approach, allowing to compute the mid-sagittal plane mainly from very symmetrical structures or areas, and to tackle both functional and anatomical images. The new algorithm partly rests on a block matching procedure. This technique was initially developed for video compression (Jain, 1981), and has inspired several algorithms of non-rigid (Collins et Evans, 1997; Gaens et al., 1998) as well as 2D (Ourselin et al., 2001) and 3D (Ourselin et al., 2000) rigid registration. In this last case, the principle is to compute a displacement field between the reference image I and the current floating image $T(J)$ *via* a block matching strategy, to gather these displacements to estimate a rigid transformation R, and to update the current transformation according to $T \leftarrow R \circ T$. The whole process is initiated with $T = Id$, and is iterated until convergence. The idea motivating an iterative scheme is that the better the matching, the better the transformation, and conversely.

In this article, we adapt this methodology to the computation of the mid-sagittal plane in a 3D image I. First, we compute a displacement field between I and $S_U(I)$ *via* a block matching strategy, given the current mid-sagittal plane U. Second, we gather these displacements to compute a new mid-sagittal plane Q, by way of a least trimmed squares (LTS) estimation. Third, we update the current mid-sagittal plane: $U \leftarrow Q$. The whole process is initiated with $U = K$, the central plane of the image grid, and is iterated until convergence. Contrary to the approach based on the demons algorithm, the quality of the matching is highly dependent on the current mid-sagittal plane U (see Figure 3.5), which motivates an iterative scheme.

Practically, for algorithmic reasons, we implemented the method in a slightly different, but equivalent way. At each iteration, we realign the newly estimated plane with the center of the image grid; consequently, the plane K, fixed to the center of the grid, is the current mid-sagittal plane throughout the process, which can then be rewritten (see also Figure 3.6):

– Step 1: initialization: $R = Id$

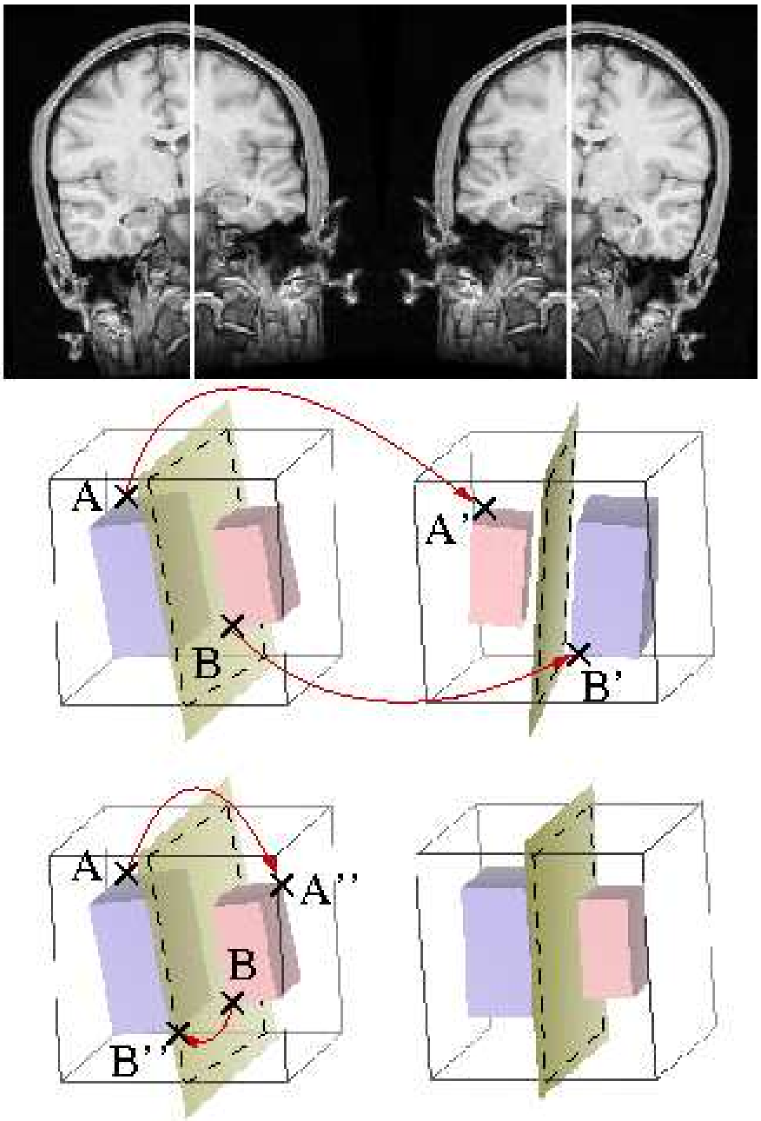


FIG. 3.3 – **Schematic principle of the non-rigid registration strategy.** *Top panel: coronal slices of I and $S_K(I)$, K being the central plane of the image grid. Middle panel: schematic versions of I and $S_K(I)$ (in radiological conventions), with the right hemisphere in blue, and the left one in pink. The searched mid-sagittal plane is drawn in yellow. In $S_K(I)$, the pink (resp. blue) parallelepiped is a virtual right (resp. left) hemisphere. The registration between I and $S_K(I)$ gives pairs of corresponding points (A,A'), (B,B'),... Bottom panel: $A'' = S_K(A')$ and $B'' = S_K(B')$ are points of I, homologous of A and B in the other hemisphere. The plane P minimizing $\sum_i (S_P(A''_i) - A_i)^2$ is the mid-sagittal plane, which is then aligned with the center of the image grid.*

– Step 2: computation of a displacement field between $R(I)$ and $S_K \circ R(I)$ *via* a block matching strategy
– Step 3: LTS estimation of the new mid-sagittal plane Q
– If Q and K are "sufficiently close" to each other, the definitive mid-sagittal is $P = Q$; practically, the end condition is $d(Q,K) < 0.1$ voxels (the distance between two planes is defined in Figure 3.4)
– Else, update $R \leftarrow (S_K \circ S_Q)^{1/2} \circ R$, and go back to Step 2

In the following, we give further details about the block matching (Section 3.2.2.1) and the estimation (Section 3.2.2.2) steps, and explain how this iterative process is encompassed within a multiscale scheme (Section 3.2.2.3).

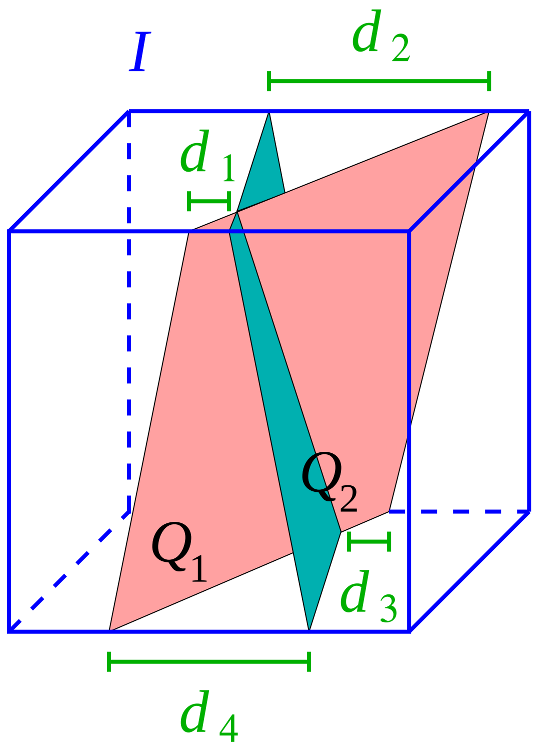


FIG. 3.4 – **Distance between two planes.** *We define the distance between two arbitrary planes Q_1 and Q_2, intersecting the four horizontal edges of the image grid, as the maximum $d(Q_1,Q_2)$ of the four distances d_1, d_2, d_3, d_4. This distance is not only used to define an end condition for the process iterating the block matching and the estimation steps, but also for the LTS estimation itself.*

3.2.2.1 Computation of interhemispheric correspondences by a block matching strategy

At a given iteration, the pairs of correspondences $\{(a_i,a'_i)\}$ are obtained by way of a block matching procedure between the images $R(I)$ and $S_K \circ R(I)$. The common lattice of the two images (of size $X \times Y \times Z$) defines a set of rectangular parallelepipedic blocks of voxels $\{\mathcal{B}\}$ in $R(I)$ and $\{\mathcal{B}'\}$ in $S_K \circ R(I)$, given their size $N_x \times N_y \times N_z$: both images contain $(X - N_x + 1) \times (Y - N_y + 1) \times (Z - N_z + 1)$ such blocks. We aim at matching each block in $\{\mathcal{B}\}$ with the block in $\{\mathcal{B}'\}$ maximizing a given similarity measure. Practically, it is not computationally feasible to make an exhaustive search within $\{\mathcal{B}'\}$ for each block of $\{\mathcal{B}\}$. In addition, we have an *a priori* knowledge about the position of the correspondent $\mathcal{B}'$ of $\mathcal{B}$: if the head is not too tilted, $\mathcal{B}'$ is to be located in a neighborhood of $\mathcal{B}$. Thus, we constrain the search procedure to subsets, as explained in Appendix 3 (see also Figure 3.5). In particular, we introduce parameters $\Omega = (\Omega_x,\Omega_y,\Omega_z)$, $\Delta = (\Delta_x,\Delta_y,\Delta_z)$, $\Sigma = (\Sigma_x,\Sigma_y,\Sigma_z)$, which are interpreted in Section 3.2.2.3.

The output of the block matching procedure is a series of pairs of correspondences (a_i,a'_i) between $R(I)$ and $S_K \circ R(I)$, a_i and a'_i being the centers of matched blocks. These pairs of points form a displacement field between $R(I)$ and $S_K \circ R(I)$, which conveys local information about head symmetry and asymmetry. The points $\{a'_i\}$ are then flipped back with respect to K, giving the points $\{a''_i = S_K(a'_i)\}$. The point a''_i is the counterpart of a_i on the opposite side of the head (see Figure 3.5).

Different intensity-based criteria can be chosen as a similarity measure, such as the Correlation Coefficient (CC), also called the normalized cross correlation (Brown, 1992), the Correlation Ratio (CR) (Roche et al., 1998) or the Mutual Information (MI) (Wells III et al., 1996a; Maes et al., 1997). Each of these measures assumes an underlying relationship between the voxel intensities of the two images, respectively affine (CC), functional (CR), or statistical (MI) (Roche et al., 1999). Practically, the CR and the MI are well suited to multimodal registration, whereas the CC is suited to monomodal registration. In our case, $R(I)$ and $S_K \circ R(I)$ belong to the same imaging modality: an affine, or locally affine relationship can be assumed, and thus we use the CC, whatever the modality of I. In Section 3.3, we will investigate the validity of this assumption when I is corrupted by a bias field. If we consider a block $\mathcal{B}$ in $R(I)$, with voxels of intensities $x_1,\ldots,x_n$, and a block $\mathcal{B}'$ in $S_K \circ R(I)$, with voxels of intensities $y_1,\ldots,y_n$, the CC between $\mathcal{B}$ and $\mathcal{B}'$ is equal to:

$$\mathrm{CC} = \frac{\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(x_i-\bar{x})(y_i-\bar{y})}{\frac{1}{n}\sqrt{\sum_{i=1}^{n}(x_i-\bar{x})^2\sum_{i=1}^{n}(y_i-\bar{y})^2}} = \frac{\overline{xy}-\bar{x}\bar{y}}{\sigma(x)\sigma(y)}$$

It can be easily shown that $-1 \leq \mathrm{CC} \leq 1$. The CC measures the strength of the affine relationship between $\mathcal{B}$ and $\mathcal{B}'$. In particular, if $|\mathrm{CC}|=1$, there exist coefficients α and β such that $y_i = \alpha x_i + \beta$ for all the voxels $i = 1,\ldots,n$ in these blocks. This block matching approach, based on local similarity measures, allows to exclude very asymmetrical and meaningless areas from the computation of the plane. If no block $\mathcal{B}'$ in the subset defined in $S_K \circ R(I)$ exhibits a high $|\mathrm{CC}|$ with a given block $\mathcal{B}$ in the subset defined in $R(I)$, its center is eliminated straightforwardly, by setting a convenient threshold (typically, $|\mathrm{CC}| \leq 0.1$); this was not easily feasible in (Prima et al., 1998b; Thirion et al., 2000). In practice, this happens when the structures existing in one given block in $R(I)$ are absent from any block

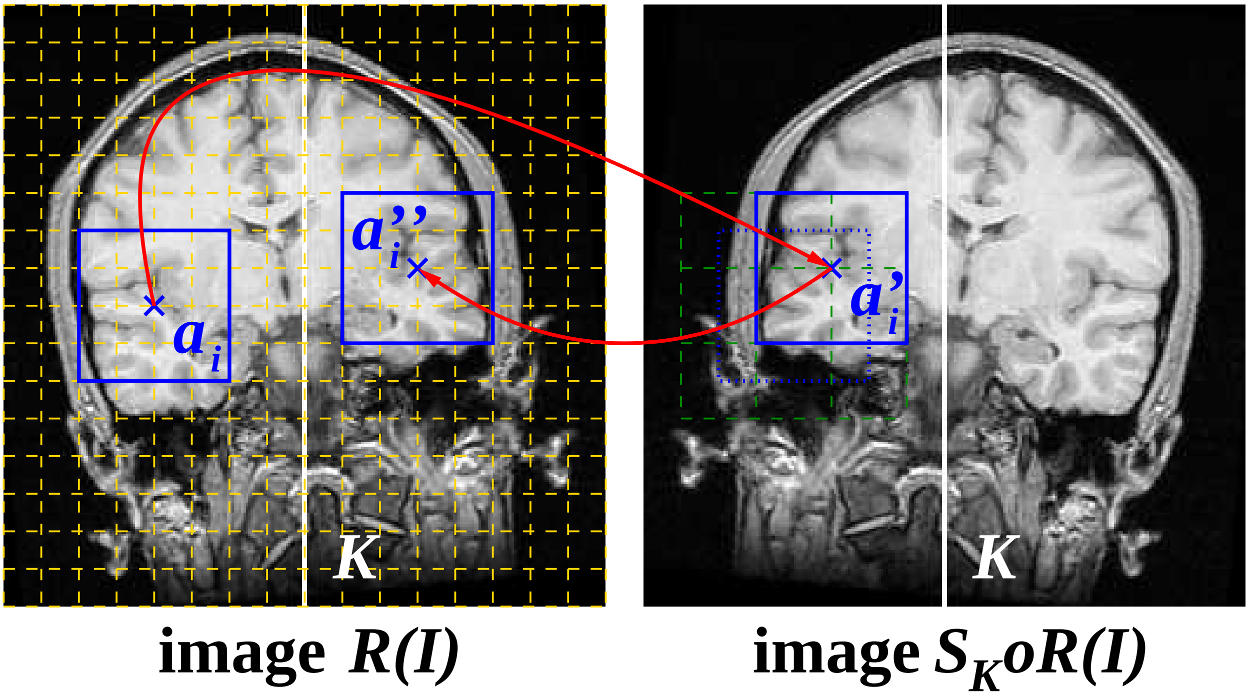


FIG. 3.5 – **The block matching strategy.** *We display coronal slices of the brain. The point a'_i in $S_K \circ R(I)$ is homologous to the point a_i in $R(I)$; $a''_i = S_K(a'_i)$ is the counterpart of a_i in the other hemisphere. Here, $R(I)$ and $S_K \circ R(I)$ contain 128^3 voxels, and the chosen parameters are: N = (32,32,32), Δ = (8,8,8), Ω = (8,8,8), Σ = (16,16,16) (see Appendix 3). In $R(I)$, the subset of $\{\mathcal{B}\}$ is defined by the gold grid (parameters Δ). Around the blue block of center a_i, superposed on $S_K \circ R(I)$ (in blue with dotted line), a neighborhood of search is delimited (parameters Ω). In this sub-image of $S_K \circ R(I)$, the search is completed on the subset of $\{\mathcal{B}'\}$ defined by the green grid (parameters Σ). In this case, for each of the $13^3 = 2197$ such defined blocks in $R(I)$, the search is performed on $2^3 = 8$ blocks in $S_K \circ R(I)$. As noted in the text, the quality of the matching highly depends on the plane K, because the blocks $\{\mathcal{B}\}$ and $\{\mathcal{B}'\}$ have the same orientation. Consequently, even if the brain is perfectly symmetrical, there does not exist any pair of matched blocks in perfect correlation ($|CC| = 1$) if K is different from the symmetry plane. That motivates an iterative scheme which consists in successive block matching and estimation steps.*

in $S_K \circ R(I)$, which is the case for strongly asymmetrical areas. This allows also to eliminate the great majority of background voxels. Thus, the estimation step, performed with these preselected interhemispheric correspondences, is mainly based on symmetrical regions. The robust technique we use (a LTS estimation) allows to exclude the remaining asymmetrical areas from the computation of the plane (see Figures 3.10 and 3.13 for illustrations of these points on synthetic and real MR images).

3.2.2.2 Computation of the mid-sagittal plane by a least trimmed squares estimation

Once the block matching procedure is completed, a LTS estimation is used to find the plane Q best superposing the m points $\{a_i\}$ and their counterparts $\{a_i''\}$ by reflective symmetry. The LTS estimation has been proved to be far more robust to outliers than the classical LS method (Rousseeuw et Leroy, 1987). Here, noting the residuals $r_i = a_i - S_Q(a_i'')$, it consists in minimizing $\sum_{i=1}^{h} \|r\|_{i:m}^2$ rather than $\sum_{i=1}^{m} \|r_i\|^2$ (LS criterion), where $\|r\|_{1:m} \leq \ldots \leq \|r\|_{m:m}$ are the ordered norms of the residuals and h is an integer superior to $[m/2]$. The LTS estimator achieves its best robustness properties when h is close to $[m/2]$; its breakdown point is then 50%, which means that it is able to tackle as much as 50% of outliers (Rousseeuw et Leroy, 1987).

In our specific problem, we have to deal with two kinds of outlying measures. First, aberrant matchings can be obtained if the head is strongly tilted. Second, even after the initial short-listing that eliminates blocks with low $|\mathrm{CC}|$, blocks conveying strong asymmetries can remain. This happens when a structure is present on both sides, but at different locations: the two matched blocks containing this structure are likely to exhibit a high $|\mathrm{CC}|$. The use of a robust estimation technique enables the computed plane to be only based on the underlying gross symmetry of the head, the asymmetries being treated as outliers. Practically, a (at least local) minimum of the LTS criterion can be simply computed as follows (Rousseeuw et Van Driessen, 1999):

- Step 1: compute the plane $\tilde{Q}$ minimizing the LS criterion $\sum_{i=1}^{m} \|a_i - S_{\tilde{Q}}(a_i'')\|^2$ (see Appendix 1)
- Step 2: compute the norm of the residuals $\|r_i\| = \|a_i - S_{\tilde{Q}}(a_i'')\|$ for the whole dataset $\{(a_1,a_1''),\ldots,(a_m,a_m'')\}$
- Step 3: sort out the norm of the residuals $\|r_i\|$
- Step 4: recompute the LS estimate $\hat{Q}$ of the mid-sagittal plane on the data that exhibit the residuals with the $h = [m/2]$ lowest norms
- If $\hat{Q}$ and $\tilde{Q}$ are "sufficiently close" to each other (see Figure 3.4), the LTS estimate of the mid-sagittal plane is $Q = \hat{Q}$; practically, the end condition is $d(\tilde{Q},\hat{Q}) < 0.1$ voxels

(see Figure 3.4)

– Else, update $\tilde{Q} \leftarrow \hat{Q}$, and go back to Step 2

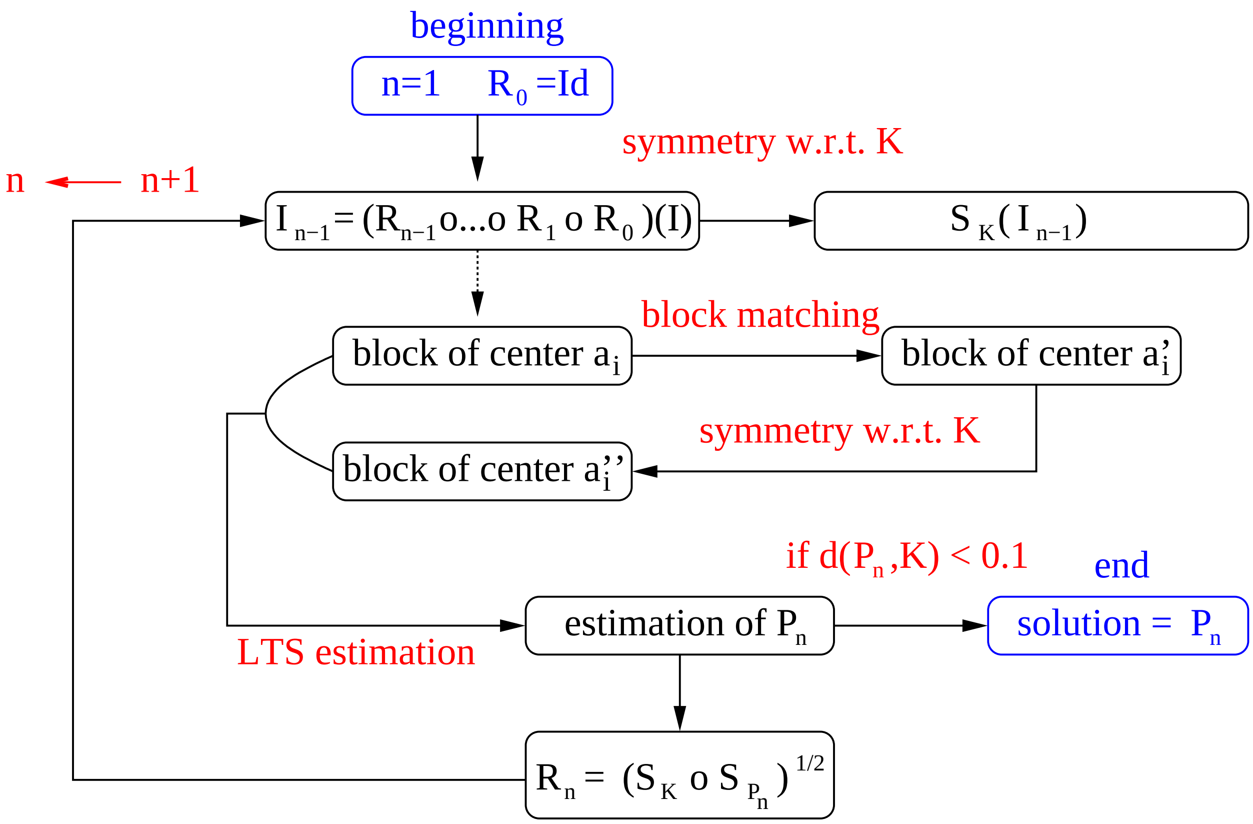


FIG. 3.6 – **General scheme for the computation of P at a given scale.** *We describe the iterative process for a given choice of parameters N, Ω, Δ, Σ. The composition of the successively estimated rigid transformations that realign the mid-sagittal plane avoids multiple resampling. The process stops when the distance between two successively computed planes is lower than 0.1 voxels (see Figure 3.4). Practically, the algorithm converges in about 5 iterations. This whole iterative process is encompassed within a multiscale framework (see Section 3.2.2.3).*

3.2.2.3 Multiscale scheme

Given a set of parameters N, Ω, Δ, Σ, the complexity of the block matching process is proportional to $\frac{(N_x N_y N_z)(\Omega_x \Omega_y \Omega_z)}{(\Delta_x \Delta_y \Delta_z)(\Sigma_x \Sigma_y \Sigma_z)}$ (Ourselin et al., 2001). Intuitively, when $R(I)$ is strongly tilted, $R(I)$ and $S_K \circ R(I)$ are very different from each other, and the neighborhood of search must be large (parameters Σ), to deal with strong differences in translation and rotation. In this case, we also expect large windows (parameters N) to give more meaningful CC than small ones. This implies a large computational cost. On the contrary, when $R(I)$ is already well aligned, we can restrict the neighborhood of search, and have more confidence in the CC computed on small windows.

Thus, we implemented a multiscale scheme to achieve a good trade-off between accuracy and complexity. Initially, we suspect the head to be strongly tilted, and make a first estimation of the mid-sagittal plane with large values of N, Ω, Δ, Σ, based on a displacement field of low density and low resolution. This estimate P_n^1 is the central plane of $(R_n^1 \circ \ldots \circ R_0^1)(I)$ (n is the number of iterations at a given scale, see Figure 3.6). Then, we decrease the parameters so that the complexity remains constant, the new estimate P_n^2 is the central plane of $(R_n^2 \circ \ldots \circ R_0^2 \circ R_n^1 \circ \ldots \circ R_0^1)(I)$, and so on. At the last scale, the estimation is based on a displacement field of high density and high resolution, and is likely to be accurate. Practically, we make the following usual choices for isotropic as well as anisotropic images:

- The initial values of the parameters are:
  - $N = ([X/4],[Y/4],[Z/4])$ or $N = ([X/8],[Y/8],[Z/8])$ (discussed in the next section)
  - $\Omega = N$, $\Delta = \Sigma = N/4$
- At each iteration, the parameters are automatically updated as follows: $N \leftarrow N/2$, $\Omega \leftarrow \Omega/2$, $\Delta \leftarrow \Delta/2$, $\Sigma \leftarrow \Sigma/2$.
- The updating in the direction x (resp. y, z) stops if a further step would make N_x (resp. N_y, N_z) smaller than 4. At this scale, the small block size makes the computed CC become meaningless. The whole process stops when there is no updating in any direction. For an image of size 128^3 and for each of the 2 choices we usually make for initial parameters, we get 4 and 3 scales respectively, and $\Delta = \Sigma = (1,1,1)$ at the last scale: this means that we obtain a displacement field of high density and resolution.

3.3 Validation: robustness and accuracy analysis

3.3.1 Materials

In this section, we present a series of validation experiments on simulated data, to investigate the robustness and the accuracy of the algorithm. The first objective is to identify the breakdown point of the algorithm, *i.e.*, the maximum tilt of the head below which it is always able to retrieve the mid-sagittal plane with good accuracy. The second objective is to study its behavior when severe asymmetries disturb the underlying symmetry, or when a bias field corrupts the image intensities. These validations aim at identifying a set of optimal initial parameters (see Section 3.2.2.3) for which the algorithm achieves its best properties. For this purpose, we generated a synthetic dataset of 1152 images as follows.

First, a perfectly symmetrical image I_1 is created. We consider an original MR image I of size 256^3, with voxel size 0.78mm^3, provided by Dr. Neil Roberts, Magnetic Resonance and Image Analysis Research Centre (University of Liverpool, UK). Running the algorithm directly on high resolution images leads to a prohibitive computation time; we resample I to get a new image of size 128^3. In the latter, a mid-sagittal plane is determined by visual inspection, and matched with the center of the image lattice. One half of the brain is removed, and the other half is flipped with respect to the center of the image grid, which then constitutes a perfect symmetry plane for this new image I_1, and is the ground truth for our validation experiments.

Second, 10 artificial spherical lesions with different grey levels (from 100 to 130) and radiuses between 5 and 10 voxels are added inside the brain at different locations, to simulate strong focal "abnormal" asymmetries. Moreover, 5 local spherical expansions and shrinkings are applied (notably in the frontal, occipital and temporal lobes), that significantly affect the neighboring areas (within a radius of about 15 voxels), in particular the cortical surface, and simulate "normal" asymmetries such as the brain torque.

Third, an additive, stationary, Gaussian white noise (standard deviation of 3) is added, on top of the "natural" noise of the original MR image. Fourth, after a proper coordinate system has been defined (see Figure 3.7), we successively apply a rotation of angle γ around the postero-anterior axis, a rotation of angle β around the bottom-top axis, and a translation t along the left-right axis. If we consider the parameterization of the rotations by the Euler angles, this amounts to say that we apply the rigid transformation R_1, which consists in the rotation $R(0,\beta,\gamma)$ (pitch angle of 0, yaw angle of β, roll angle of γ), and the translation t along the left-right axis.

We choose the angles β and γ in the set $\{0, 3, 6, ..., 21\}$ (in degrees), and the translation t in the set $\{0, 4, 8, ..., 20\}$ (in voxels): the 384 possible combinations constitute the dataset A;

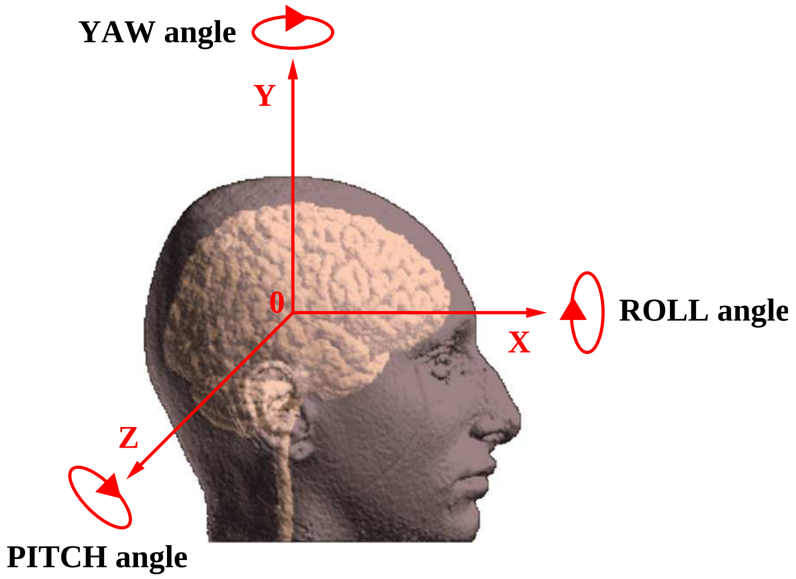


FIG. 3.7 – **Coordinate system of I_1 and I_2.** *In the grid of the perfectly symmetrical images I_1 and I_2, we define the axis x (resp. y, z) along the postero-anterior (resp. bottom-top, left-right) directions with respect to the head. In this coordinate system, the symmetry plane is displayed at position $z = 0$. Any vectorial rotation can be parameterized by the three Euler angles (named roll, yaw and pitch) around these axes.*

note that, in order not to bias the overall results, the applied noise is different in each image. By resampling I_1 to the size 64^3, we get the image I_2. Adding the same lesions, expansions and shrinkings, random noise, rotations, and translations of 0, 2,..., 10 voxels in I_2, we get a second dataset of 384 images (dataset B). At last, a strong multiplicative bias field (linear in x, y and z) is added to I_2 before applying the rigid transformation, which creates a third dataset of 384 images (dataset C). This bias field creates large intensity variations within the same tissue across the image (for instance, the intensity of the white matter voxels ranges from 100 to 180, depending on their location in the 3D volume). In brief, we get the 3 following datasets:

- dataset A: I_1 + lesions + deformations + noise + 2 rotations + 1 translation
- dataset B: I_2 + lesions + deformations + noise + 2 rotations + 1 translation
- dataset C: I_2 + lesions + deformations + noise + bias + 2 rotations + 1 translation

3.3.2 Methods

For these 3 datasets, we run the program as follows:

- Experiment 1: dataset A with $(N,\Omega,\Delta,\Sigma) = (32,32,8,8)$
- Experiment 2: dataset A with $(N,\Omega,\Delta,\Sigma) = (16,16,4,4)$
- Experiment 3: dataset B with $(N,\Omega,\Delta,\Sigma) = (16,16,4,4)$
- Experiment 4: dataset C with $(N,\Omega,\Delta,\Sigma) = (16,16,4,4)$

For each of these experiments, we propose two measures of error to evaluate the accuracy of the algorithm. Given the applied rigid transformation R_1, we compute R_2 which realigns the estimated mid-sagittal plane with the center of the image grid. This means that the estimation is perfect if $R_2 \circ R_1$ lets P invariant. $R_2 \circ R_1$ is not necessarily the identity; if $R_2 \circ R_1$ is a rotation around the left-right axis, or a translation in the sagittal plane, P is invariant. It can be demonstrated that P (whose equation is $z = 0$) is invariant with respect to a rigid transformation if and only if the roll and yaw angles of its rotation, and the left-right component of its translation are equal to 0. In fact, this is stricly true if we know that the three Euler angles are lower than 90 degrees, which can be supposed in our case where $R_2 \circ R_1$ is likely to be close to the identity. The closer to zero these three parameters (two rotations and one translation), the more accurate the result; they constitute our first measure of error.

Another (and more concise) measure ε is described in Figure 3.8. It is computed on a bounding box of the head (in fact, the limits of the image grid), and thus gives a majorant of the error that is made in the overall brain volume. Following the same idea, we propose an analogous measure to evaluate the initial tilt of the head (*i.e.*, after the transformation R_1 has been applied). This measure δ (see Figure 3.8) is more concise than the three parameters characterizing R_1, but is non-univocal: different combinations of roll, yaw angles and translation along the left-right axis can yield the same δ. We will show that the algorithm has a breakdown point below which all the experiments can be considered as successful (see Figure 3.11). The value δ_{max} characterizing this breakdown point gives an idea of the robustness of the algorithm.

Comparing the experiments 1 and 2 (resp. 1 and 3) shows the influence of the initial size of the blocks (resp. subsampling) on the accuracy, the robustness and the computation time of the algorithm. Comparing the experiments 3 and 4 shows the sensitivity of the algorithm to bias effects. The experiments were led on a standard PC (OS Linux), 450 MHz, 256 MBytes of RAM.

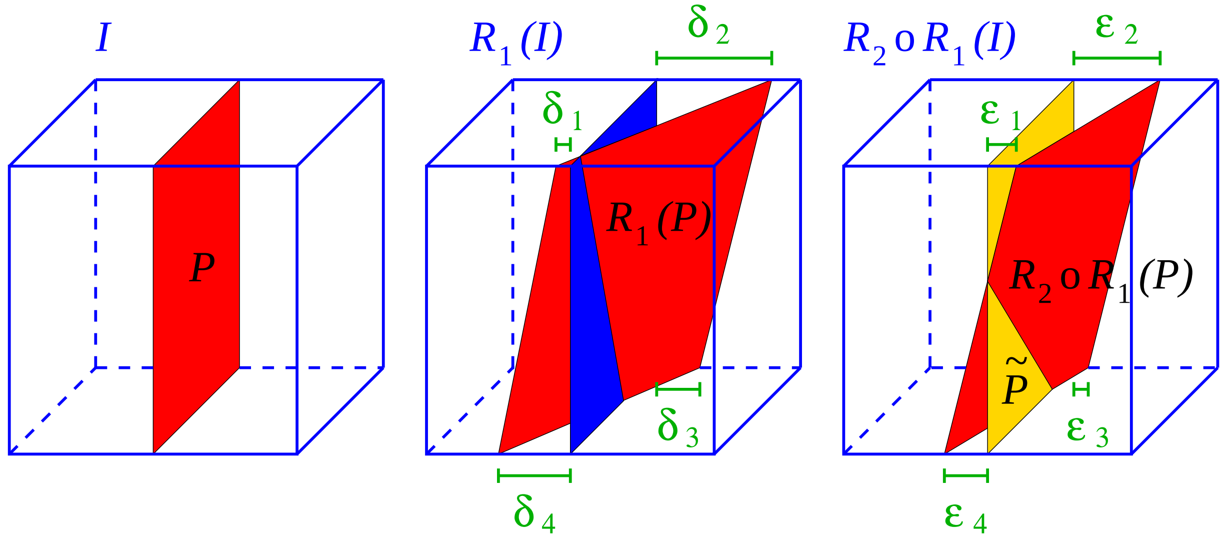


FIG. 3.8 – **A measure of accuracy.** *A synthetic image I (I_1 in the text) is generated, in which the red plane P is the sought mid-sagittal plane of the brain (left sketch). We apply roll, yaw angles, and a translation along the left-right axis, which yields a rigid transformation R_1. In $R_1(I)$, the real mid-sagittal plane $R_1(P)$ is no longer aligned with the center (in blue) of the grid (central sketch). The maximum δ of the four distances δ_1,δ_2,δ_3,δ_4, measures the tilt of the head before we run the algorithm. We estimate a mid-sagittal plane $\tilde{P}$ and a rigid transformation R_2 so that $\tilde{P}$ is displayed in the center of $R_2 \circ R_1(I)$ (right sketch). The estimated plane $\tilde{P}$ (in gold) is generally different from the real one $R_2 \circ R_1(P)$ (in red). A measure of error is the maximum ε of the four distances ε_1,ε_2,ε_3,ε_4, that is $d(\tilde{P}, R_2 \circ R_1(P))$. This measure gives an idea of the maximum error made in the whole volume of the image, and is analogous to the measure used in the case of rigid registration (West et al., 1997), and based on the errors made at the 8 corners of a bounding box of the head.*

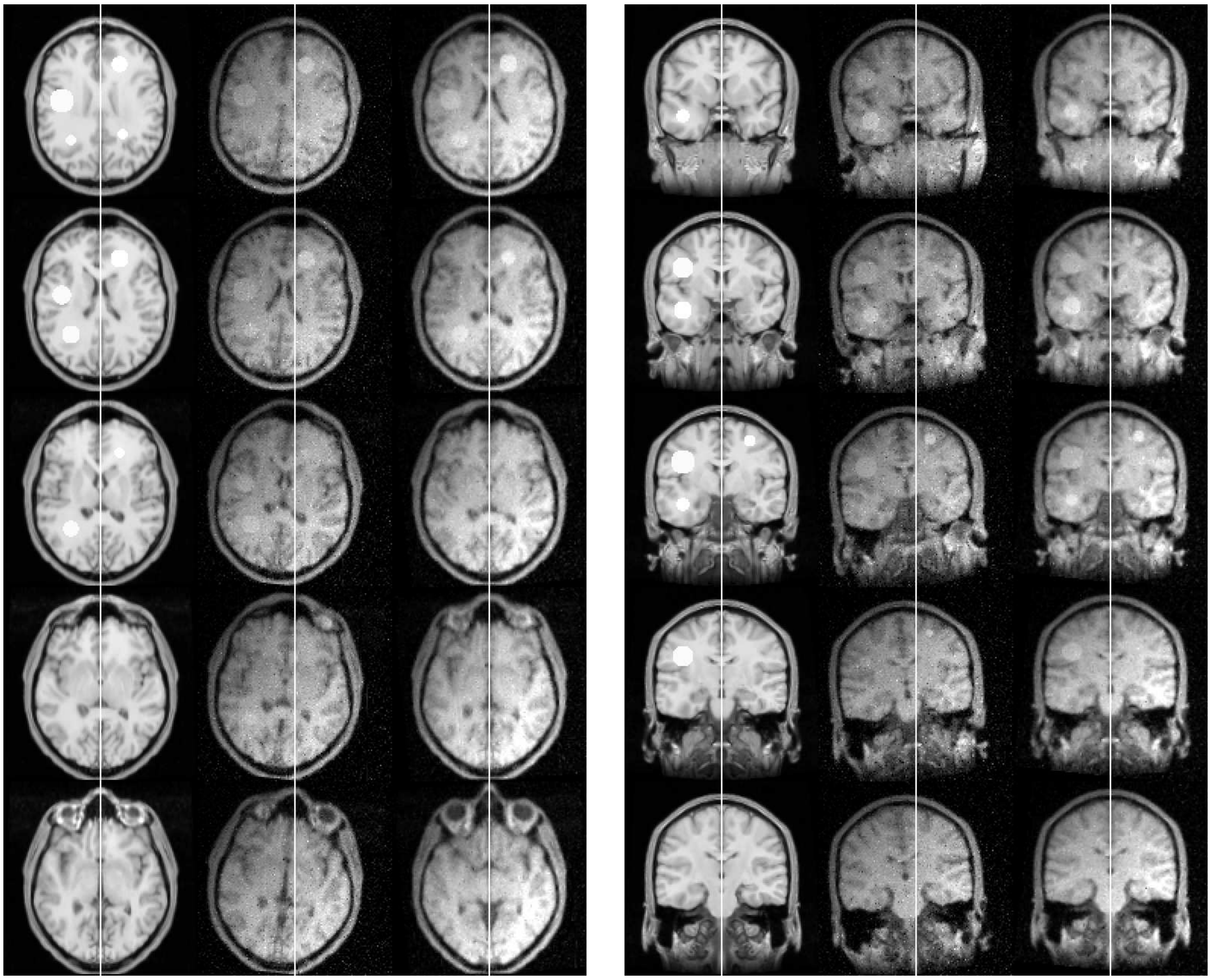


Fig. 3.9 – **Realignment of a synthetic MR image.** *Artificial lesions, expansions and shrinkings, random noise and bias field are added to a perfectly symmetrical MR image of size* 128^3*. Roll and yaw angles of 6 degrees, and a translation along the left-right axis of 6 voxels are applied to this image. The initial parameters of the block matching algorithm are* $(N,\Omega,\Delta,\Sigma) = (16,16,4,4)$*. The roll, yaw angles, and translation along the left-right axis of* $R_2 \circ R_1$ *are* 4.10^{-2}, 3.10^{-2} *degrees and* 10^{-1} *voxels. The error* ε *is* 2.10^{-1} *voxels (see Figure 3.8). We display 2 panels with axial (left) and coronal (right) views. In each panel, from left to right, we display the original image with added lesions, expansions and shrinkings, the tilted image with added noise and bias field, and the realigned image.*

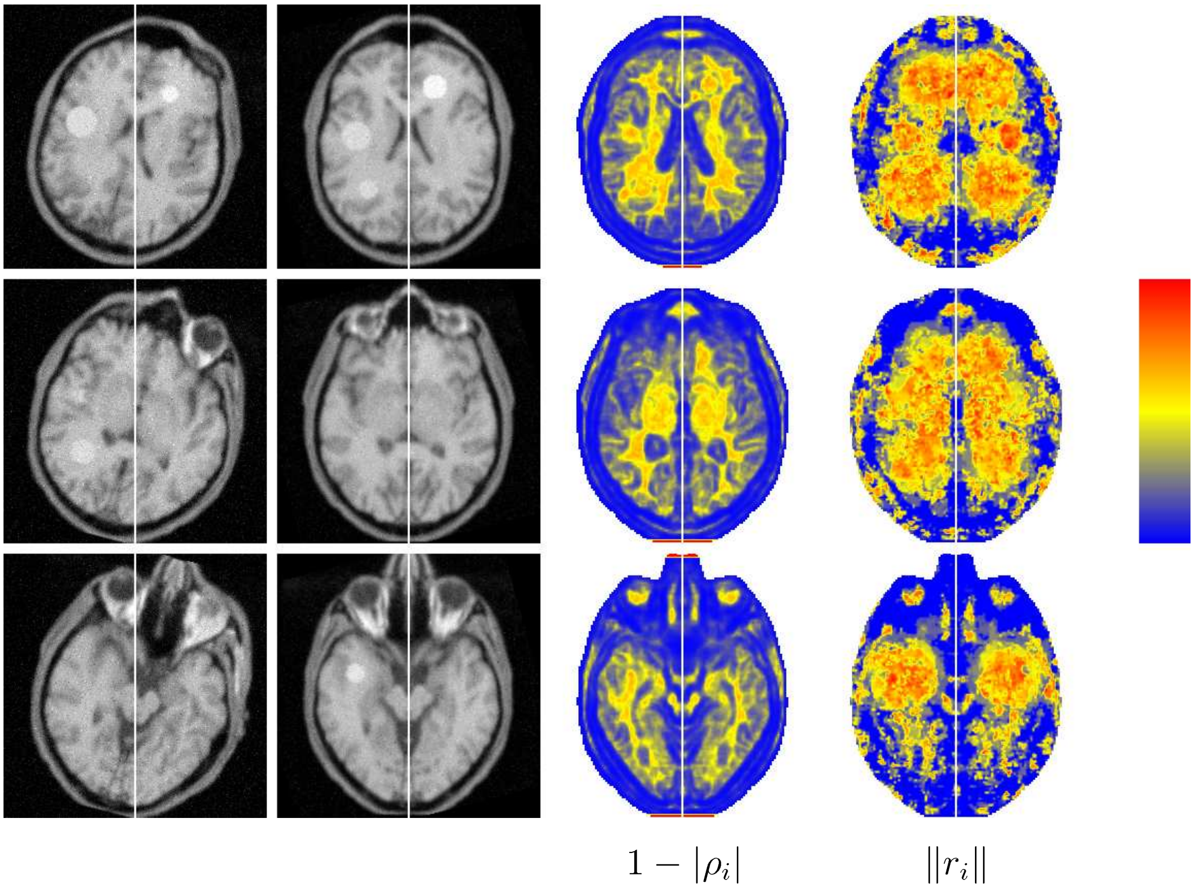


FIG. 3.10 – **Local correlations and displacements.** *Left panels: initial synthetic image and its realigned version. When the mid-sagittal plane P has been identified, we perform a block matching between the realigned image and its reflection with respect to P, with parameters $(N,\Omega,\Delta,\Sigma) = (4,4,1,1)$. For each voxel i, the information provided by the block matching procedure is twofold: first, the CC between the matched blocks (ρ_i), and second, the displacement vector that connects them (r_i). We display the values of the absolute correlation coefficients $\{|\rho_i|\}$, or rather, $\{1 - |\rho_i|\}$, which underline the areas in weak correlation (in red). The latter grossly correspond to the places where synthetic lesions, expansions or shrinkings have been applied; a threshold on the absolute CC allows to eliminate a part of these asymmetries, as well as the majority of the background voxels. We also display the normalized norms $\{|r_i|/|r_{max}|\}$ of the displacements (i.e., the normalized residuals). The areas in red exhibit residuals with a large norm, and are naturally eliminated during the robust LTS estimation. They correspond to areas where severe synthetic asymmetries have been added. An analogous illustration is shown in Figure 3.13 for a real MR image.*

3.3.3 Results and interpretation

Experiment 1 vs 2. The algorithm proved to be highly robust for the experiment 1. It never failed when δ was lower than 51 voxels, which corresponds (for example) to parameters (yaw,roll,translation)=(15,15,16), (18,18,8) or (21,21,0). In real images, the tilt of the head is usually far smaller. For the experiment 2, the rate of success is reduced: the algorithm systematically succeeded when δ was lower than 42, which approximately corresponds to parameters (12,12,16), (15,15,18) or (18,18,0). The smaller initial block size and the restricted neighborhood of search explain that the algorithm is unable to deal with too tilted heads. Compared to experiment 1, there is one less scale to explore, and the average computation time is reduced, but still prohibitive (about 34 min). The obtained accuracy is about the same compared to experiment 1. As a conclusion, the set of initial parameters $N = ([X/4],[Y/4],[Z/4])$ seems to be best adapted at a given resolution of the image.

Experiment 1 vs 3. For these two datasets, studied with optimal initial block size (respectively, $N = (32,32,32)$ and $N = (16,16,16)$), the robustness is about the same. The subsampling does not reduce significantly the efficiency of the algorithm, which never failed when δ was lower than 25 voxels; for example, this corresponds to parameters (15,15,8), (18,18,4) or (21,21,0), comparable with the parameters of experiment 1. The accuracy is divided by two in experiment 3 compared to experiments 1 and 2, but remains very high (see Table 3.2). At last, the computation time is strongly reduced (by a factor of 10). This suggests that highly subsampled images (from 256^3 to 64^3) are enough for a satisfying estimation of the mid-sagittal plane.

Experiment 3 vs 4. The algorithm is very robust with respect to a relatively high level of bias field, which does not degrade the accuracy of the algorithm. To our mind, this is an important feature of this local approach. Locally, the intensity variations are smaller than on the whole image, and the CC seems to remain a sensible similarity measure.

Conclusion. A sample output of the algorithm is displayed in Figure 3.9. The results of the experiment 2 are displayed in Figure 3.11, and illustrate the typical behavior of the algorithm. There is a clear breakdown point below which all the experiments can be considered as successful, as they exhibit a very high accuracy (see Table 3.2). Beyond this breakdown point, with the same tilt, some experiments have failed, and some other have successed. This is explained by the fact that the measure of the tilt δ is non-univocal: a transformation R_1 with large roll and yaw angles, and small translation along the left-right axis can yield the same tilt as another transformation with small angles and large translation. Practically, we observed that the performances of the algorithm are better on the latter. Our interpretation is that the algorithm finds it easier to deal with large translations than large rotations because

Exp.	Robustness (δ_{max})	Accuracy (RMS errors)				CPU Time
		Roll Angle	Yaw Angle	Translation	ε	
1	51 voxels	4.10^{-2}	4.10^{-2}	5.10^{-2}	11.10^{-2}	45′
2	42 voxels	3.10^{-2}	4.10^{-2}	5.10^{-2}	10.10^{-2}	34′
3	25 voxels	11.10^{-2}	9.10^{-2}	6.10^{-2}	13.10^{-2}	3’
4	25 voxels	11.10^{-2}	8.10^{-2}	7.10^{-2}	11.10^{-2}	3′

TAB. 3.2 – **Results.** *The RMS errors (indicated for tilts below the breakdown point) are measured in degrees for the roll and yaw angles and voxels for the left-right translation and ε (see Figure 3.8). The errors are doubled between experiments on 128^3 and 64^3 images, including for the translation and ε (the errors in voxels are about the same, and the errors in mm are doubled for half resolution images).*

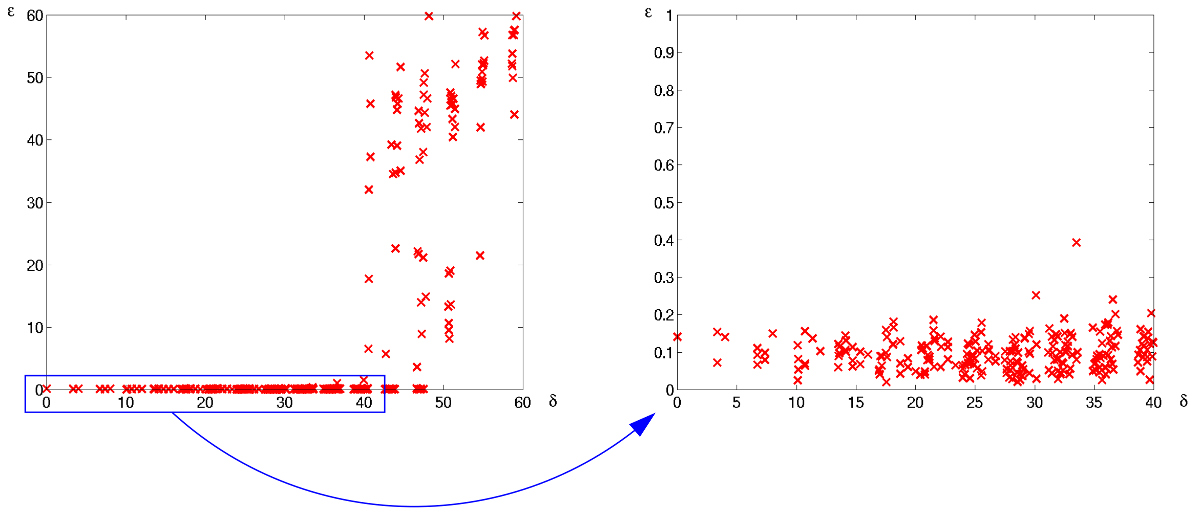


FIG. 3.11 – **The breakdown point of the algorithm.** *We display the results of experiment 2. On the left graphic, a clear breakdown point appears: for every image with $\delta_{max} < 42$ voxel, the accuracy of the algorithm is excellent (ε <0.2 voxels), as displayed on the enlarged graph of the right panel. This is typical of the algorithm, and can be observed for the three other experiments.*

of the parallelepipedic rectangular shape of the blocks. In Figure 3.10, we display the output of the block matching procedure when the algorithm has converged, which illustrates its behavior with respect to normal and abnormal asymmetries.

In brief, we draw the following conclusions from the four experiments we devised. There is a clear breakdown point, below which the algorithm always succeeds with very high accuracy. This point measures the robustness of the algorithm. For a usual MR image of size 256^3, with voxel size 0.78mm^3, this breakdown point correspond to a tilt δ of about 100 voxels (50 for the subsampled image of size 128^3, 25 for the subsampled image of size 64^3). When we apply the algorithm on the subsampled image of size 64^3, using (16,16,4,4) as initial parameters, we reach a precision of about $\varepsilon = 10.10^{-2} \times 4 \times 0.78 \simeq 0.3$ mm (see Table 3.2) below the breakdown point (error computed according to Figure 3.8) within a CPU time of about 3 minutes. For more strongly tilted images, which to our knowledge are very rarely met in real acquisitions, an initial alignment along the principal axes of inertia of the head can be a useful preprocessing step.

3.4 Results on real medical images

The algorithm has been extensively used for comparison of volumetric asymmetries between males and females (Prima et al., 1998b), as well as between controls and schizophrenics, on a dataset of more than 100 high resolution MR images. The good quality of the results has been assessed by visual experts. In this section, we present four series of sample results on real images.

First, we show the results obtained on two anatomical (MR, CT) and two functional (SPECT, PET) images. The T1-weighted MR image (Fig. 3.12) has been provided by Dr. Neil Roberts, Magnetic Resonance and Image Analysis Research Centre (University of Liverpool, UK), and is of size 256^3, with voxel size 0.78mm^3. The CT image (Fig. 3.14) comes from the Radiology Research Imaging Lab (Mallinckrodt Institute of Radiology, Saint Louis, Missouri, USA), and is of size $256 \times 256 \times 203$, with voxel size $0{,}6\text{mm}^3$. The SPECT image (Fig. 3.16) has been provided by Pr. Michael L. Goris, Department of Nuclear Medicine (Stanford University Hospital, California, USA), and is of size 64^3. At last, the PET image (Fig. 3.15) has been provided by the Hammersmith Hospital in London, UK, and the Unité 230 of INSERM, Toulouse, France. It is of size $128 \times 128 \times 15$, with voxel size $2.05\text{mm} \times 2.05\text{mm} \times 6.75\text{mm}$. For each illustration, we present axial (top) and coronal (bottom) views, for the initial 3D image (left) and the reoriented and recentered version (right).

Second, for the T1-weighted MR image provided by the MARIARC, we display the maps of correlations and normalized residuals as in Figure 3.10, to show the behavior of the algorithm in symmetrical and asymmetrical areas, in particular those where the torque effect is visible (Figure 3.13).

Third, we display an experiment on a couple of MR images of two modalities (Proton Density and T2), acquired at the same time, of a patient with multiple sclerosis; we can expect the mid-sagittal plane to be identical in both cases. These images have been provided by the State University of New York at Stony Brook, USA, within the EC funded BIOMORPH project (1996-1999), dedicated to the development and validation of techniques for brain morphometry in multiple sclerosis and schizophrenia. The images are of size $256 \times 256 \times 52$, with voxel size $0.89\text{mm} \times 0.89\text{mm} \times 2.5\text{mm}$. We computed the roll, yaw angles and translation along the left-right axis of the composed transformation $R_{PD} \circ R_{T2}^{-1}$, where R_{PD} and R_{T2} are rigid transformations that realign the estimated mid-sagittal plane in both cases. These values are respectively equal to 0.17, 0.03 degrees, and -0.45 voxels, which shows very good accordance between the two estimated planes (Figure 3.17).

Fourth, we added severe artefacts on both the PD-weighted and the T2-weighted image (Figure 3.18); these artefacts cover a fifth of the total head volume. We computed the rigid transformations R^*_{PD} and R^*_{T2} which realign the mid-sagittal planes estimated on these strongly corrupted images. The roll, yaw angles and translation along the left-right axis of the composed transformation $R^{*}_{PD} \circ R^{-1}_{PD}$ (resp. $R^{*}_{T2} \circ R^{-1}_{T2}$) are equal to -0.20, -0.02 degrees and 0.35 voxels (resp. 0.10, -0.03 degrees and -0.13 voxels). This proves that the artefacts have not significantly affected the estimation of the mid-sagittal plane.

3.5 Conclusion

We have presented a new symmetry-based method allowing to compute, reorient and recenter the mid-sagittal plane in volumetric anatomical and functional images of the head. Our iterative approach relies on the matching of homologous anatomical structures or functional areas on both sides of the brain (or the skull), and a robust estimation of the plane best superposing these pairs of counterparts. The algorithm is iterative, multiscale, fully automated, and provides a useful tool for further symmetry-based analysis of the brain; it has already been successfully applied on a database of more than one hundred subjects. We showed on a large database of synthetic images that we could obtain a subvoxel accuracy in a CPU time of about 3 minutes, for strongly tilted heads, even in presence of strong acquisition noise and bias field. We have presented results on isotropic or anisotropic MR, CT, SPECT and PET images; the method will be tested on functional MR and ultrasound images in the future.

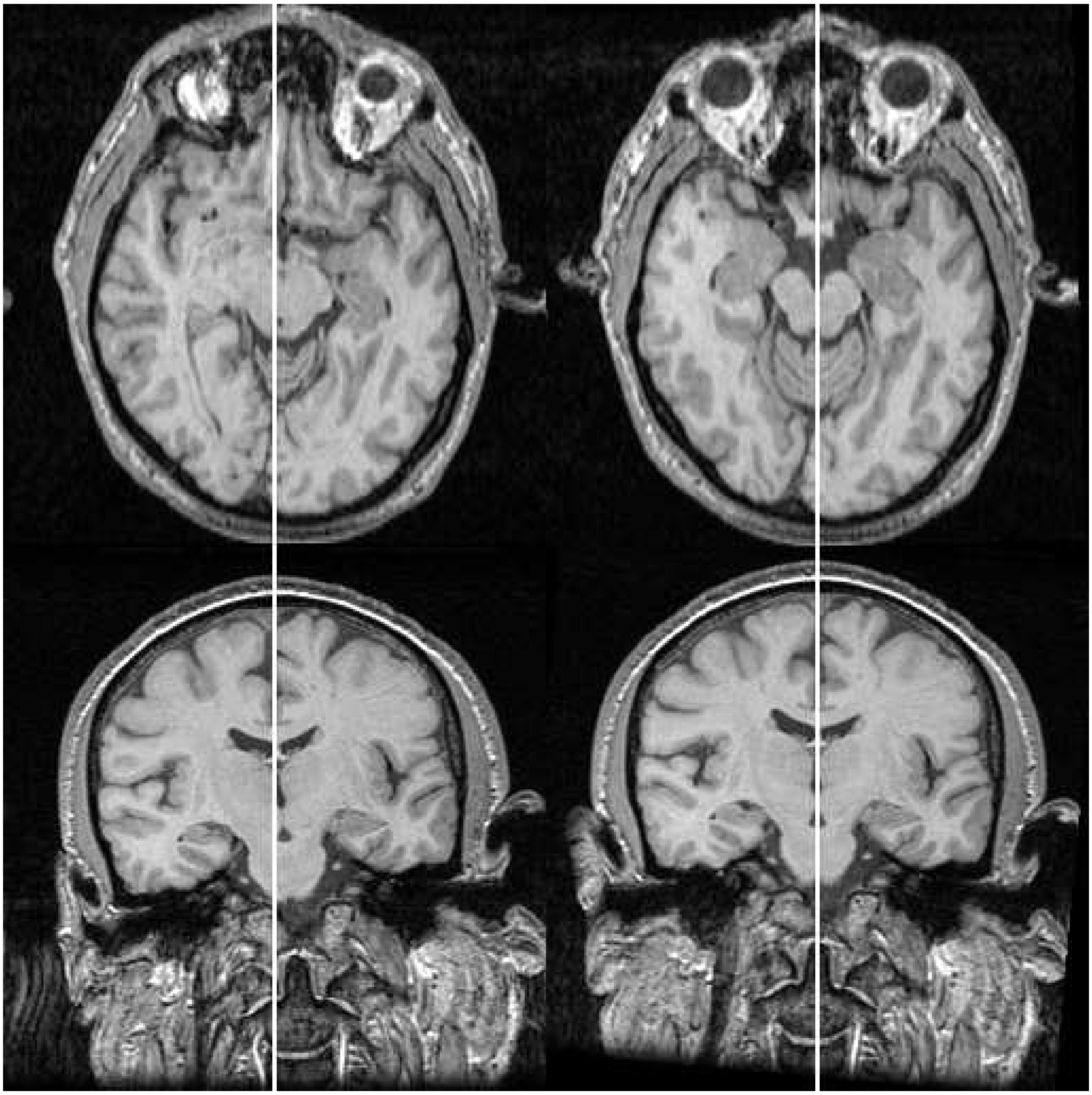


FIG. 3.12 – **Isotropic T1-weighted MR image.**

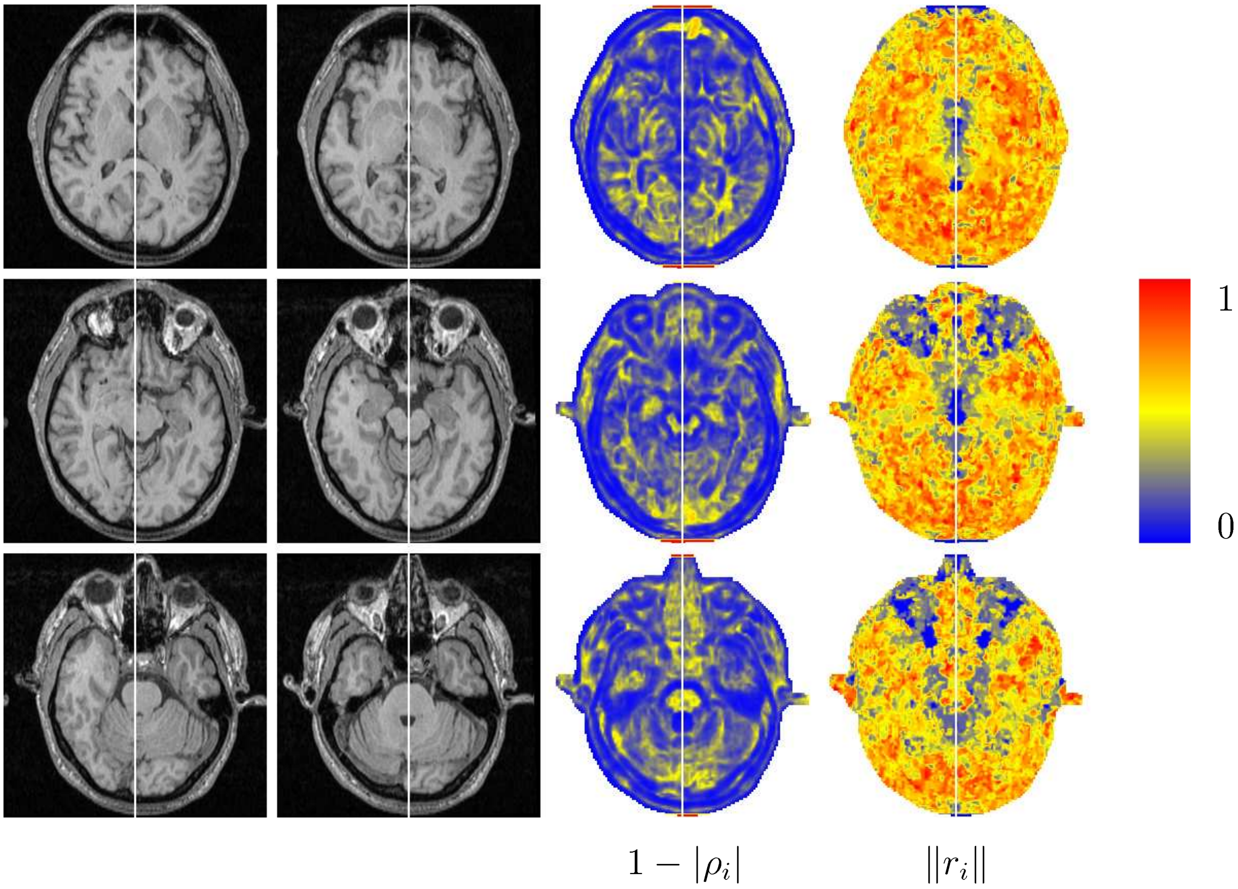


FIG. 3.13 – **Isotropic T1-weighted MR image.** *The display is the same as in Figure 3.10. In particular, it shows that the occipital lobes are in weak correlation, which confirms their visible asymmetry. Moreover, the displacement vectors associated with both the occipital and the frontal lobes have a large norm, which confirms the torque effect. The areas with large absolute correlation and residuals with large norms are taken into account for the estimation of the plane. We notice that, in this image, head structures such as the eyes and interhemispheric cerebral areas are particularly symmetrical.*

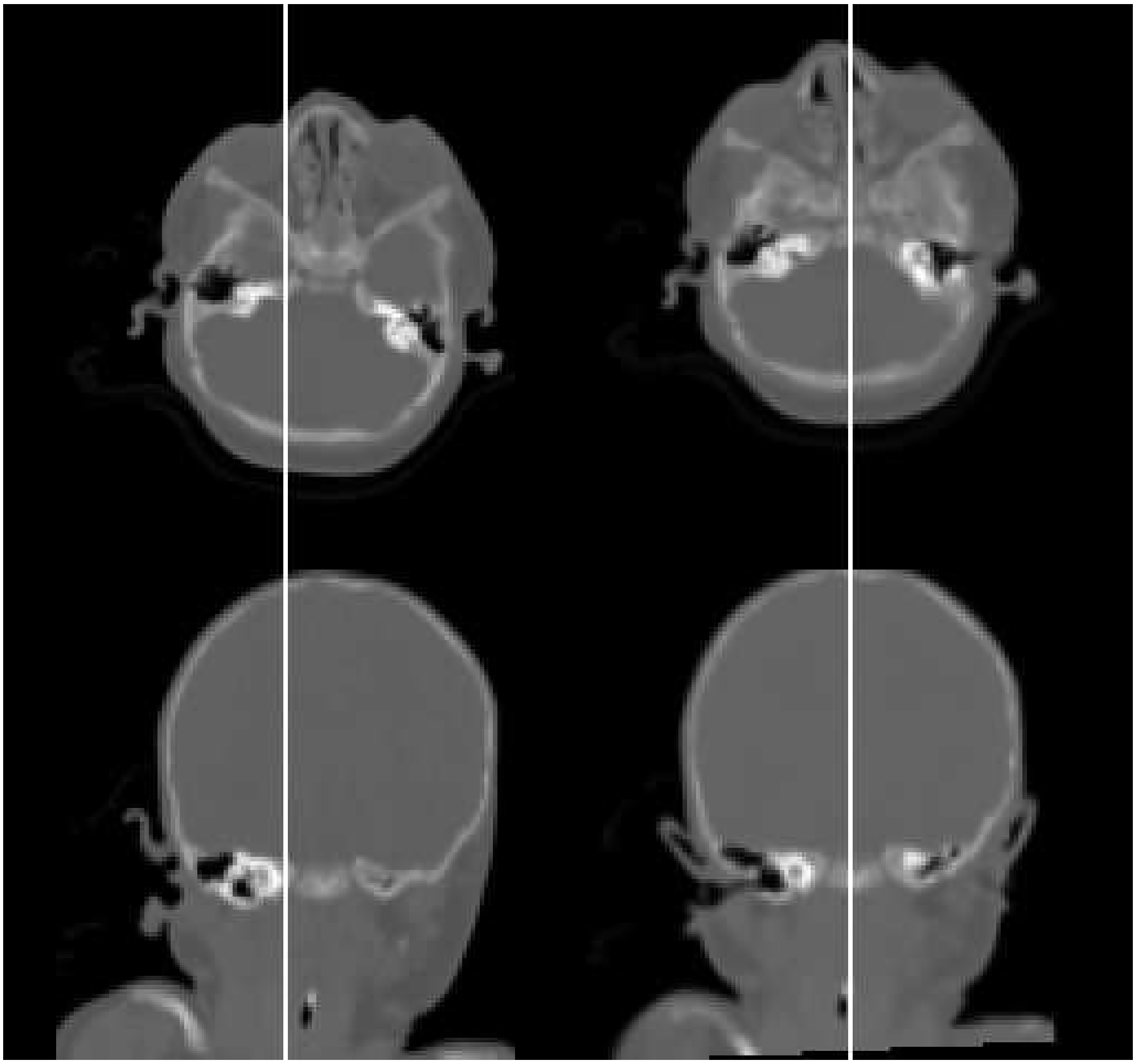


FIG. 3.14 – **Isotropic CT image.**

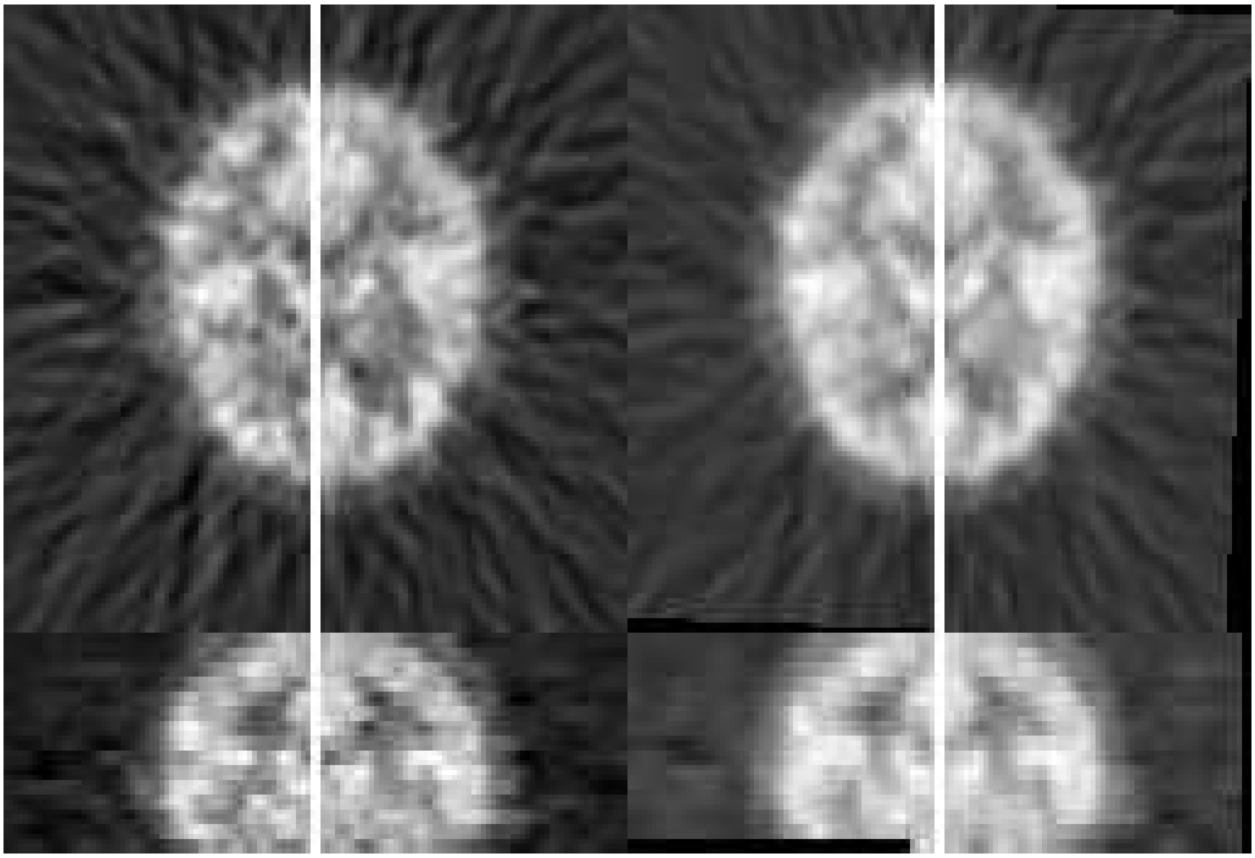


FIG. 3.15 – **Anisotropic PET image.**

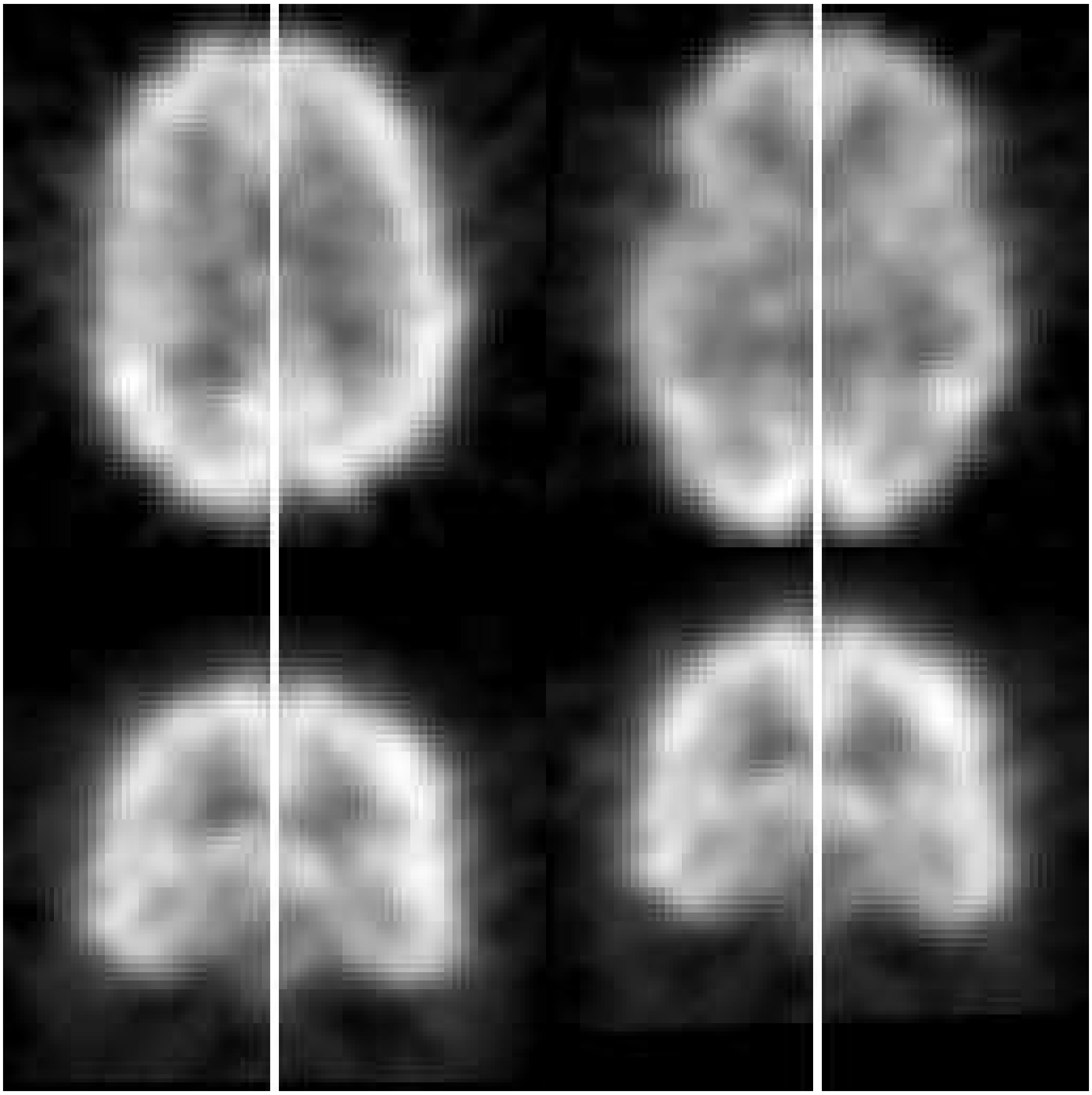


Fig. 3.16 – **Isotropic SPECT image.**

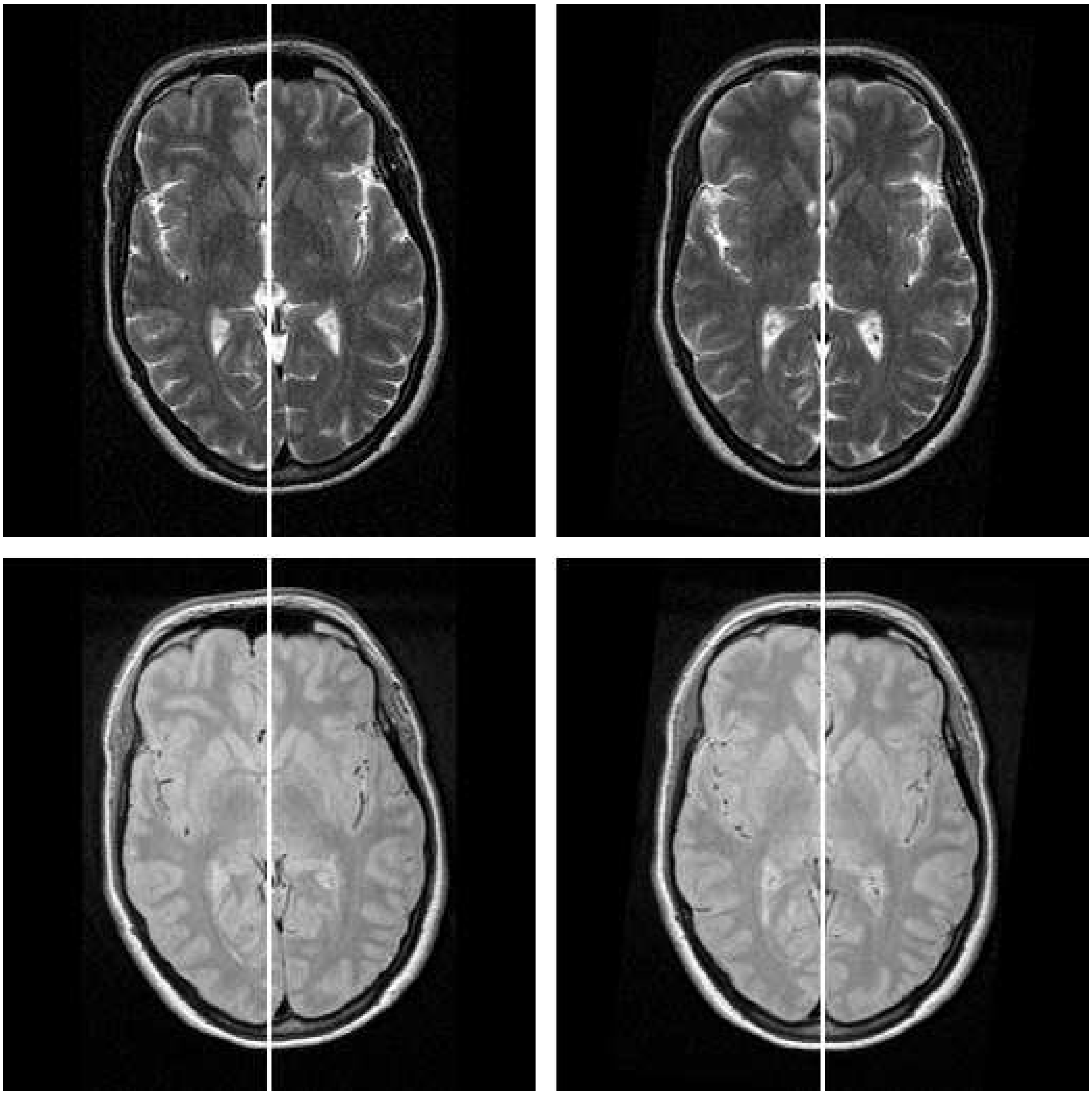


FIG. 3.17 – **Anisotropic PD- and T2-weighted MR images.** *Axial slices of initial and realigned PD- (top) and T2-weighted (bottom) images. The images are of size* $256 \times 256 \times 52$*, with voxel size 0.89mm × 0.89mm × 2.5mm. The estimated planes are very similar (*$R_{PD} \circ R_{T2}^{-1}$ *has roll and yaw angles of 0.17 and 0.03 degrees, and a left-right translation component of about -0.45 voxels).*

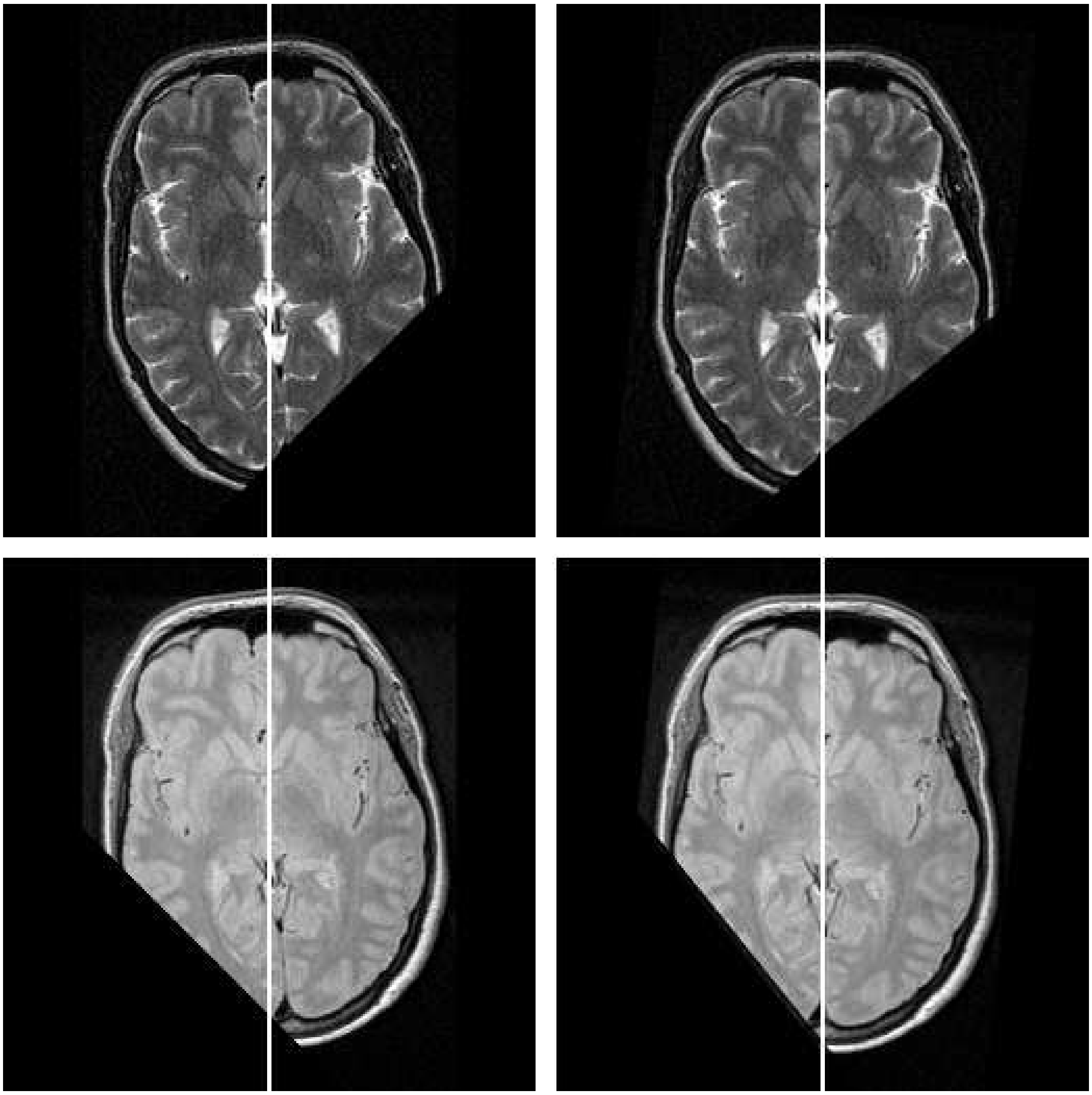


FIG. 3.18 – **Anisotropic PD- and T2-weighted MR images with artefacts added.** *When artificial severe artefacts are added (they are different in both cases), the estimation of the planes is not significantly affected. In both cases, these artefacts cover the fifth of the total head volume. If we note R^*_{PD} (resp. R^*_{T2}) the computed rigid transformation that realigns the estimated mid-sagittal plane of the PD-(resp. T2-)weighted MR image with the artefact added, the roll, yaw angles, and the left-right translation component of $R^*_{PD} \circ R^{-1}_{PD}$ (resp. $R^*_{T2} \circ R^{-1}_{T2}$) are equal to -0.20, -0.02 degrees and 0.35 voxels (resp. 0.10, -0.03 degrees and -0.13 voxels).*

Appendix 1: LS estimation of the mid-sagittal plane

We want to minimize:

$$C = \sum_i (S_P(a_i'') - a_i)^2 \tag{3.1}$$

with $S_P(a_i'') = a_i'' - 2((a_i'' - p)^\top n)n$ and where p is a point in the symmetry plane and n the unit normal vector to the plane. By differentiating C with respect to p, we get:

$$\frac{dC}{dp} = 4 \sum_i (2p - a_i'' - a_i)^\top n n^\top \tag{3.2}$$

which demonstrates that the barycenter G:

$$G = \frac{1}{n} \sum_i \frac{(a_i'' + a_i)}{2} \tag{3.3}$$

belongs to the symmetry plane. Substituting G in equation 3.1 and simplifying the equation, we get:

$$C = \sum_i (a_i'' - a_i)^2 + 4[(a_i'' - G)^\top n][(a_i - G)^\top n] \tag{3.4}$$

which is minimized when the following expression is minimized:

$$\sum_i n^\top [(a_i - G)(a_i'' - G)^\top] n \tag{3.5}$$

which means than n is the eigenvector associated to the smallest eigenvalue of I, where:

$$I = \sum_i (a_i - G)(a_i'' - G)^\top \tag{3.6}$$

Appendix 2: Realignment of the mid-sagittal plane

We want to demonstrate that $R^{1/2}(I)$ is an image where the mid-sagittal plane P is displayed in the center of the image grid ($R = S_K \circ S_P$). This is equivalent to demonstrating that the images $R^{1/2}(I)$ and $R^{1/2}(S_P(I))$ are symmetrical with respect to K, that is:

$$S_K \circ R^{1/2}(I) = R^{1/2} \circ S_P(I) \tag{3.7}$$

To demonstrate this, note that S_P is a planar symmetry, and therefore $S_P \circ S_P = Id$. This allows to write:

$$R = S_K \circ S_P \Rightarrow S_K = R \circ S_P \tag{3.8}$$

Furthermore, as $R^{1/2}$ is an affine rotation with a rotation axis in $P \cap K$ (provided P and K are not parallel), $S_K \circ R^{1/2}$ is also a planar symmetry, hence:

$$S_K \circ R^{1/2} = (S_K \circ R^{1/2})^{-1} = R^{-1/2} \circ S_K^{-1} = R^{-1/2} \circ S_K \tag{3.9}$$

Replacing S_K with $R \circ S_P$ in equation 3.9 (on the right) gives the desired relation:

$$S_K \circ R^{1/2} = R^{-1/2} \circ R \circ S_P = R^{1/2} \circ S_P \tag{3.10}$$

The same relation can be easily demonstrated if P and K are parallel.

Appendix 3: The block matching strategy

Given the two images $R(I)$ and $S_K \circ R(I)$ of size $X \times Y \times Z$, and the set of rectangular parallelepipedic blocks of voxels of size $N_x \times N_y \times N_z$ defined on their common image grid, we constrain the search procedure as follows (see also Figure 3.5):

- We limit the search for correspondences to one block $\mathcal{B}$ every Δ_x (resp. Δ_y, Δ_z) voxels in the x (resp. y, z) direction, defining a subset of $\{\mathcal{B}\}$; $\Delta = (\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z)$ determines the density of the computed displacement field between I and $S_K(I)$.
- For each block $\mathcal{B}$ in this subset, we define a sub-image in $S_K(I)$, centered on $\mathcal{B}$, which delimits a neighborhood of search. This sub-image is composed of the voxels in $S_K(I)$ located within a distance of Ω_x (resp. Ω_y, Ω_z) voxels in the x (resp. y, z) direction from $\mathcal{B}$. This yields a rectangular parallelepipedic sub-image of size $(N_x + 2\Omega_x) \times (N_y + 2\Omega_y) \times (N_z + 2\Omega_z)$ in $S_K(I)$, which contains $(2\Omega_x + 1) \times (2\Omega_y + 1) \times (2\Omega_z + 1)$ blocks $\mathcal{B}'$ (provided this sub-image is entirely located in $S_K(I)$).
- In this sub-image, we examine one block $\mathcal{B}'$ every Σ_x (resp. Σ_y, Σ_z) voxels in the x (resp. y, z) direction; $\Sigma = (\Sigma_x, \Sigma_y, \Sigma_z)$ determines the resolution of the displacement field.

Note that the subset of $\{\mathcal{B}\}$ in $R(I)$ and the subset of $\{\mathcal{B}'\}$ in the sub-image of $S_K \circ R(I)$ contain respectively:

- $\max\{n_x | (n_x - 1)\Delta_x + N_x \leq X\} \times$
  $\max\{n_y | (n_y - 1)\Delta_y + N_y \leq Y\} \times$
  $\max\{n_z | (n_z - 1)\Delta_z + N_z \leq Z\}$ and
- $\max\{n_x | (n_x - 1)\Sigma_x \leq 2\Omega_x\} \times$
  $\max\{n_y | (n_y - 1)\Sigma_y \leq 2\Omega_y\} \times$
  $\max\{n_z | (n_z - 1)\Sigma_z \leq 2\Omega_z\}$ blocks

We note $\mathcal{B}_{ijk}$ (resp. $\mathcal{B}'_{lnm}$) the block in $R(I)$ (resp. $S_K \circ R(I)$) containing the voxel (i,j,k) (resp. (l,n,m)) at its top left back corner. We summarize the features of the algorithm as follows:

- For $(i = 0; i \leq X - N_x; i = i + \Delta_x)$
- For $(j = 0; j \leq Y - N_y; j = j + \Delta_y)$
- For $(k = 0; k \leq Z - N_z; k = k + \Delta_z)$
- We consider the block $\mathcal{B}_{ijk}$ in $R(I)$
  - For $(l = i - \Omega_x; l \leq i + \Omega_x; l = l + \Sigma_x)$
  - For $(m = j - \Omega_y; m \leq j + \Omega_y; m = m + \Sigma_y)$

  - For $(n = k - \Omega_z; n \leq k + \Omega_z; n = n + \Sigma_z)$
  - If the block $\mathcal{B}'_{lnm}$ in $S_K \circ R(I)$ is entirely located in the image lattice, we compute a similarity measure with $\mathcal{B}_{ijk}$
- We retain the block $\mathcal{B}'_{lnm}$ with maximum similarity measure, which defines the displacement vector between the center $(i + N_x/2, j + N_y/2, k + N_z/2)$ of $\mathcal{B}_{ijk}$ and the center $(l + N_x/2, n + N_y/2, m + N_z/2)$ of $\mathcal{B}'_{lnm}$.

Chapitre 4

Analyse statistique de l'asymétrie dans des populations de sujets

Dans ce chapitre, nous présentons une méthode de quantification des asymétries locales du cerveau, et proposons une analyse statistique de ces asymétries dans des populations de sujets. Cette méthode repose sur l'estimation de champs vectoriels denses d'asymétrie, l'utilisation d'opérateurs s'appliquant sur ces champs et l'application d'outils statistiques classiques pour calculer des cartes de probabilités. Pour un sujet donné, le calcul des asymétries locales est fondé sur l'utilisation d'un outil de recalage non-rigide entre l'image volumique du cerveau et sa symétrique par rapport au plan médian sagittal préalablement estimé. Cet outil de recalage est aussi utilisé pour normaliser les asymétries individuelles dans un référentiel commun, permettant des analyses statistiques dans des populations de sujets. Nous décrivons trois études de ce type : l'évaluation de l'asymétrie normale dans une population, la comparaison de l'asymétrie entre deux populations et la détection des asymétries anormales chez un patient par rapport à une population de référence. Nous proposons plusieurs applications sur des données IRM réelles et montrons comment les variations d'intensité dues au biais affectent ces résultats.

4.1 Calcul d'un champ d'asymétrie

Dans cette section, nous proposons une méthode permettant de mesurer l'asymétrie cérébrale en chaque voxel d'une image volumique, ce qui, à notre connaissance, n'a jamais été réalisé précédemment. Les travaux les plus proches des nôtres sont ceux de l'équipe de Michael Brady à l'université d'Oxford (Guillemaud et al., 1995; Marais et al., 1996) : après avoir calculé le plan médian sagittal par une méthode décrite au chapitre 3, le cortex est segmenté dans chaque coupe axiale par un algorithme de contours actifs. Les distances entre les points du cortex et le plan médian sagittal sont alors calculées dans les deux hémisphères et utilisées pour construire une carte d'asymétrie plane.

Outre le fait que, comme souligné au chapitre précédent, cette méthode est adaptée aux images anatomiques où la fissure interhémisphérique est bien visible, elle ne fournit aucune information sur les asymétries des structures plus profondes du cerveau. L'approche que nous proposons permet de remédier à cette limitation, en calculant en chaque voxel de l'image un vecteur caractéristique de l'asymétrie de la structure neuroanatomique sous-jacente, de façon à obtenir une carte d'asymétrie réellement tridimensionnelle.

4.1.1 Calcul d'un champ tridimensionnel

4.1.1.1 Introduction

Dans un premier temps, le plan médian sagittal P du cerveau est calculé et réaligné au centre de la grille de l'image, comme décrit au chapitre 3. Dès lors, la mise en correspondance de structures anatomiques ou d'aires fonctionnelles homologues entre I (image dans laquelle P est au centre de la grille) et $S_P(I)$ permet la comparaison des deux hémisphères cérébraux. Ainsi, l'ultime itération de l'algorithme de calcul du plan médian sagittal fournit un champ vectoriel traduisant les asymétries locales du cerveau, comme souligné sur les figures 3.10 et 3.13 : si le cerveau est parfaitement symétrique, ce champ est nul.

Cependant, ce champ brut présente trois inconvénients majeurs. D'une part, sa résolution est limitée : étant obtenu à partir de correspondances entre des blocs de voxels, il est composé de vecteurs de coordonnées discrètes. D'autre part, ces correspondances sont établies indépendamment pour chaque voxel de I, et le champ n'a donc aucune cohérence spatiale. Enfin, les blocs de I et ceux de $S_P(I)$ ont la même orientation spatiale, définie par la grille commune aux deux images. Par conséquent, si un bloc de voxels de I contient une structure (ou une aire) donnée du cerveau qu'il n'est pas possible de superposer convenablement à son homologue dans $S_P(I)$ par simple translation, la correspondance correcte est difficile à établir. La scissure de Sylvius, par exemple, est généralement horizontale dans l'hémisphère gauche, tandis qu'elle oblique vers la verticale à mi-longueur dans l'hémisphère droit (Iaccino, 1993). Dans ce cas, deux blocs de I et $S_P(I)$ contenant ces structures homologues ne sont pas nécessairement en forte corrélation, et une mise en correspondance erronée est possible.

Ces limitations ont peu d'influence sur l'estimation robuste des paramètres caractéristiques du plan médian sagittal ; en particulier, les correspondances aberrantes (caractérisées par un coefficient de corrélation faible ou un vecteur de déplacement anormal) sont naturellement rejetées (Fig. 3.10 et 3.13). En revanche, dans l'objectif d'une quantification locale de l'asymétrie, l'utilisation d'un algorithme plus spécifique s'impose pour construire un champ pertinent.

4.1.1.2 L'algorithme des "démons"

Certains algorithmes de recalage non-rigide s'inspirent de la technique des appariements de blocs pour construire un réel champ de déformations superposant les aires ou structures cérébrales homologues dans des images mono- ou multimodales (Collins et Evans, 1997; Gaens et al., 1998; Cachier et Pennec, 2000). Par une approche différente, l'algorithme des "démons" permet d'obtenir un tel champ en un temps de calcul raisonnable entre des images de même modalité (Thirion, 1998). Son principe peut être illustré par une analogie avec l'expérience imaginée par Maxwell (violant en apparence le second principe de la thermodynamique), d'où il tire son nom.

Récemment, des travaux ont aidé à mieux en comprendre les fondements théoriques (Pennec et al., 1999). Une adaptation a également été proposée, permettant une extension de ses applications au cas du recalage d'images multimodales (Guimond et al., 2001). L'algorithme des démons est d'usage répandu (Bricault et al., 1998; Maes et al., 1999) ; en particulier, il a été utilisé pour évaluer la variabilité anatomique de structures cérébrales dans des populations de sujets (Guimond et al., 1998), ou quantifier l'évolution de pathologies au cours du temps (Webb et al., 1999; Thirion et Calmon, 1999; Rey et al., 1999a; Rey et al., 1999b).

Nous proposons une utilisation originale de cet algorithme. Appliqué entre I et $S_P(I)$, il fournit un champ F de déformations permettant de superposer les structures homologues des deux hémisphères cérébraux d'un même sujet. Plus précisément, F est la fonction qui associe à chaque voxel a_i de l'image I le vecteur $F(a_i) = \overrightarrow{a_i T(a_i)}$, où $T(a_i)$ est le correspondant de a_i dans l'image $S_P(I)$; $T(a_i)$ n'est pas nécessairement sur un nœud de la grille. $F(a_i)$ est caractéristique de l'asymétrie cérébrale au voxel a_i. Nous appelons F le *champ d'asymétrie* du cerveau.

De façon générale, la variabilité des structures cérébrales entre différents sujets (en particulier au niveau du cortex) pose le problème de la signification des champs de déformations non-rigides et de l'interprétation que l'on peut en faire. Cela a-t-il un sens de chercher à superposer des structures homologues de morphologies différentes ? La remarque vaut pour la comparaison des deux hémisphères que l'on sait structurellement différents. Nous chercherons donc à rester prudents quant aux résultats obtenus, et à accorder plus de crédit aux asymétries calculées sur des structures dont la morphologie est grossièrement identique dans les deux hémisphères (noyaux gris centraux, ventricules, *etc.*). En outre, même si l'algorithme des démons a été utilisé avec succès sur des images fonctionnelles (séries temporelles d'images TESP du cœur d'un même sujet acquises lors des phases diastolique et systolique (Thirion, 1998; Thirion et Benayoun, 2000)), nous nous limitons dans notre étude aux calculs d'asymétrie dans les images anatomiques, et plus particulièrement les IRM, qui constituent la majorité des données dont nous disposons.

4.1.1.3 Implémentation

Le champ discret de déformations fourni par l'algorithme des démons entre deux images I_1 et I_2 est "bijectif", propriété obtenue de la façon suivante (Thirion, 1998). Dans un premier temps, les transformations $T_{1,2}$ et $T_{2,1}$, fonctions associant à chaque voxel de I_1 (resp. I_2) son correspondant dans I_2 (resp. I_1) sont calculées. La transformation résiduelle $T_{2,1} \circ T_{1,2}$ est évaluée et permet de construire deux nouvelles transformations $T'_{1,2}$ et $T'_{2,1}$ telles que $T'_{2,1} \circ T'_{1,2}$ est proche de l'identité. En pratique, l'algorithme est itératif, et ces deux transformations sont en fait estimées entre la scène et le modèle courant qui est modifié en conséquence. Cette technique, moins coûteuse en temps de calcul que l'application d'une contrainte de non-nullité sur le déterminant de la matrice jacobienne, permet en pratique d'obtenir un champ préservant la morphologie des structures déformées.

Dans le cas où les deux images à recaler sont énantiomorphes, comme c'est le cas pour I et $S_P(I)$, on peut faire la remarque suivante. Si on considère la transformation T (fonction associant à chaque voxel de I son correspondant dans $S_P(I)$) comme la restriction d'une transformation continue et bijective t à la grille discrète de l'image, une relation simple unit t et son inverse t^{-1}. En effet, pour tout point A de l'espace, $t^{-1}(A) = S_P \circ t \circ S_P(A)$ (Fig. 4.1). En pratique, à chaque itération de l'algorithme des démons, et contrairement au cas où les deux images à recaler sont quelconques, seule la transformation $T_{1,2}$ entre I et $S_P(I)$ est estimée, et $T_{2,1}$ est calculée comme $T_{2,1} = S_P \circ T_{1,2} \circ S_P$. La transformation résiduelle $T_{2,1} \circ T_{1,2}$ (qui n'est pas égale à l'identité en raison de la nature discrète des transformations considérées) est alors évaluée, et utilisée pour construire deux nouvelles transformations comme dans le cas général et assurer la bijectivité de T.

4.1.2 Deux opérateurs scalaires

La nature volumique du champ d'asymétrie rend sa visualisation et son interprétation difficiles. Dans cette section, nous proposons deux opérateurs agissant sur F, et réduisant à

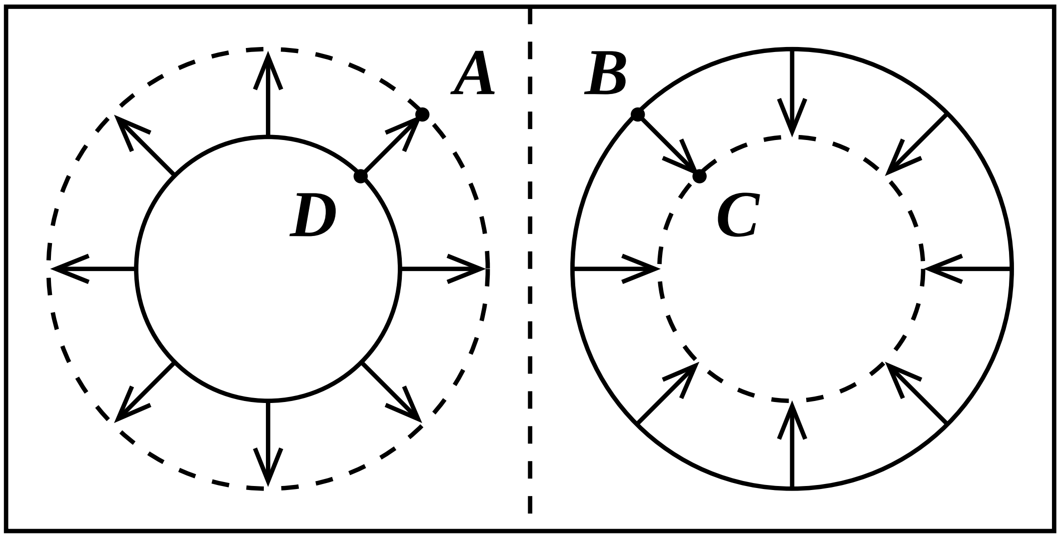


FIG. 4.1 – **Relation entre t et t^{-1}**. *Les deux cercles de diamètres différents en trait plein représentent schématiquement les deux hémisphères asymétriques du cerveau, dont le symétrique par rapport à P est représenté en traits pointillés. Les quatre points A, B, C, D sont simplement reliés par les relations :* $t^{-1}(A) = D = S_P(C) = S_P \circ t(B) = S_P \circ t \circ S_P(A)$. *D'où :* $t^{-1} = S_P \circ t \circ S_P$.

une valeur scalaire l'information tridimensionnelle fournie en chaque voxel par ce champ. Le premier opérateur consiste à calculer en chaque voxel de I le produit de la norme euclidienne du champ et de sa divergence. Très intuitif, cet opérateur est particulièrement sensible aux zones en fort grossissement ou fort rétrécissement, qui traduisent la différence de taille ou de volume des structures anatomiques sous-jacentes. Nous proposons un deuxième opérateur, plus quantitatif, qui évalue la variation de volume de zones de l'image soumises au champ d'asymétrie, et constitue une approximation du jacobien (Rey et al., 1999a; Rey et al., 1999b).

4.1.2.1 L'opérateur $\|.\|\mathbf{div}(.)$

L'opérateur divergence est défini par div : $F = (F_x,F_y,F_z) \mapsto \mathrm{div}(F) = \partial F_x/\partial x + \partial F_y/\partial y + \partial F_z/\partial z$. Il est particulièrement sensible à la composante radiale du champ d'asymétrie. L'opérateur de la norme euclidienne, noté $\|.\|$, caractérise son amplitude. Comme démontré dans (Thirion et Calmon, 1997), le produit de ces deux opérateurs complémentaires, noté $\|.\|\mathrm{div}(.)$, est particulièrement bien adapté à l'étude de l'évolution de pathologies dans des séries temporelles, et permet de détecter les variations volumiques de lésions ou de tumeurs. Nous proposons d'appliquer cet opérateur au champ d'asymétrie. Il met en valeur les zones du champ de forte amplitude et de forte divergence, c'est-à-dire celles dont le volume ou la taille sont très différents dans les deux hémisphères.

4.1.2.2 L'opérateur dv

Dans cette section, nous introduisons un deuxième opérateur plus quantitatif que $\|.\|\text{div}(.)$, qui consiste à calculer les variations locales de volume du cerveau sous l'action du champ d'asymétrie. Ces variations traduisent les différences de volume de régions homologues des deux hémisphères. Les centres des voxels de l'image I (de taille $X \times Y \times Z$) définissent une deuxième grille (de taille $(X-1) \times (Y-1) \times (Z-1)$). Chacun des voxels de cette grille est un cube aux sommets duquel s'applique le champ d'asymétrie F. Nous calculons son intensité comme la variation de son volume sous l'action de ce champ (Fig. 4.3).

Le cube déformé est une figure géométrique mal définie : les sommets définissant chacune de ses faces ne sont plus nécessairement coplanaires après action du champ F. En pratique, nous effectuons une partition du cube en six tétraèdres, comme illustré sur la figure 4.2. Le volume du tétraèdre de sommets A, B, C, D déformé sous l'action de F est défini comme le volume du tétraèdre de sommets $T(A)$, $T(B)$, $T(C)$, $T(D)$. Si $(\overrightarrow{AB}, \overrightarrow{AC}, \overrightarrow{AD})$ est une base directe de l'espace euclidien, la variation de volume du tétraèdre est calculée comme $1/6 \det(\overrightarrow{T(A)T(B)}, \overrightarrow{T(A)T(C)}, \overrightarrow{T(A)T(D)}) - 1/6 \det(\overrightarrow{AB}, \overrightarrow{AC}, \overrightarrow{AD})$. La variation de volume de chaque cube est définie comme la somme des variations de volume des six tétraèdres qui le composent.

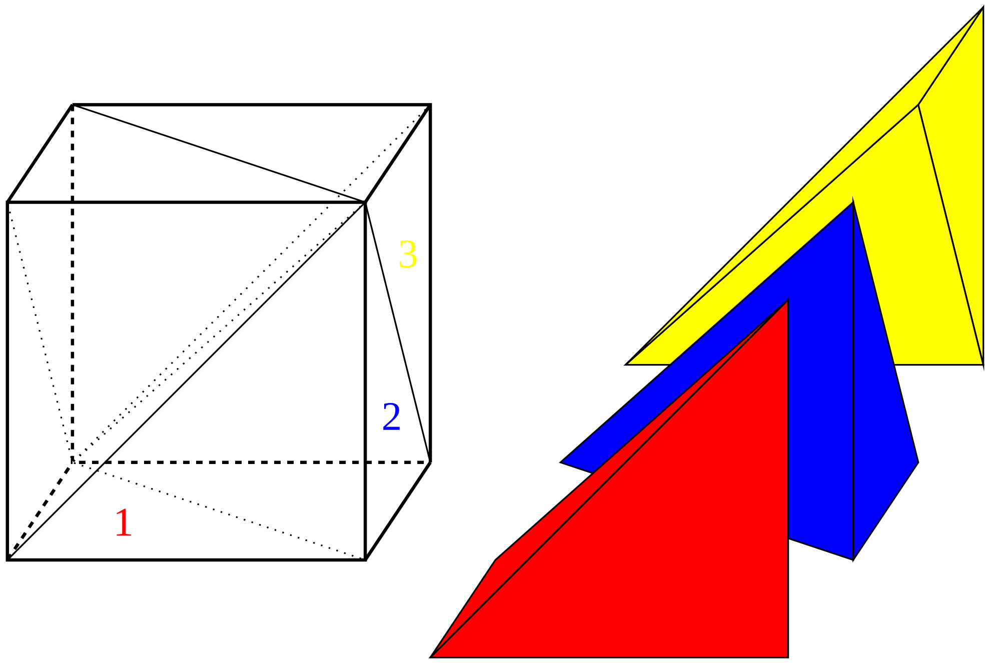


FIG. 4.2 – **Décomposition d'un cube en six tétraèdres.** *Le cube est formé de deux demi-cubes décomposés en trois tétraèdres de façon identique. Nous montrons ici la décomposition d'un de ces demi-cubes.*

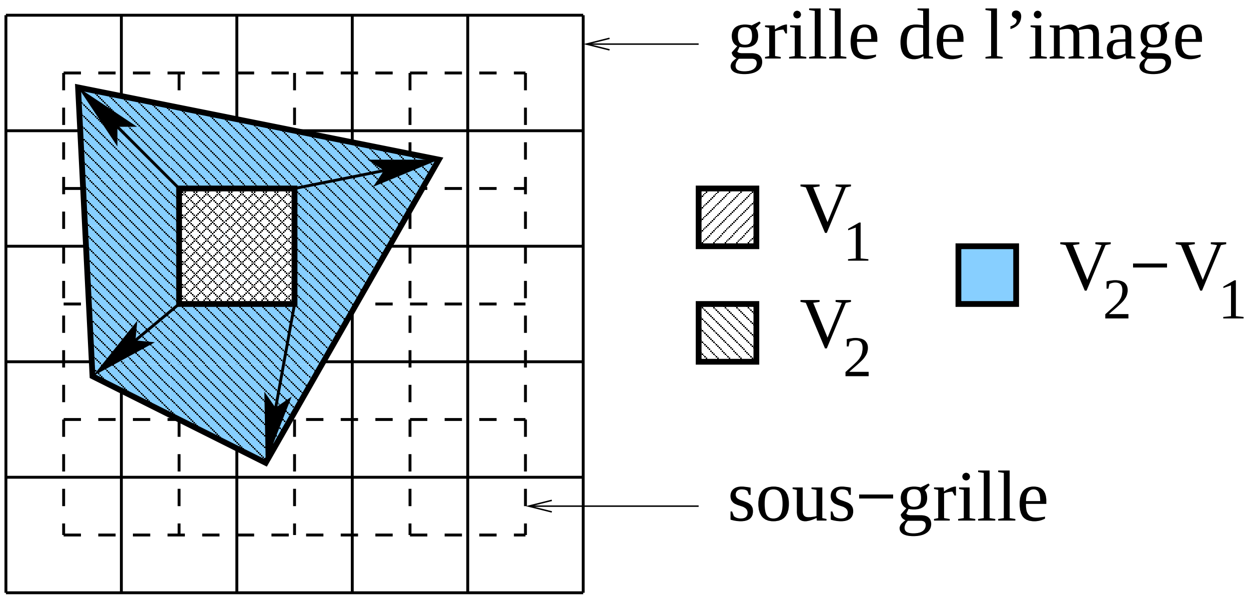


FIG. 4.3 – **L'opérateur** *dv*. *Illustration en 2D. Les centres des voxels de la grille de l'image d'origine (en traits pleins, de taille $X \times Y \times Z$) définissent une seconde grille (en traits pointillés, de taille $(X-1) \times (Y-1) \times (Z-1)$). Les sommets des voxels de cette grille sont soumis au champ d'asymétrie. La valeur de l'opérateur dv, dans ce cas 2D simple, est l'aire de la zone bleue.*

4.1.2.3 Expérience sur une image synthétique

Pour illustrer le comportement de ces deux opérateurs, nous proposons une expérience simple. Dans l'image synthétique parfaitement symétrique déjà utilisée au chapitre 3 (de taille 128^3), nous simulons deux expansions sphériques dans le lobe temporal droit et le lobe frontal gauche, qui modifient la morphologie du cerveau dans un rayon d'une dizaine de voxels (Fig. 4.4). Visuellement, ces expansions sont peu évidentes, et il est difficile d'identifier leur nature sphérique. Les deux opérateurs proposés, appliqués au champ d'asymétrie calculé sur cette image synthétique, fournissent des résultats très comparables et permettent de retrouver ces déformations. Les aires en bleu sont celles pour lesquelles la valeur de l'opérateur est négative : il y a rétrécissement du champ d'asymétrie, ce qui signifie que ces aires sont plus larges que leurs homologues du côté opposé.

4.1.2.4 Expérience sur une image réelle

Le champ d'asymétrie est calculé sur l'IRM cérébrale d'un homme jeune, droitier et sain avant (Fig. 4.5) et après (Fig. 4.7) correction du biais (Fig. 4.6). Dans les deux cas, les deux opérateurs proposés sont appliqués au champ estimé. Comme remarqué au chapitre

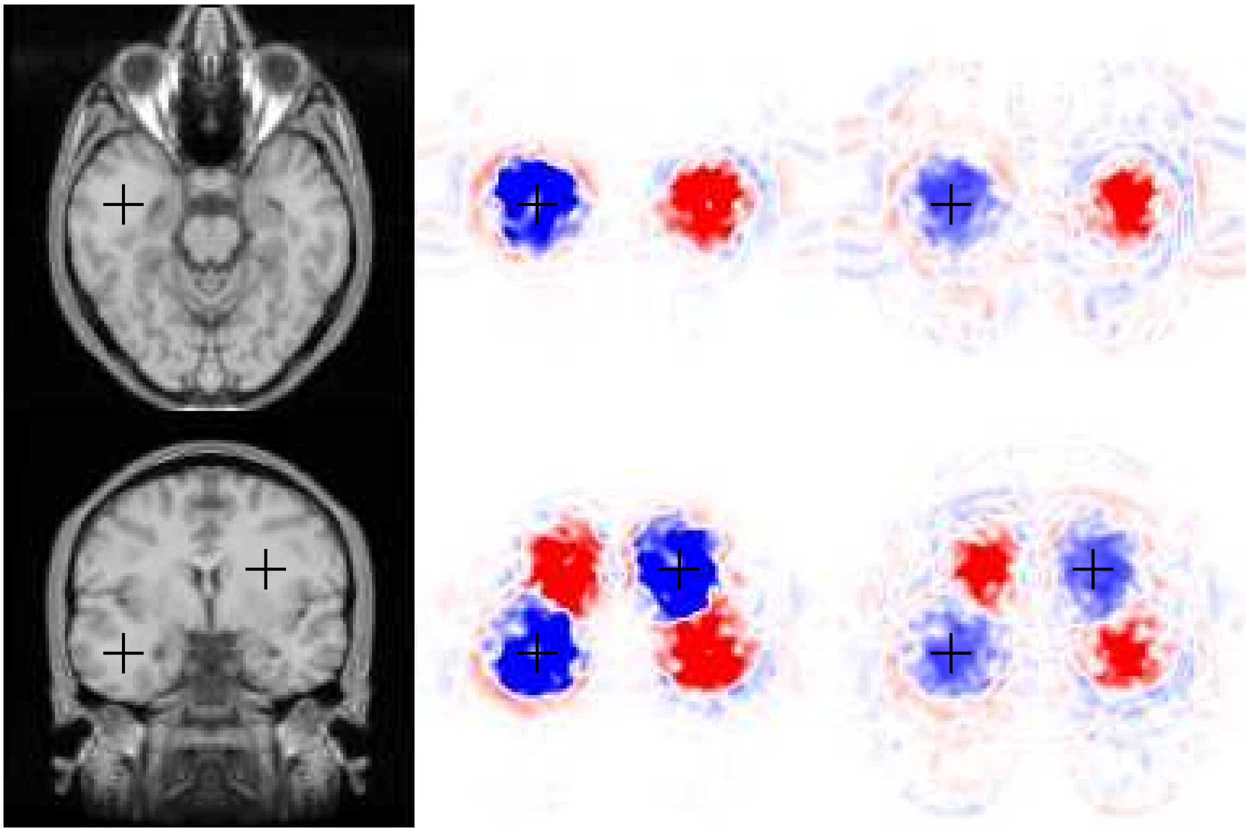


FIG. 4.4 – **Expérience sur une image synthétique.** *Gauche : IRM synthétique, parfaitement symétrique, dans laquelle sont simulées deux expansions locales (dont le centre est indiqué par des croix). Milieu : résultat de l'opérateur* $\|.\| div(.)$. *Droite : résultat de l'opérateur* dv.

2, le biais, peu visible à l'œil nu (Fig. 4.6), possède une structure asymétrique (Sled et Pike, 1998), en raison de la forme elliptique de la tête. Certaines aires d'un hémisphère sont systématiquement en hyperintensité par rapport à leurs homologues.

De plus, cette structure asymétrique est diagonale, c'est-à-dire que ces hyperintensités ne sont pas localisées dans un des deux hémisphères : les lobes frontal et temporal droits sont en hyperintensité par rapport à leurs homologues à gauche, tandis que le phénomène est inversé pour le lobe occipital (voir aussi Fig. 2.13). Il se trouve la structure du biais se corrèle remarquablement bien avec l'asymétrie anatomique bien connue qui donne au cerveau un aspect "tordu" (Iaccino, 1993), et qui est nettement visible sur le sujet choisi pour l'expérience. La comparaison des calculs d'asymétrie avant et après correction du biais suggère qu'une grande partie de l'asymétrie mesurée est due au biais : frappante sur la figure 4.5, elle est fortement réduite sur la figure 4.7. Nous verrons dans la section suivante comment la prise en compte du biais, qui n'affecte pas le calcul du plan médian sagittal, modifie complètement l'interprétation des cartes statistiques exposées dans des travaux antérieurs (Prima et al., 1998b; Thirion et al., 2000).

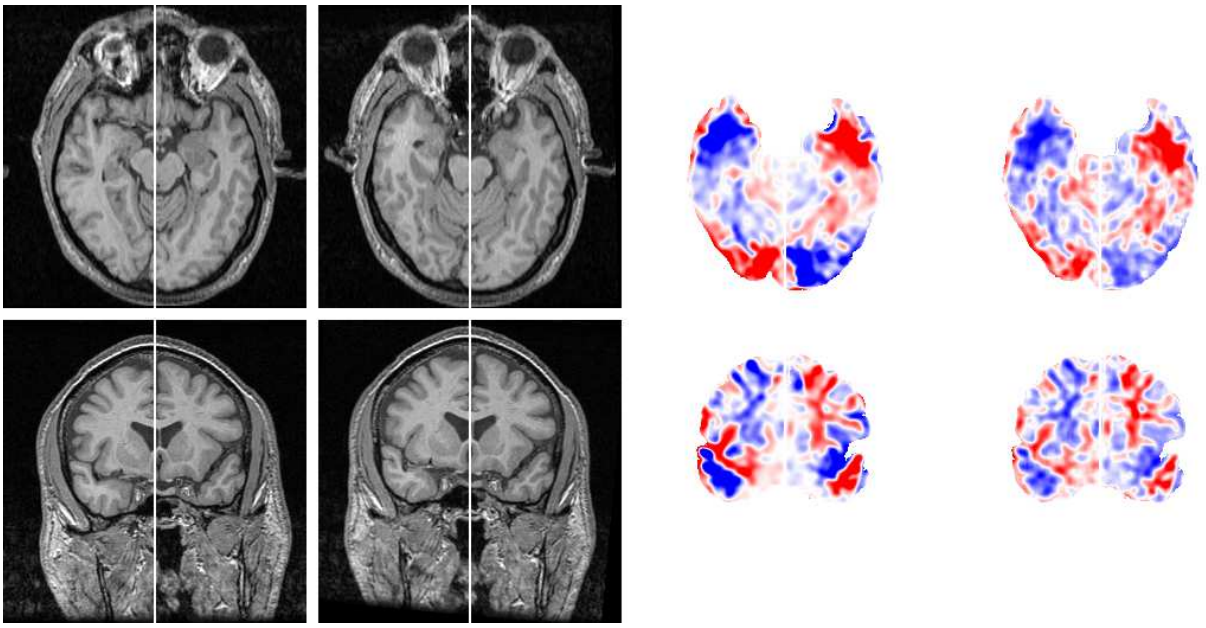


FIG. 4.5 – **Expérience sur une image réelle (sans correction du biais).** *De gauche à droite : IRM réelle ; IRM après réalignement du plan médian sagittal au centre de la grille ; opérateur* $\|.\| div(.)$ *; opérateur dv. On retrouve par le calcul l'effet de torsion visible à l'œil nu : les lobes frontal et temporal droits sont plus volumineux (aires en bleu) que leurs homologues dans l'hémisphère gauche, phénomène inversé pour le lobe occipital.*

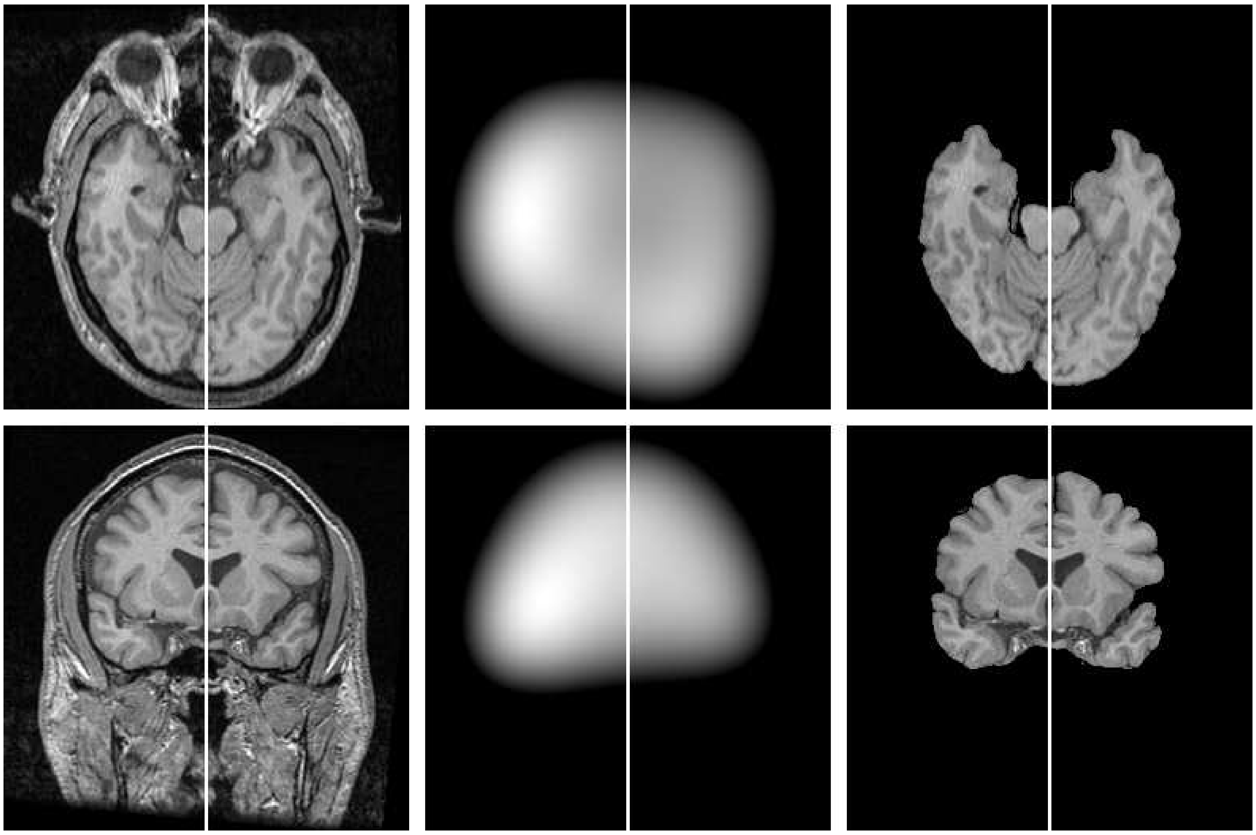


FIG. 4.6 – **Correction du biais.** *Le biais est corrigé dans l'IRM de la figure 4.5 par l'algorithme 3 présenté au chapitre 2. Visuellement, la structure du champ de biais se corrèle bien avec la forme de l'asymétrie anatomique calculée : les lobes frontal et temporal droits sont en hyperintensité par rapport à leurs homologues à gauche, phénomène inversé pour le lobe occipital.*

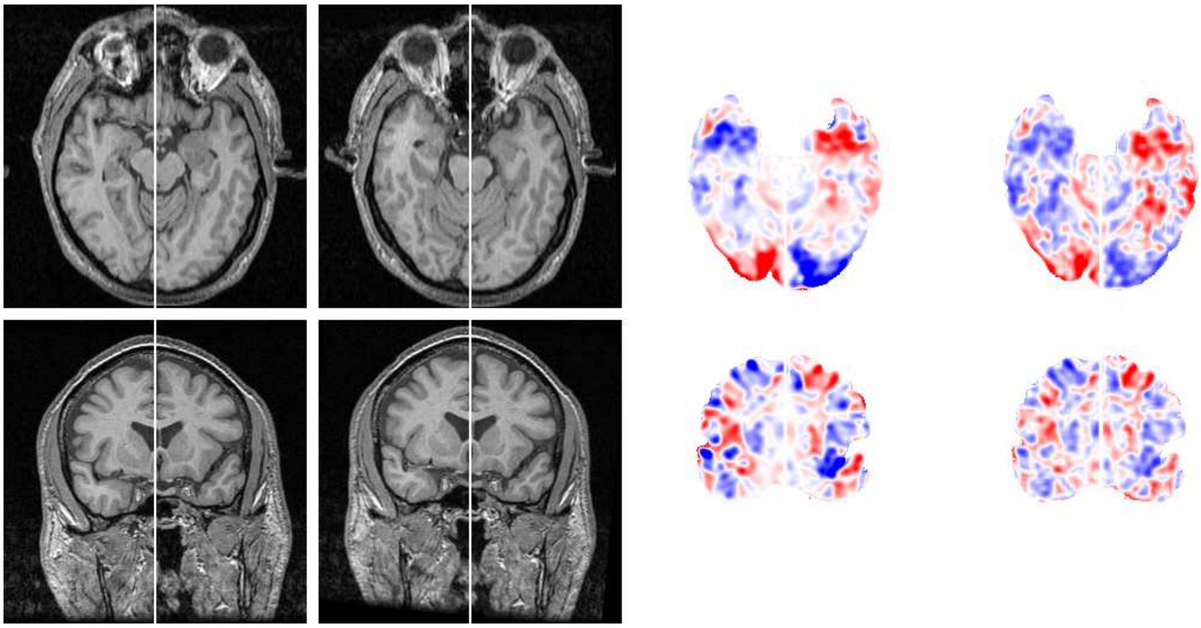


FIG. 4.7 – **Expérience sur une image réelle (avec correction du biais).** *De gauche à droite : IRM réelle ; IRM après réalignement du plan médian sagittal au centre de la grille ; opérateur* $\|.\| div(.)$ *après correction du biais ; opérateur dv après correction du biais. L'asymétrie anatomique calculée est réduite par rapport au cas où le biais n'est pas estimé.*

4.2 Analyse statistique

4.2.1 Introduction

Dans le but d'étudier l'asymétrie dans des populations de sujets, une normalisation spatiale des données individuelles est nécesssaire. Cette normalisation est effectuée au moyen de l'algorithme des démons, qui permet de recaler de façon non-rigide tous les sujets d'une population par rapport à un sujet de référence choisi au préalable. Les champs d'asymétrie individuels sont ensuite disposés dans cette géométrie commune. De cette manière, pour chaque voxel du référentiel commun, on obtient une série de vecteurs d'asymétrie comparables entre eux (puisque correspondant à une même structure anatomique dans chaque image) qu'il est possible d'analyser statistiquement. L'ensemble du schéma proposé est résumé sur la figure 4.8. Nous proposons trois types d'analyse, permettant de répondre aux questions suivantes :

- Quelles régions du cerveau d'une population donnée sont significativement asymétriques ?
- Quelles régions présentent une différence d'asymétrie significative entre deux populations données ?

– Quelles régions présentent une différence d'asymétrie significative entre un sujet donné et une population de référence (cas particulier de la question précédente) ?

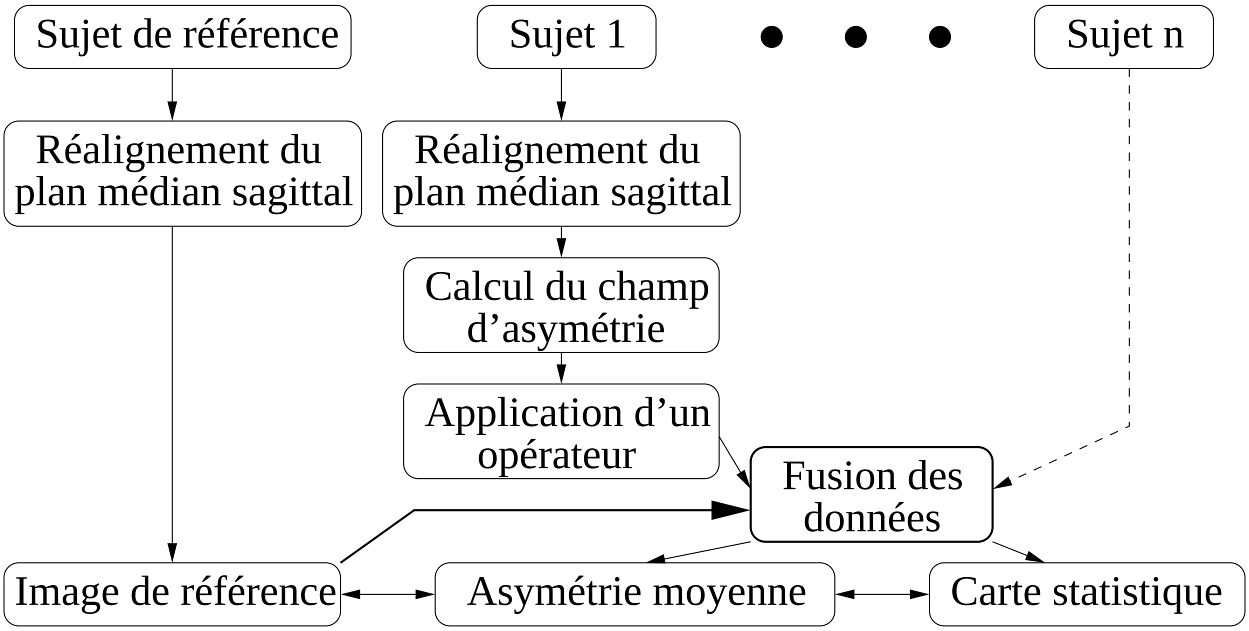


FIG. 4.8 – **Schéma de la méthode.**

4.2.2 Test 1 : quelles sont les asymétries d'une population donnée ?

On considère une population homogène composée de n sujets, dont les images cérébrales sont recalées non-rigidement par rapport à un sujet de référence. Pour un voxel donné de ce référentiel commun, on note $x_1,\ldots,x_n$ les vecteurs d'asymétrie des n sujets. Si le cerveau est parfaitement symétrique en ce point pour le sujet i, le vecteur x_i est nul. Une formalisation statistique simple consiste à considérer ces n vecteurs d'asymétrie comme la réalisation d'un échantillon aléatoire $(X_1,\ldots,X_n)$. Un tel échantillon est défini comme un n-uplet de variables aléatoires indépendantes suivant la même loi qu'une variable aléatoire parente X, supposée ici gaussienne de moyenne μ et de matrice de variances-covariances Σ.

Si l'on suppose que $\mu = 0$ (c'est-à-dire que, dans cette population, le cerveau est parfaitement symétrique au voxel considéré), et en notant T^2 la variable aléatoire de Hotteling, on peut démontrer que $\frac{(n-p)}{(n-1)p}T^2$ suit la loi de Fisher-Snedecor $F_{p,n-p}$; p est la dimension de l'espace de travail, ici $p = 3$ (Anderson, 1958). T^2 est définie par :

$$T^2 = n\overline{X}^t S^{-1}\overline{X}$$

$$\text{où } \overline{X} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} X_i \text{ et } S = \frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(X_i - \overline{X})(X_i - \overline{X})^t$$

Étant donnée une valeur positive arbitraire t_0^2, la probabilité que t^2, réalisation de T^2 au voxel considéré, soit supérieure à t_0^2 sachant que $\mu = 0$ est égale à α_0 définie par :

$$\alpha_0 = F_{p,n-p}^{-1}\left(\frac{(n-p)}{(n-1)p}t_0^2\right)$$

Autrement dit, si $t^2 > t_0^2$, et si l'on rejette l'hypothèse $\mu = 0$ en affirmant donc que, dans la population, le cerveau est asymétrique au voxel considéré, on a une probabilité inférieure à α_0 de se tromper. En pratique, nous calculons en chaque voxel v de l'image de référence la valeur α_v définie par :

$$\alpha_v = F_{p,n-p}^{-1}\left(\frac{(n-p)}{(n-1)p}t_v^2\right)$$

où t_v^2 est la réalisation de la variable de Hotteling au voxel v. L'ensemble des valeurs α_v constitue une image volumique de réels compris entre 0 et 1 ; plus α_v est proche de 0, plus l'asymétrie est significative en ce point.

4.2.3 Test 2 : existe-t-il des différences de symétrie entre deux populations données ?

On considère deux populations homogènes composées de n_1 et n_2 sujets. Il s'agit de comparer l'asymétrie cérébrale dans ces populations. Dans la section suivante, nous proposons deux applications : la comparaison entre une population d'hommes et une population de femmes, et la comparaison entre des sujets sains et des patients schizophrènes. Nous considérons les n_1 vecteurs d'asymétrie de la première population comme la réalisation d'un échantillon aléatoire $(X_1^1, \ldots, X_{n_1}^1)$; ces n_1 variables aléatoires indépendantes suivent la même loi qu'une variable aléatoire parente X^1 : nous supposons que ce sont des gaussiennes de moyenne μ_1 et de matrice de variances-covariances Σ_1. Une formulation analogue est adoptée pour la deuxième population. En chaque voxel v de l'image de référence, par rapport à laquelle sont recalés tous les individus, nous calculons la réalisation t_v^2 de la variable aléatoire T^2 définie par :

$$T^2 = \frac{n_1 n_2}{(n_1+n_2)}(\overline{X^2} - \overline{X^1})^t S^{-1}(\overline{X^2} - \overline{X^1})$$

$$\text{où } S = \frac{1}{n_1+n_2-2}\left(\sum_{i=1}^{n_1}(X_i^1 - \overline{X^1})(X_i^1 - \overline{X^1})^t + \sum_{i=1}^{n_2}(X_i^2 - \overline{X^2})(X_i^2 - \overline{X^2})^t\right)$$

$$\text{et } \overline{X^1} = \frac{1}{n_1}\sum_{i=1}^{n_1} X_i^1,\ \overline{X^2} = \frac{1}{n_2}\sum_{i=1}^{n_2} X_i^2$$

Si l'on suppose que $\mu_1 = \mu_2$ (c'est-à-dire que le degré d'asymétrie au voxel considéré est identique dans les deux populations), on peut démontrer que $\frac{n_1+n_2-p-1}{(n_1+n_2-2)p}T^2$ suit la loi de Fisher-Snedecor F^{-1}_{p,n_1+n_2-p-1} (Anderson, 1958). L'égalité des matrices de variances-covariances Σ_1 et Σ_2 (qui sont *a priori* inconnues) est nécessaire pour établir ces résultats. On peut cependant s'affranchir de cette hypothèse si n_1 et n_2 sont assez grands (une dizaine d'unités) (Saporta, 1990). Étant donnée une valeur positive arbitraire t_0^2, on a une probabilité inférieure à α_0 de se tromper en rejetant l'hypothèse $\mu_1 = \mu_2$ au voxel v si $t_v^2 > t_0^2$; α_0 est définie par :

$$\alpha_0 = F^{-1}_{p,n_1+n_2-p-1}\left(\frac{n_1+n_2-p-1}{n_1+n_2-2}t_0^2\right)$$

En pratique, comme pour l'étude de l'asymétrie au sein d'une population, nous calculons en chaque point la valeur α_v (obtenue en remplaçant t_0 par t_v dans l'équation précédente) ; plus α_v est proche de 0, plus l'asymétrie est significativement différente entre les deux populations.

4.2.4 Test 3 : un sujet présente-t-il des anomalies d'asymétrie par rapport à une population donnée ?

Ce cas est une simplification de l'étude précédente pour $n_1 = n$ et $n_2 = 1$. Il peut s'agir d'effectuer un diagnostic individuel, par exemple en détectant automatiquement une tumeur comme une anomalie d'asymétrie par rapport à une population de référence. En un voxel donné, on note x_0 le vecteur d'asymétrie du sujet étudié, μ la moyenne et Σ la matrice de variances-covariances de la gaussienne parente de l'échantillon aléatoire $(X_1,\ldots,X_n)$ dont sont issus les vecteurs d'asymétrie de la population de référence. On calcule α_v défini par :

$$\alpha_v = F^{-1}_{p,n-p}\left(\frac{n-p}{(n-1)p}t^2\right)$$

$$\text{où } t^2 = \frac{n}{n+1}(\overline{x}-x_0)^t s^{-1}(\overline{x}-x_0)$$

$$\text{où } \overline{x} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} x_i \text{ et } s = \frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(x_i-\overline{x})(x_i-\overline{x})^t$$

4.3 Résultats

4.3.1 Une population de 10 hommes jeunes, droitiers et sains

Pour cette première étude, la population considérée est composée de 10 hommes jeunes, en bonne santé et fortement droitiers. Leur préférence manuelle a été évaluée selon un test classique (Edinburgh Handedness Inventory (Raczkowski et al., 1974)), et mesurée suivant une échelle s'étalant de -100 (gaucher "à 100%") à +100 (droitier "à 100%"). Les 10 sujets étudiés possèdent un indice supérieur à 65.

Les IRM pondérées en T1 de ces sujets sont de haute résolution ($256 \times 256 \times 124$, taille des voxels 0.78mm $\times$ 0.78mm $\times$ 1.6mm). Elles proviennent du Magnetic Resonance and Image Analysis Research Centre (université de Liverpool) et ont été fournies par le Dr. Neil Roberts. Nous montrons sur les figures 4.9 et 4.11 les résultats obtenus avant et après correction du biais (Fig. 4.10). En pratique, l'analyse statistique proposée dans la section 4.2 n'est pas effectuée sur le champ vectoriel d'asymétrie brut, mais sur son image obtenue par application de l'opérateur dv. Pour une meilleure interprétation visuelle, nous adoptons une représentation commode de la carte statistique des α_v. Nous fixons un seuil α_0 (égal à 0.001), et calculons les valeurs I_v définies comme :

- si $(\alpha_v > \alpha_0)$ alors $I_v = \alpha_0/\alpha_v$
- sinon, $I_v = 1$

Nous affectons de plus à ces valeurs I_v le signe de l'asymétrie moyenne calculée au voxel v. Dans la carte statistique ainsi obtenue (Fig. 4.9 et 4.11), les aires en bleu saturé représentent les structures significativement plus larges que leurs homologues dans l'autre hémisphère (avec un seuil de signification de 0.001), et les aires en rouge saturé représentent les structures significativement moins larges que leurs homologues dans l'autre hémisphère (avec le même seuil de signification).

La comparaison des résultats avant et après correction du biais confirme l'influence déterminante de ce facteur dans l'estimation de l'asymétrie anatomique (voir aussi Fig. 2.13). L'asymétrie mise en évidence sur la figure 4.9 et évoquée dans des articles précédents (Prima et al., 1998b; Thirion et al., 2000) est en fait due en une grande partie à la structure diagonale du champ de biais. Pour le seuil de signification choisi ($\alpha_0 = 0.001$), elle disparaît après correction de celui-ci (Fig. 4.11).

Ce résultat est très surprenant : comme souligné précédemment, le champ de biais est difficilement visible à l'œil nu, et dans nos études préliminaires, nous l'avions considéré à tort comme négligeable. Les modifications radicales du champ de déformations obtenu entre le cerveau et son symétrique par rapport au plan médian sagittal s'expliquent par la nature même de l'algorithme des démons, qui consiste approximativement à minimiser un critère de somme des intensités au carré au moyen d'une méthode de descente de gradient (Pennec et al., 1999). L'hypothèse implicite sous-jacente à l'algorithme est donc que les structures homologues doivent avoir la même intensité, ce qui est mis en défaut par le phénomène du biais. La structure diagonale de celui-ci explique pourquoi certaines zones de l'hémisphère droit (lobes temporal et frontal) apparaissent comme plus larges que leurs homologues, tandis que le phénomène est inversé dans d'autres zones (lobe occipital).

Les résultats obtenus sans correction du biais sont intellectuellement satisfaisants, car conformes à l'intuition. Inversement, l'effet de torsion, pourtant bien connu des neurologues, disparaît totalement lorsque les variations d'intensité sont corrigées (Fig. 4.11). Notre interprétation de ce résultat est que l'effet de torsion traduit plus une différence de localisation géométrique qu'une différence de volume entre les structures concernées (lobes frontaux et occipitaux). Or, ce sont les différences de taille éventuelles que mettent en évidence les opérateurs proposés. De même, l'asymétrie des sillons corticaux est difficile à quantifier par cette approche volumique (en outre, hautement variables, ils sont sujets à des erreurs de recalage). D'autres opérateurs pourraient être conçus, permettant de quantifier les asymétries de "déplacement" plutôt que les asymétries de "volume".

Notons toutefois que des zones plus profondes du cerveau, au niveau des noyaux gris centraux, apparaissent comme significativement asymétriques dans la population considérée. Il convient d'être extrêmement prudent dans l'interprétation de ce résultat. En effet, si l'on décide, en chacun des m voxels, de rejeter l'hypothèse $\mu = 0$ si $\alpha_v < \alpha_0$, et en supposant que les m tests effectués sont indépendants, la probabilité de se tromper au moins une fois est de $1 - (1 - \alpha_0)^m$, c'est-à-dire proche de 1. Il s'agit du problème des comparaisons multiples. Les valeurs α_v doivent être corrigées pour en tenir en compte. La correction de Bonferroni consiste à multiplier α_v par m en chaque voxel. Le logiciel SPM (SPM99, 1999) propose des corrections moins sévères pour différents tests statistiques effectués sur des images médicales, en tenant notamment compte de la cohérence spatiale des données étudiées. Tom Barrick, de l'université de Liverpool, travaille à l'application de ce logiciel aux cartes statistiques d'asymétrie (Barrick et al., 1999) ; ici, nous présentons les valeurs α_v non corrigées.

4.3.2 Comparaison entre deux populations : hommes vs femmes et contrôles vs schizophrènes

Dans cette section, nous proposons deux comparaisons de populations. D'une part, nous comparons 10 hommes (les mêmes que pour la première expérience) et 10 femmes jeunes, droitières et en bonne santé. L'indice de préférence manuelle moyen de ces 10 femmes est légèrement inférieur à celui des hommes. Les 20 IRM ont été fournies par le MARIARC, et

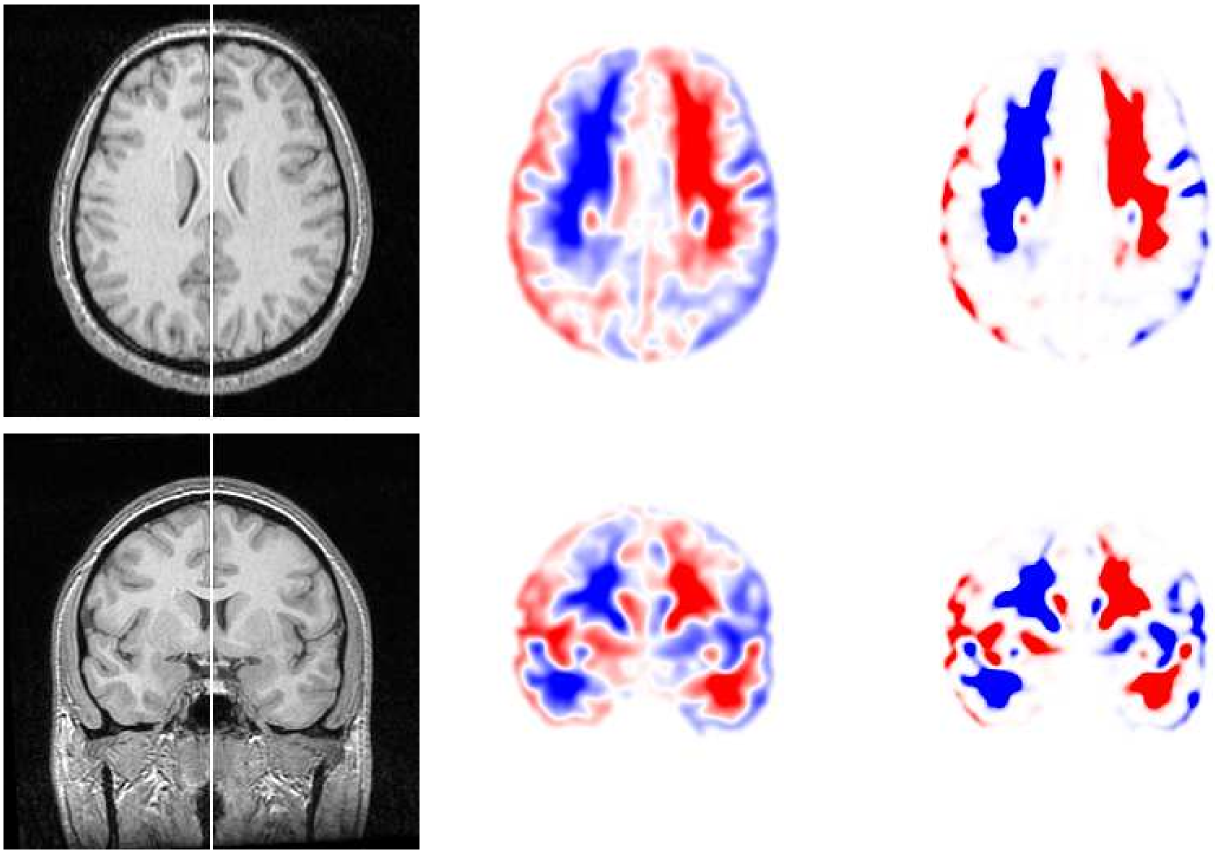


FIG. 4.9 – *Asymétrie des 10 hommes jeunes, sains, droitiers. Avant correction du biais. Une zone s'étendant des lobes temporaux aux lobes frontaux, particulièrement dans la matière blanche, apparaît comme significativement plus large à droite qu'à gauche.*

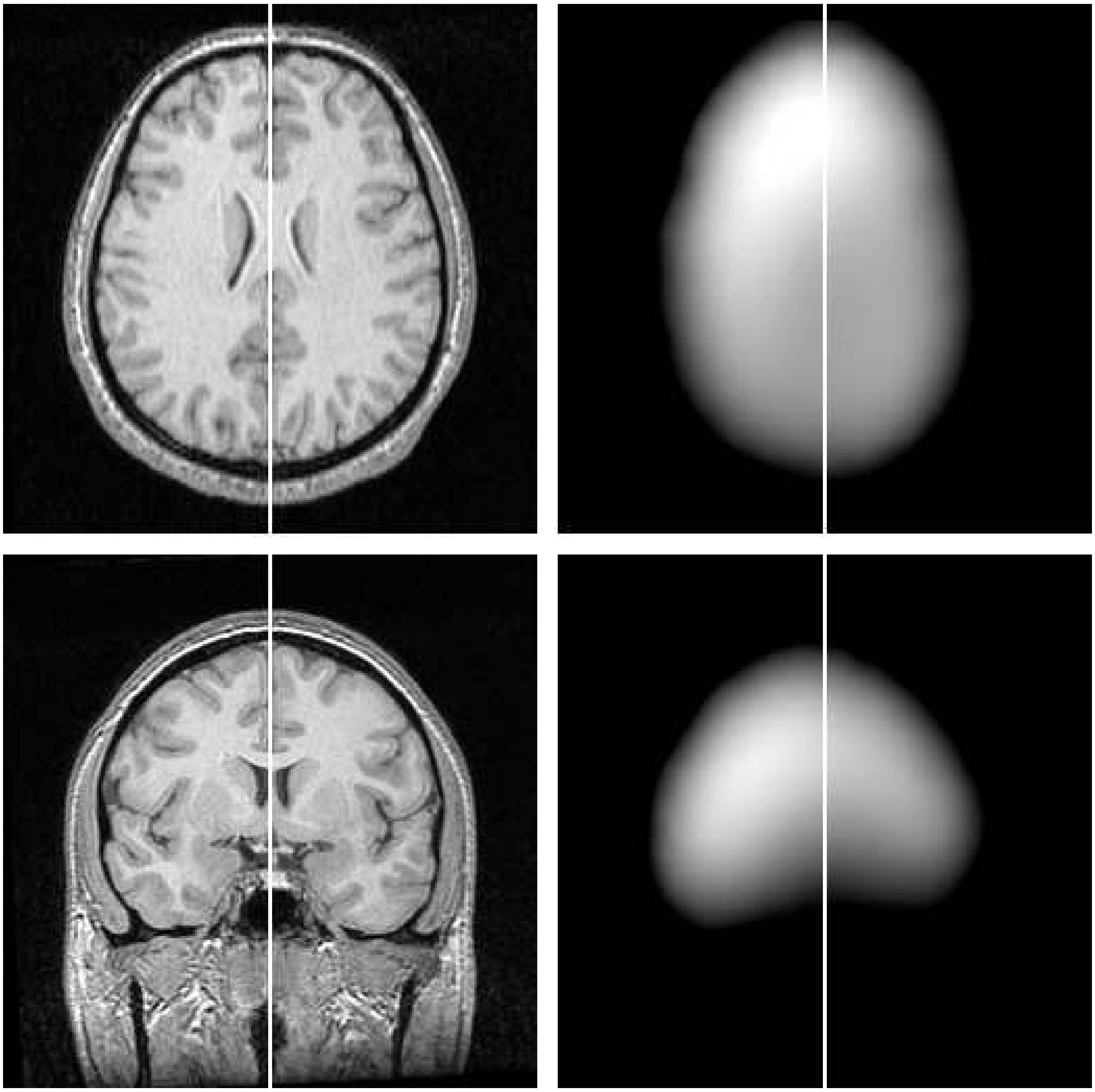


Fig. 4.10 – *Correction du biais pour les 10 hommes jeunes, sains, droitiers. En disposánt les 10 images de biais dans la géométrie de référence (gauche), on peut calculer le biais moyen au sein de la population (droite). Il suggère que la structure diagonale du champ de biais est identique pour tous les sujets de la population, ce qui explique qu'il puisse modifier les calculs de l'asymétrie anatomique.*

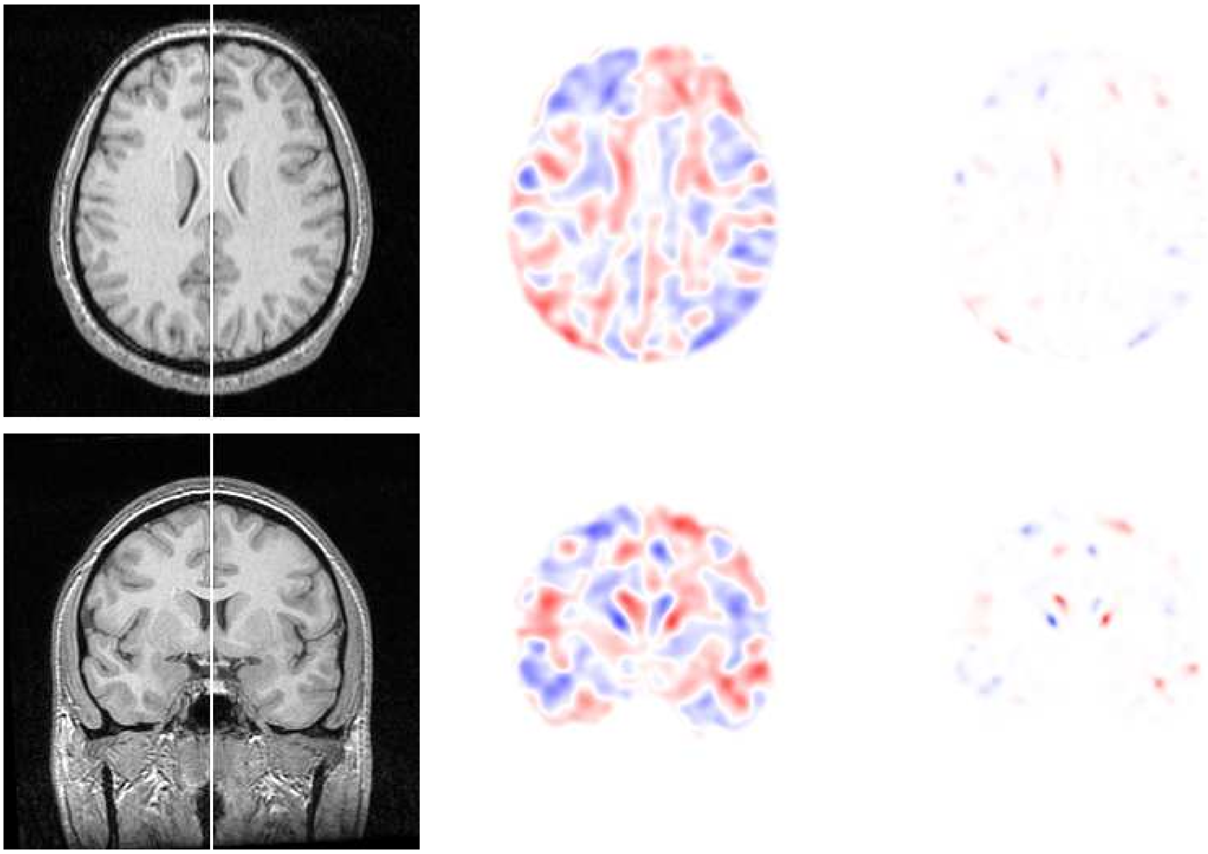


FIG. 4.11 – *Asymétrie des 10 hommes jeunes, sains, droitiers. Après correction du biais. La zone de la matière blanche qui apparaissait comme significativement asymétrique avant correction du biais disparaît totalement.*

acquises avec la même machine. Cette expérience a pour but de confirmer l'hypothèse selon laquelle le cerveau des femmes serait plus symétrique que celui des hommes (Witelson et Kigar, 1992; Bullmore et al., 1995).

La deuxième expérience, qui est à l'origine de l'ensemble du travail proposé dans cette thèse, consiste à comparer l'asymétrie d'une population de contrôle par rapport à une population de patients schizophrènes. Cette étude a été menée dans le cadre du projet européen BIOMORPH (1996-1999), et a eu pour objectif d'évaluer la réduction supposée de l'effet de torsion chez les sujets schizophrènes (Crow, 1993). Nous proposons ici de comparer 10 sujets normaux et 10 patients schizophrènes, choisis dans la base de données du projet européen. Les sujets choisis sont tous des hommes, dont nous ignorons la préférence manuelle. Les 20 images sont des IRM pondérées en T1 de haute résolution ($256 \times 256 \times 124$, taille des voxels $0.93\text{mm} \times 0.93\text{mm} \times 1.5\text{mm}$), acquises à la State University of New York, Stony Brook.

Les résultats de ces deux expériences sont illustrés sur les figures 4.12 et 4.13, et ont été obtenus sur les images pour lesquelles le biais a été corrigé. Pour un seuil de signification de 0.001, aucune zone du cerveau n'apparaît comme statistiquement différente (du point de vue de l'asymétrie) pour les deux comparaisons effectuées. Le résultat de la comparaison entre sujets de contrôle et patients schizophrènes va dans le sens de l'étude effectuée par l'université catholique de Louvain sur des données provenant du même endroit, et fondée sur la comparaison du volume des matières blanche et grise calculés dans les deux hémisphères (Maes et al., 1999). Un certain nombre de paramètres inconnus (préférence manuelle des sujets, degré d'évolution de la pathologie) ne permettent cependant pas de conclure, car l'homogénéité des populations considérées n'est pas assurée. La comparaison de l'asymétrie entre hommes et femmes est actuellement en train d'être étendue à une base de données plus importante à l'université de Liverpool (Barrick et al., 1999).

4.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté une méthode de quantification des asymétries locales du cerveau, et montrons comment effectuer différentes analyses statistiques sur ces données. Nous avons montré comment les variations d'intensité artéfactuelles dues au sujet modifiaient radicalement le calcul de telles asymétries, en raison de la nature de l'algorithme de recalage non-rigide utilisé à cet effet. Les résultats que nous fournissons sont préliminaires et doivent être interprétés avec précaution. D'une part, la taille des populations étudiée est réduite, ce qui limite la portée des études statistiques proposées ; l'homogénéité des populations, notamment en ce qui concerne la comparaison des contrôles et des schizophrènes, est un autre facteur qui trouble l'analyse statistique. D'autre part, ces études sont fondées sur l'utilisation d'un opérateur mettant en évidence des asymétries de volume ; d'autres

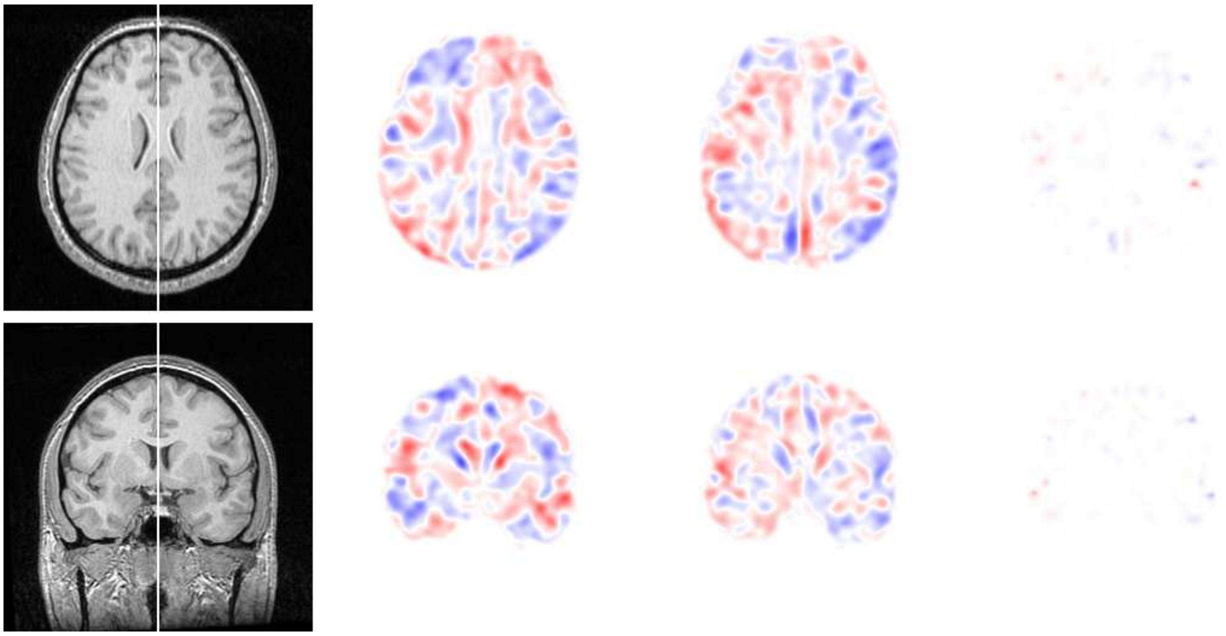


FIG. 4.12 – *Comparaison hommes vs femmes. De gauche à droite : IRM de référence, moyenne de l'asymétrie des 10 hommes, moyenne de l'asymétrie des 10 femmes, carte statistique (à la valeur I_v calculée au voxel v est affecté le signe de la différence des asymétries moyennes entre les femmes et les hommes).*

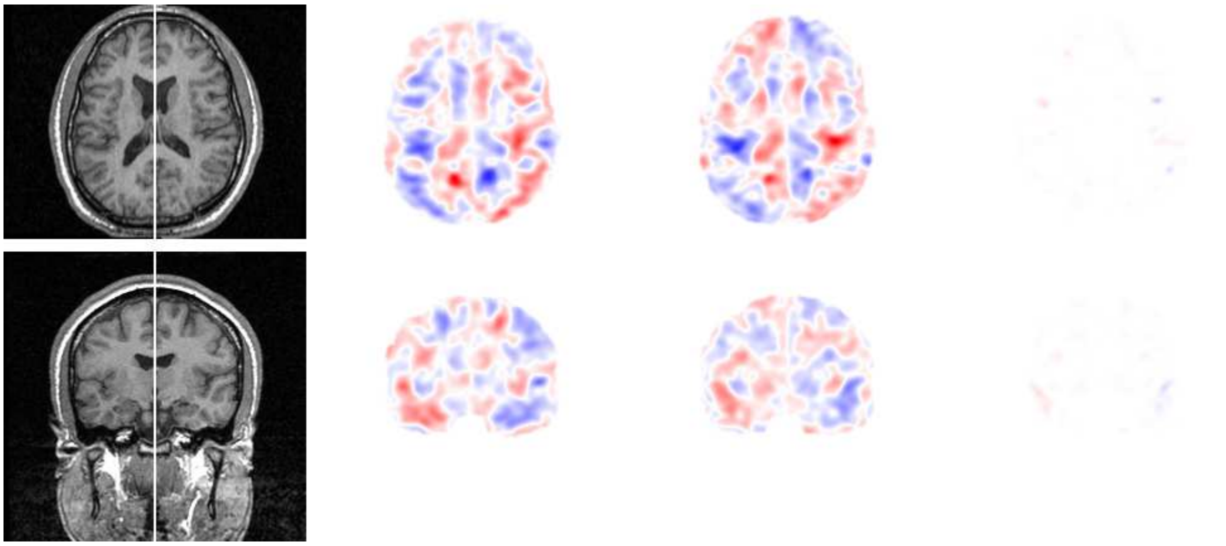


FIG. 4.13 – *Comparaison contrôles vs schizophrènes. De gauche à droite : IRM de référence, moyenne de l'asymétrie des 10 contrôles, moyenne de l'asymétrie des 10 schizophrènes, carte statistique (à la valeur I_v calculée au voxel v est affecté le signe de la différence des asymétries moyennes entre schizophrènes et contrôles).*

opérateurs pourraient être proposés pour la quantification d'asymétrie de nature différente.

Chapitre 5

Conclusion

Dans ce mémoire, nous avons présenté une méthode originale permettant l'étude de la symétrie bilatérale du cerveau humain dans les images volumiques. Ce travail était motivé à l'origine par le projet européen BIOMORPH, consacré au développement et à la validation d'outils de mesure du cerveau dans les images par résonance magnétique. Les applications proposées concernaient principalement la sclérose en plaques et la schizophrénie. Notre méthode a permis de tester l'hypothèse avancée par certains psychiatres, selon laquelle il y aurait réduction de l'effet de torsion pour cette dernière pathologie (Crow, 1993). En se fondant sur les données dont nous disposions, nous ne pouvons pas conclure dans ce sens. Au delà de ce résultat à considérer avec prudence, cette étude nous a permis de développer un certain nombre de techniques de traitement des images médicales. L'ensemble du schéma proposé peut se décomposer en trois étapes relativement distinctes, pour lesquelles nous résumons nos contributions, et ouvrons quelques perspectives.

Calcul du plan médian sagittal

Dans ce chapitre, nous avons proposé une définition objective du plan médian sagittal : c'est celui pour lequel la similarité entre le cerveau et son symétrique est maximale, cette similarité étant mesurée par un critère mathématique simple. L'avantage premier de cette approche, déjà utilisée par de nombreux auteurs (Junck et al., 1990; Minoshima et al., 1992; Ardenaki et al., 1997; Sun et Sherrah, 1997; Liu et al., 1998; Smith et Jenkinson, 1999; Liu et al., 2000), est de permettre le calcul du plan médian sagittal dans des images volumiques où la fissure interhémisphérique, traditionnellement utilisée comme repère anatomique pour son identification, n'est pas visible.

Nous avons conçu une solution originale à ce problème en proposant un schéma itératif de minimisation reposant sur une procédure d'appariements de blocs de voxels, qui permet une estimation robuste (au sens des moindres carrés tamisés) du plan médian sagittal. La spécificité de cette méthode par rapport à d'autres algorithmes de la littérature est de traiter les asymétries normales ou anormales du cerveau comme des données aberrantes, qui sont naturellement rejetées. Le plan estimé repose ainsi sur les structures anatomiques (ou aires fonctionnelles) très symétriques. En outre, notre schéma consiste en une suite de maximisations locales, pour lesquelles la mesure de similarité choisie (le coefficient de corrélation) est valide. Cette particularité permet à l'algorithme d'être insensible au biais, ce qui ne serait pas le cas si la maximisation effectuée était globale.

Expérimentalement, l'approche proposée fournit un plan proche de la fissure interhémisphérique, même s'il est calculé d'après l'ensemble du volume de l'image. Il serait profitable de comparer ce plan avec celui délimité par un expert à partir d'amers géométriques sur la fissure.

Correction du biais dans les IRM

Dans ce chapitre, à partir d'un état de l'art sur le problème de la correction du biais dans les IRM, nous identifions deux modélisations du processus d'imagerie (reliant l'intensité *réelle*, traduisant les caractéristiques physiques de la structure sous-jacente, à l'intensité *observée*, celle de l'image) abondamment utilisées. Nous montrons qu'elles peuvent être vues comme deux simplifications d'un modèle général, à partir duquel nous en proposons une troisième apparaissant comme naturelle.

Notre contribution principale est l'utilisation d'un schéma d'estimation commun aux trois modèles ainsi identifiés, dans le but de permettre la comparaison objective de leurs mérites réciproques. Ce schéma, initialement proposé par (Van Leemput et al., 1999a; Van Leemput et al., 1999b), consiste à estimer les paramètres des trois modèles par maximum de vraisemblance au moyen d'un algorithme ECM (Expectation/Conditional Maximization). Nous montrons en particulier comment modéliser le biais pour rendre ce schéma applicable dans chaque cas, et proposons de rendre l'estimation robuste en incluant une procédure de rejet des voxels aberrants.

Les validations proposées reposent principalement sur des images synthétiques, en l'absence d'une vérité terrain sur les images réelles. Un fantôme physique a été construit au MARIARC (université de Liverpool) pour permettre une comparaison plus réaliste des trois modèles identifiés. Certaines modifications de notre approche peuvent être envisagées. D'une part, les modélisations fonctionnelles du biais proposées sont choisies pour permettre l'estimation de leurs paramètres par maximum de vraisemblance ; d'autres modélisations, éventuellement plus réalistes, pourraient être conçues en conservant le même formalisme. Inversement, la méthode d'estimation, dont le choix est principalement motivé par des raisons de simplicité algorithmique, peut être remplacée par d'autres schémas de résolution (Pham et Prince, 1999), permettant entre autres une meilleure prise en compte de la cohérence spatiale des données étudiées.

D'après nos expériences de validation, les trois modèles fournissent des résultats de qualité sensiblement équivalente. Nous avons mis en évidence sur des données réelles la structure asymétrique du biais : certaines aires (toujours les mêmes) d'un hémisphère sont systématiquement en hyperintensité par rapport à leurs homologues. De plus, cette structure asymétrique est diagonale, c'est-à-dire que ces hyperintensités ne sont pas localisées dans un des deux hémisphères. Ces résultats confirment une étude antérieure (Sled et Pike, 1998), qui explique ce phénomène par l'ellipticité de la tête.

Calcul d'un champ d'asymétrie et analyse statistique sur des populations de sujets

Dans ce chapitre, nous avons présenté une méthode de quantification des asymétries locales du cerveau, fondé sur l'utilisation d'un algorithme de recalage non-rigide. Appliqué entre l'image d'origine et sa symétrique par rapport au plan médian sagittal préalablement estimé, celui-ci fournit un champ de déformations caractéristique de l'asymétrie en chaque point. Nous avons proposé deux opérateurs transformant ce champ vectoriel en un champ scalaire ; ils mettent en valeur les structures cérébrales de taille ou de volume différents dans les deux hémisphères.

Cette approche pose principalement deux problèmes. D'une part, on peut s'interroger sur la validité du champ de déformations au voisinage du cortex. On sait en effet que certaines structures corticales d'un hémisphère n'ont pas d'homologues du côté opposé : pour une même localisation anatomique, il peut y avoir trois sillons d'un côté, et deux de l'autre. Cette variabilité interhémisphérique pose le problème de l'interprétation du champ d'asymétrie et suggère l'utilité d'approches complémentaires, fondées sur des calculs directs de volumes dans les hémisphères (Maes et al., 1999). D'autre part, les opérateurs proposés soulignent principalement les asymétries "de volume", et pas celles "de déplacement", ce qui peut expliquer pourquoi nous retrouvons mal l'effet de torsion pourtant bien connu du cerveau. D'autres opérateurs doivent être conçus à cet effet.

En outre, le choix de l'algorithme des démons est arbitraire, et pourrait être remplacé par d'autres méthodes de conception différente. En particulier, le calcul du plan médian sagittal fournit un premier champ d'asymétrie, insuffisant pour une analyse pertinente des asymétries locales. Il serait donc logique d'utiliser une méthode de recalage non-rigide reposant sur des appariements de blocs de voxels ou de fenêtres gaussiennes selon le même critère (coefficient de corrélation). Le développement d'une telle méthode constitue une partie des travaux de thèse de Sébastien Ourselin et Pascal Cachier au sein du projet ÉPIDAURE. En particulier, la méthode développée par ce dernier (Cachier et Pennec, 2000) est insensible au biais, contrairement à l'algorithme des démons, mais aussi considérablement plus lente.

L'analyse statistique que nous faisons des asymétries de différentes populations est encore préliminaire, et nos résultats sont à interpréter avec prudence. D'une part, les tests statistiques proposés reposent sur des hypothèses de distributions gaussiennes, ce qui est discutable, surtout pour des populations de faible effectif. Afin de s'affranchir de ces hypothèses, nous avons implémenté différents tests de permutation (Good, 1994), dont nous ne parlons pas dans ce mémoire, et qui fournissent des résultats très comparables à ceux présentés. D'autre part, nous avons souligné que la multiplicité des tests statistiques (un test pour chaque voxel de l'image) imposait une correction adéquate des seuils de signification, que nous n'avons pas effectuée, en fonction des propriétés de cohérence spatiale de l'objet étudié. À cet effet, le logiciel SPM est actuellement utilisé à l'université de Liverpool (Barrick et al., 1999) sur les mêmes données.

Enfin, le nombre de sujets envisagés est faible, et nous avons été limités, pour l'étude des sujets schizophrènes, par l'hétérogénéité de la base de données dont nous disposions, composée d'hommes et de femmes de latéralité manuelle inconnue et pour lesquelles la maladie était à des stades d'évolution différents. Ces populations sont actuellement étendues au MARIARC, et les résultats obtenus devraient donner lieu à une interprétation clinique plus poussée que celle présentée dans ce mémoire.

Bibliographie personnelle

Revues

PRIMA, S., OURSELIN, S., et AYACHE, N. (2001b). « Computation of the Mid-Sagittal Plane in 3D Brain Images ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*. Sous presse.

THIRION, J.-P., PRIMA, S., SUBSOL, G., et ROBERTS, N. (2000). « Statistical Analysis of Normal and Abnormal Dissymmetry in Volumetric Medical Images ». *Medical Image Analysis (MedIA)*, 4(2):111–121.

Congrès et workshops internationaux

PRIMA, S., AYACHE, N., BARRICK, T., et ROBERTS, N. (2001a). « Maximum Likelihood Estimation of the Bias Field in MR Brain Images: Investigating Different Modelings of the Imaging Process ». Dans *Fourth International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, MICCAI'2001*, Lecture Notes in Computer Science, Utrecht, Netherlands. Springer.

PRIMA, S., OURSELIN, S., et AYACHE, N. (2000). « Computation of the Mid-Sagittal Plane in 3D Images of the Brain ». Dans VERNON, D., éditeur, *Sixth European Conference on Computer Vision, ECCV'2000*, volume 1842-3 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 685–701, Dublin, Ireland. Springer.

BARRICK, T., PRIMA, S., AYACHE, N., G.H., W., et ROBERTS, N. (1999). « SPM comparison of 3D cerebral asymmetry maps computed for healthy young males and females ». Dans *Fifth International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, HBM'99*, Düsseldorf, Germany.

ROBERTS, N., PRIMA, S., THIRION, J.-P., SUBSOL, G., et WHITEHOUSE, G. (1998). « The application of MRI and a new image analysis technique to measure cerebral white matter in healthy young subjects and its sexual dimorphism ». Dans *4th Annual Meeting of the British Chapter of the ISMRM*, Nottingham, UK.

PRIMA, S., THIRION, J.-P., SUBSOL, G., et ROBERTS, N. (1998b). « Automatic Analysis of Normal Brain Dissymmetry of Males and Females in MR Images ». Dans WELLS, W., COLCHESTER, A., et DELP, S., éditeurs, *First International Conference on Medical*

Image Computing and Computer-Assisted Intervention, MICCAI'98, volume 1496 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 770–779, Boston, USA. Springer.

Thirion, J.-P., Prima, S., Subsol, G., et Roberts, N. (1998). « Statistical Analysis of Normal and Abnormal Dissymmetry in Volumetric Medical Images ». Dans Vemuri, B., éditeur, *IEEE Workshop on Biomedical Image Analysis, WBIA'98*, pages 74–83, Santa Barbara, USA.

Congrès nationaux

Prima, S., Thirion, J.-P., et Subsol, G. (1998a). « Analyse statistique de la dissymétrie dans les images médicales volumiques ». Dans *Reconnaissance des Formes et Intelligence Artificielle, RFIA'98*, pages 175–185, Clermont-Ferrand, France.

Rapports de recherche

Prima, S., Ayache, N., Barrick, T., et Roberts, N. (2001). « Maximum Likelihood Estimation of the Bias Field in MR Brain Images: Investigating Different Modelings of the Imaging Process ». Rapport technique, INRIA.

Prima, S., Ourselin, O., et Ayache, N. (1999). « Computation of the Mid-Sagittal Plane in 3D Medical Images of the Head ». Rapport technique 3841, INRIA. Version électronique: http://www.inria.fr/RRRT/RR-3841.html.

Thirion, J.-P., Prima, S., et Subsol, G. (1997). « Statistical Analysis of Dissymmetry in Volumetric Medical Images ». Rapport technique 3178, INRIA. Version électronique: http://www.inria.fr/RRRT/RR-3178.html.

Bibliographie

Adoutte, A., Balavoine, G., Lartillot, N., Lespinet, O., Prud'homme, B., et de Rosa, R. (2000). « The new animal phylogeny: Reliability and implications ». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(9):4453–4456.

Anderson, T. (1958). *Introduction to Multivariate Statistical Analysis.* John Wiley & Sons, Inc., New York, USA.

Andersson, M. (1994). *Sexual selection.* Princeton University Press, Princeton.

Annett, M. (1985). *Left, right, hand and brain: the right shift theory.* Erlbaum, London.

Ardenaki, B., Kershaw, J., Braun, M., et Kanno, I. (1997). « Automatic Detection of the Mid-Sagittal Plane in 3-D Brain Images ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16(6):947–952.

Barrick, T., Prima, S., Ayache, N., G.H., W., et Roberts, N. (1999). « SPM comparison of 3D cerebral asymmetry maps computed for healthy young males and females ». Dans *Fifth International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, HBM'99*, Düsseldorf, Germany.

Besag, J. (1986). « On the Statistical Analysis of Dirty Pictures ». *Journal of the Royal Statistical Society*, 48(3):259–302.

Bilder, R., Wu, H., Bogerts, B., Degreef, G., Ashtari, M., Alvir, J., Snyder, P., et Lieberman, J. (1994). « Absence of Regional Hemispheric Volume Asymmetries in First-Episode Schizophrenia ». *American Journal of Psychiatry*, 151(10):1437–1447.

Brack, A. (1998). « L'asymétrie du vivant ». *Pour la Science*, pages 36–43. Dossier Hors-Série.

Bricault, I., Ferretti, G., et Cinquin, P. (1998). « Registration of Real and CT-Derived Virtual Bronchoscopic Images to Assist Transbronchial Biopsy ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(5):703–714.

Brown, L. (1992). « A Survey of Image Registration Techniques ». *ACM Computing Surveys*, 24(4):325–375.

Brown, N. et Wolpert, L. (1990). « The development of handedness in left/right asymmetry ». *Development*, 109:1–9.

BRUMMER, M. (1991). « Hough Transform Detection of the Longitudinal Fissure in Tomographic Head Images ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 10(1):74–81.

BULLMORE, E., BRAMMER, M., HARVEY, J., MURRAY, R., et RON, M. (1995). « Cerebral hemispheric asymmetry revisited: effects of handedness, gender and schizophrenia measured by radius of gyration in magnetic resonance images ». *Psychological Medicine*, 25:249–363.

CACHIER, P. et PENNEC, X. (2000). « 3D Non-Rigid Registration by Gradient Descent on a Gaussian-Windowed Similarity Measure Using Convolutions ». Dans *IEEE Workshop on Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis, MMBIA'00*, Hilton Head, USA.

CHOSSAT, P. (1996). *Les symétries brisées*. Belin, Paris.

CLINE, H., LORENSEN, W., KIKINIS, R., et JOLESZ, F. (1990). « Three-Dimensional Segmentation of MR Images of the Head Using Probability and Connectivity ». *Journal of Computer Assisted Tomography*, 14(6):1037–1045.

COLLINS, D. et EVANS, A. (1997). « Animal: validation and application of non-linear registration-based segmentation ». *International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence*, pages 1271–1294.

CORBALLIS, M. et MORGAN, M. (1978). « On the biological basis of human laterality ». *Behavioral and Brain Sciences*, 1:261–269.

COREN, S. et PORAC, C. (1977). « Fifty centuries of right handedness ». *Science*, 198:631–632.

CROW, T. (1993). Schizophrenia as an Anomaly of Cerebral Asymmetry. Dans MAURER, K., éditeur, *Imaging of the Brain in Psychiatry and Related Fields*, pages 1–17. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

DAWANT, B., ZIJDENBOS, A., et MARGOLIN, R. (1993). « Correction of Intensity Variations in MR Images for Computer-Aided Tissue Classification ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 12(4):770–781.

DEMPSTER, A. P., LAIRD, N. M., et RUBIN, D. B. (1977). « Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm ». *Journal of the Royal Statistical Society*, 39:1–38.

DUDA, R. et HART, P. (1973). *Pattern Classification and Scene Analysis*. John Wiley & Sons, Inc., New York, USA.

DUDA, R., HART, P., et STORK, D. (2000). *Pattern Classification (2nd edition)*. John Wiley & Sons, Inc., New York, USA.

EINSTEIN, A. (1956). *La relativité*. Numéro 62. Petite Bibliothèque Payot, Paris.

EVANS, A., COLLINS, D., MILLS, S., BROWN, E., KELLY, R., et PETERS, T. (1993). « 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes ». Dans *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, pages 1813–1817, San Francisco, USA.

Field, K., Olsen, A., Lane, D., Giovannoni, S., et Ghiselin, M. (1988). « Molecular phylogeny of the animal kingdom ». *Science*, 239:748–753.

Fiske, P. et Amundsen, T. (1997). « Female bluethroats prefer males with symmetric colour bands ». *Animal Behaviour*, 54:81–87.

Freeman, G. et Lundelius, J. (1982). « The developmental genetics of dextrality and sinistrality in the gastropod *Lymnaea peregra* ». *Wilhelm Roux's Archives of Developmental Biology*, 191:69–83.

Gaens, T., Maes, F., Vandermeulen, D., et Suetens, P. (1998). « Non-rigid Multimodal Image Registration Using Mutual Information ». Dans Wells, W., Colchester, A., et Delp, S., éditeurs, *First International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, MICCAI'98*, volume 1496 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 1099–1106, Boston, USA. Springer.

Galaburda, A., Corsiglia, J., Rosen, G., et Sherman, G. (1987). « Planum temporale asymmetry, reappraisal since Geschwind and Levitsky ». *Neuropsychologia*, 25(6):853–868.

Gerig, G., Kübler, O., Kikinis, R., et Jolesz, F. (1992). « Nonlinear Anisotropic Filtering of MRI Data ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 11(2):221–232.

Gerlot-Chiron, P. et Bizais, Y. (1992). « Registration of Multimodality Medical Images Using a Region Overlap Criterion ». *CVGIP: Graphical Models and Image Processing*, 54(5):396–406.

Geschwind, N. et Galaburda, A. (1987). *Cerebral Lateralization*. MIT Press, Cambridge, USA.

Geschwind, N. et Levitsky, W. (1968). « Left-right asymmetry in temporal speech region ». *Science*, 161:186–187.

Good, P. (1994). *Permutation Tests: A Practical Guide to Resampling Methods for Testing Hypotheses*. Springer series in statistics. Springer-Verlag, New York, USA.

Govind, C. (1989). « Asymmetry in lobster claws ». *American Scientist*, 77:468–474.

Graham, J., Emlen, J., et Freeman, D. (1993). « Developmental stability and its applications in ecotoxicology ». *Ecotoxicology*, 2:175–184.

Green, P. (1990a). « Bayesian Reconstructions From Emission Tomography Data Using a Modified EM Algorithm ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 9(1):84–93.

Green, P. (1990b). « On Use of the EM Algorithm for Penalized Estimation ». *Journal of the Royal Statistical Society*, 52(3):443–452.

GUILLEMAUD, R. et BRADY, M. (1997). « Estimating the Bias Field of MR Images ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16(3):238–251.

GUILLEMAUD, R., MARAIS, P., ZISSERMAN, A., MCDONALD, B., et CROW, T. (1995). « A 3-Dimensional Midsagittal Plane For Brain Asymmetry Measurement ». *Schizophrenia Research*, 18(2-3):183–184.

GUIMOND, A., ROCHE, A., AYACHE, N., et MEUNIER, J. (2001). « Multimodal Brain Warping Using the Demons Algorithm and Adaptative Intensity Corrections ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(1).

GUIMOND, J.-P., MEUNIER, J., et THIRION, J.-P. (1998). « Automatic Computation of Average Brain Models ». Dans WELLS, W., COLCHESTER, A., et DELP, S., éditeurs, *First International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, MICCAI'98*, volume 1496 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 631–640, Boston, USA. Springer.

HENNIG, W. (1966). *Phylogenetic Systematics*. University of Illinois Press, Urbana.

HUNT, P. et KRUMLAUF, R. (1992). « Hox codes and positional specification in vertebrate embryonic axes ». *Annual Review of Cell Biology*, 8:227–256.

HYMAN, L. (1940). *The Invertebrates. Protozoa through Ctenophora*. McGraw-Hill, New York.

IACCINO, J. (1993). *Left Brain-Right Brain Differences: Inquiries, Evidence and New Approaches*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, New Jersey.

JAIN, A. (1981). « Image data compression: a review ». *Proceedings of the IEEE*, 69(3):349–389.

JEFFERIES, R. (1986). *The Ancestry of the Vertebrates*. British Museum of Natural History, London.

JEFFERIES, R., BROWN, N., et P.E.J., D. (1996). « The early phylogeny of chordates and echinoderms and the origin of chordate left-right asymmetry and bilateral symmetry ». *Acta Zoologica*, 77(2):101–122.

JEZZARD, P. et BALABAN, R. (1995). « Correction for Geometric Distortion in Echo Planar Images from B_0 Field Variations ». *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(1):65–73.

JUNCK, L., MOEN, J., HUTCHINS, G., BROWN, M., et KUHL, D. (1990). « Correlation Methods for the Centering, Rotation, and Alignment of Functional Brain Images ». *Journal of Nuclear Medicine*, 31:1220–1226.

KAMBER, M., COLLINS, D., SHINGHAL, R., FRANCIS, G., et EVANS, A. (1992). « Model-based 3D segmentation of multiple sclerosis lesions in dual-echo MRI data ». Dans ROBB, R., éditeur, *Visualization in Biomedical Computing, VBC'92*, volume 1808 de *SPIE*, pages 590–600, Chapel Hill, USA.

Kay, S. (1993). *Fundamentals of statistical signal processing, estimation theory*. Prentice Hall, New Jersey, USA.

Kertesz, A., Polk, M., S.E., B., et Howell, J. (1990). « Sex, Handedness and the Morphometry of Cerebral Asymmetries on MRI ». *Brain Research*, 530:40–48.

Kinsbourne, M. (1975). « The ontogeny of cerebral dominance ». Dans Aaronson, D. et Rieber, R., éditeurs, *Developmental psycholinguistics and communication disorders*, New York, USA. New York Academy of Sciences.

Kirkpatrick, M. et Ryan, M. (1991). « The evolution of mating preferences and the paradox of the lek ». *Nature*, 350:33–38.

Kwan, R.-S., Evans, A., et Pike, G. (1996). « An Extensible MRI Simulator for Post-Processing Evaluation ». Dans Höhne, K. et Kikinis, R., éditeurs, *Visualization in Biomedical Computing, VBC'96*, volume 1131 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 135–140, Hamburg, Germany. Springer-Verlag. MRI simulator: http://www.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/.

Kwon, J., McCarley, R., Hirayasu, Y., Anderson, J., Fisher, I., Kikinis, R., Jolesz, F., et Shenton, M. (1999). « Left Planum Temporale Volume Reduction in Schizophrenia ». *Archives of General Psychiatry*, 56(2):142–148.

Laughon, A. et Scott, M. (1984). « Sequence of a Drosophila segmentation gene: protein structure homology with DNA-binding proteins ». *Nature*, 310:25–31.

LeMay, M. (1977). « Asymmetries of the skull and handedness. Phrenology revisited ». *Journal of the Neurological Sciences*, 32(2):243–253.

LeMay, M. et Culebras, A. (1972). « Human brain morphologic differences in the hemisphere demonstrable by carotid arteriography ». *New England Journal of Medicine*, 287:168–170.

Lenneberg, E. (1967). *Biological foundations of language*. John Wiley and Sons, New York, USA.

Levin, M., Johnson, R., Stern, C., Kuehn, M., et Tabin, C. (1995). « A molecular pathway determining left-right asymmetry in chick embryogenesis ». *Cell*, 82:803–814.

Levin, M. et Mercola, M. (1998). « The compulsion of chirality: toward an understanding of left-right asymmetry ». *Genes and development*, 12:763–769.

Levy, J. (1974). « Psychobiological Implications of Bilateral Asymmetry ». Dans Dimond, S. et Beaumont, J., éditeurs, *Hemisphere Function in the Human Brain*, New York, USA. Wiley.

Liang, Z., McFall, J., et Harrington, D. (1994). « Parameter estimation and tissue segmentation from multispectral MR images ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 13:441–449.

LIGGETT, A., HARVEY, I., et MANNING, J. (1993). « Fluctuating asymmetry in *Scatophaga stercoraria* L.: successful males are more symmetrical ». *Animal Behaviour*, 45:41–50.

LIN, C., KIOUSSI, C., O'CONNELL, S., BRIATA, P., SZETO, D., LIU, F., IZPISUA-BELMONTE, J., et ROSENFELD, M. (1999). « Pitx2 regulates lung asymmetry, cardiac positioning and pituitary and tooth morphogenesis ». *Nature*, 401:279–281.

LIU, Y., COLLINS, R., et ROTHFUS, W. (1998). « Automatic Bilateral Symmetry (Midsagittal) Plane Extraction from Pathological 3D Neuroradiological Images ». Dans *SPIE, International Symposium on Medical Imaging*, San-Diego, USA.

LIU, Y., COLLINS, R., et ROTHFUS, W. (2000). « Robust Midsagittal Plane Extraction from Coarse, Pathological 3D Images ». Dans DELP, S., DIGIOIA, A., et JARAMAZ, B., éditeurs, *Third International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, MICCAI'2000*, volume 1935 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 83–94, Pittsburgh, USA. Springer.

MAES, F., COLLIGNON, A., D., V., MARCHAL, G., et SUETENS, P. (1997). « Multimodality Image Registration by Maximization of Mutual Information ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16(2):187–198.

MAES, F., VAN LEEMPUT, K., DELISI, L., VANDERMEULEN, D., et SUETENS, P. (1999). « Quantification of Cerebral Grey and White Matter Asymmetry from MRI ». Dans TAYLOR, C. et COLCHESTER, A., éditeurs, *Second International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, MICCAI'99*, volume 1679 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 348–357, Cambridge, UK. Springer.

MANDELBROT, B. (1983). *The Fractal Geometry of Nature*. W. H. Freeman and Company, New York, NY.

MANNING, J. et OCKENDEN, L. (1994). « Fluctuating asymmetry in race horses ». *Nature*, 370:185–186.

MARAIS, P., GUILLEMAUD, R., SAKUMA, M., ZISSERMAN, A., et BRADY, M. (1996). « Visualising cerebral asymmetry ». Dans HÖHNE, K. et KIKINIS, R., éditeurs, *Visualization in Biomedical Computing VBC'96*, volume 1131 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 411–416, Hamburg, Germany. Springer.

MAYR, E. et ASHLOCK, P. (1991). *Principles of Systematic Zoology*. McGraw-Hill, New York.

MCGINNIS, W., GARBER, R., WIRZ, J., KUROIWA, A., et GEHRING, W. (1984). « A homologous protein-coding sequence in Drosophila homeotic genes and its conservation in other metazoans ». *Cell*, 37:403–408.

MCMANUS, I. (1980). « Handedness in twins: a critical review ». *Neuropsychologia*, 18(3):347–355.

McManus, I. (1985). « Handedness, language dominance and aphasia: a genetic model ». *Psychological Medicine, Monograph Supplement*, 8:1–40.

Meng, X. et Rubin, D. (1993). « Maximum likelihood estimation via the ECM algorithm: A general framework ». *Biometrika*, 80(2):267–278.

Meyer, C., Bland, P., et Pipe, J. (1995). « Retrospective Correction of Intensity Inhomogeneities in MRI ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 14(1):36–41.

Minoshima, S., Berger, K., Lee, K., et Mintun, M. (1992). « An Automated Method for Rotational Correction and Centering of Three-Dimensional Functional Brain Images ». *Journal of Nuclear Medicine*, 33:1579–1585.

Minoshima, S., Frey, K., Koeppe, R., Foster, N., et Kuhl, D. (1995). « A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET ». *Journal of Nuclear Medicine*, 36(7):1238–48.

Møller, A. (1994). « Sexual selection in the barn swallow (*Hirundo rustica*) ». *Evolution*, 48:658–670.

Møller, A. (1998). « Developmental instability of plants and radiation from Chernobyl ». *OIKOS*, 81(3):444–448.

Møller, A. et Swaddle, J. (1997). *Asymmetry, developmental stability and evolution*. Oxford University Press, Oxford.

Narayana, P., Brey, W., Kulkarni, M., et Sievenpiper, C. (1988). « Compensation for surface coil sensitivity variation in magnetic resonance imaging ». *Magnetic Resonance Imaging*, 6(3):271–274.

Nocera, L. et Gee, J. C. (1997). « Robust Partial Volume Tissue Classification of Cerebral MRI Scans ». Dans *SPIE Medical Imaging 1997: Image Processing*, pages 312–322, Newport Beach.

Nottale, L. (1993). *Fractal Space-Time and Microphysics: Towards a Theory of Scale Relativity*. World Scientific, Singapore, New Jersey, London.

Oppenheim, C., Brandel, J., Hauw, J., Deslys, J., et Fontaine, B. (2000). « MRI and the second French case of nvCJD ». *Lancet*, 356:253.

Ourselin, S., Roche, A., Prima, S., et Ayache, N. (2000). « Block Matching: a General Framework to Improve Robustness of Rigid Registration of Medical Images ». Dans Delp, S., DiGioia, A., et Jaramaz, B., éditeurs, *Third International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, MICCAI'2000*, volume 1935 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 557–566, Pittsburgh, USA. Springer.

Ourselin, S., Roche, A., Subsol, G., Pennec, X., et Ayache, N. (2001). « Reconstructing a 3D Structure from Serial Histological Sections ». *Image and Vision Computing*, 19(1-2):25–31. Electronic version: http://www.inria.fr/RRRT/RR-3595.html.

PALMER, A. (1996). « From symmetry to asymmetry: Phylogenetic patterns of asymmetry variation in animals and their evolutionary significance ». Dans *Proceedings of the National Academy of Sciences*, volume 93, pages 14279–14286, Irvine, USA. Electronic version: http://www.biology.ualberta.ca/palmer.hp/pubs/96PNAS/96PNAS.htm.

PENFIELD, W. et RASMUSSEN, T. (1950). *The Cerebral Cortex of Man. A Clinical Study of Localization of Function*. Macmillan, New York, USA.

PENNEC, X., CACHIER, P., et AYACHE, N. (1999). « Understanding the Demons' Algorithm: 3D Non-Rigid Registration by Gradient Descent ». Dans TAYLOR, C. et COLCHESTER, A., éditeurs, *Second International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, MICCAI'99*, volume 1679 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 597–605, Cambridge, UK. Springer. Electronic version: http://www.inria.fr/RRRT/RR-3706.html.

PERONA, P. et MALIK, J. (1990). « Scale-Space And Edge Detection Using Anisotropic Diffusion ». *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 12(7):629–639.

PHAM, D. et PRINCE, J. (1999). « A Generalized EM Algorithm for Robust Segmentation of Magnetic Resonance Images ». Dans *33rd Annual Conference on Information Sciences and Systems , CISS'99*, pages 558–563, Baltimore, USA.

PRIMA, S., AYACHE, N., BARRICK, T., et ROBERTS, N. (2001a). « Maximum Likelihood Estimation of the Bias Field in MR Brain Images: Investigating Different Modelings of the Imaging Process ». Dans *Fourth International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, MICCAI'2001*, Lecture Notes in Computer Science, Utrecht, Netherlands. Springer.

PRIMA, S., OURSELIN, O., et AYACHE, N. (1999). « Computation of the Mid-Sagittal Plane in 3D Medical Images of the Head ». Rapport technique 3841, INRIA. Electronic version: http://www.inria.fr/RRRT/RR-3841.html.

PRIMA, S., OURSELIN, S., et AYACHE, N. (2000). « Computation of the Mid-Sagittal Plane in 3D Images of the Brain ». Dans VERNON, D., éditeur, *Sixth European Conference on Computer Vision, ECCV'2000*, volume 1842-3 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 685–701, Dublin, Ireland. Springer. Electronic version: http://www.inria.fr/RRRT/RR-3841.html.

PRIMA, S., OURSELIN, S., et AYACHE, N. (2001b). « Computation of the Mid-Sagittal Plane in 3D Brain Images ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*. Sous presse.

PRIMA, S., THIRION, J.-P., et SUBSOL, G. (1998a). « Analyse statistique de la dissymétrie dans les images médicales volumiques ». Dans *Reconnaissance des Formes et Intelligence Artificielle, RFIA'98*, pages 175–185, Clermont-Ferrand, France.

Prima, S., Thirion, J.-P., Subsol, G., et Roberts, N. (1998b). « Automatic Analysis of Normal Brain Dissymmetry of Males and Females in MR Images ». Dans Wells, W., Colchester, A., et Delp, S., éditeurs, *First International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, MICCAI'98*, volume 1496 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 770–779, Boston, USA. Springer.

Raczkowski, D., Kalat, J., et Nebes, R. (1974). « Reliability and validity of some handedness questionnaire items ». *Neuropsychologia*, 12:43–48.

Rajapakse, J. et Kruggel, F. (1998). « Segmentation of MR images with intensity inhomogeneities ». *Image and Vision Computing*, 16(3):165–180.

Rasmussen, T. et Milner, B. (1977). « The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions ». *Annals of the New York Academy of Sciences*, 299:355–369.

Rey, D., Delingette, H., Subsol, G., et Ayache, N. (1999a). « Using Continuum Mechanics Operators for Detection and Quantification of Evolving Processes in 3D Medical Images ». Dans *EUROMECH'99*, pages 185–188, Warsaw, Poland. IPPT PAN.

Rey, D., Subsol, G., Delingette, H., et Ayache, N. (1999b). « Automatic Detection and Segmentation of Evolving Processes in 3D Medical Images: Application to Multiple Sclerosis ». Dans *IPMI'99*, Lecture Notes in Computer Science, Visegrád, Hungary. Springer. Electronic version: http://www.inria.fr/RRRT/RR-3559.html. To be published.

Rikken, G. et Raupach, E. (2000). « Enantioselective magnetochiral photochemistry ». *Nature*, 405:932–935.

Roberts, N., Prima, S., Thirion, J.-P., Subsol, G., et Whitehouse, G. (1998). « The application of MRI and a new image analysis technique to measure cerebral white matter in healthy young subjects and its sexual dimorphism ». Dans *4th Annual Meeting of the British Chapter of the ISMRM*, Nottingham, UK.

Roche, A., Malandain, G., Ayache, N., et Prima, S. (1999). « Towards a Better Comprehension of Similarity Measures Used in Medical Image Registration ». Dans Taylor, C. et Colchester, A., éditeurs, *Second International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, MICCAI'99*, volume 1679 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 555–566, Cambridge, UK. Springer. Electronic version: http://www.inria.fr/RRRT/RR-3741.html.

Roche, A., Malandain, G., Pennec, X., et Ayache, N. (1998). « The Correlation Ratio as a New Similarity Measure for Multimodal Image Registration ». Dans Wells, W., Colchester, A., et Delp, S., éditeurs, *First International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, MICCAI'98*, volume 1496 de

Lecture Notes in Computer Science, pages 1115–1124, Boston, USA. Springer. Electronic version: http://www.inria.fr/RRRT/RR-3378.html.

ROUSSEEUW, P. et LEROY, A. (1987). *Robust Regression and Outlier Detection*. Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics.

ROUSSEEUW, P. et VAN DRIESSEN, K. (1999). « Computing LTS Regression for Large Data Sets ». Rapport technique, Statistics Group, University of Antwerp. submitted.

RYAN, A., BLUMBERG, B., RODRIGUEZ-ESTEBAN, C., YONEI-TAMURA, S., TAMURA, K., TSUKUI, T., DE LA PEÑA, J., SABBAGH, W., GREENWALD, J., CHOE, S., NORRIS, D., ROBERTSON, E., EVANS, R., ROSENFELD, M., et IZPISÚA BELMONTE, J. (1998). « Pitx2 determines left-right asymmetry of internal organs in vertebrates ». *Nature*, 394:545–551.

SANTAGO, P. et GAGE, H. (1995). « Statistical Models of Partial Volume Effect ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 4(11):1531–1540.

SAPORTA, G. (1990). *Probabilités, analyse des données et statistique*. Editions Technip, Paris.

SCHROETER, P., VESIN, J., LANGENBERGER, T., et MEULI, R. (1998). « Robust Parameter Estimation of Intensity Distributions for Brain Magnetic Resonance Images ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(2):172–186.

SIJBERS, J., den DEKKER, A., SCHEUNDERS, P., , et VAN DYCK, D. (1998). « Maximum Likelihood estimation of Rician distribution parameters ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(3):357–361.

SIMPSON, G. (1961). *Principles of Animal Taxonomy*. Columbia University Press, New York.

SIVARDIÈRE, J. (1998). « L'évolution de l'idée de symétrie ». *Pour la Science*, pages 54–62. Dossier Hors-Série.

SLED, J. et PIKE, G. (1998). « Magnetic Resonance Imaging - Standing-Wave and RF Penetration Artifacts Caused by Elliptic Geometry: An Electrodynamic Analysis of MRI ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(4):653–662.

SLED, J. et ZIJDENBOS, A. (1998). « A Nonparametric Method for Automatic Correction of Intensity Nonuniformity in MRI Data ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(1):87–97.

SMITH, S. et JENKINSON, M. (1999). « Accurate Robust Symmetry Estimation ». Dans TAYLOR, C. et COLCHESTER, A., éditeurs, *Second International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, MICCAI'99*, volume 1679 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 308–317, Cambridge, UK. Springer.

SNEATH, P. et SOKAL, R. (1973). *Numerical Taxonomy. The principles and practice of numerical classification.* Freeman, San Francisco.

SPERRY, R. (1964). « The great cerebral commissure ». *Scientific American*, 210:42–52.

SPM99 (1999). « http://www.fil.ion.bpmf.ac.uk/spm/ ».

STEINMETZ, H., RADEMACHER, J., HUANG, Y., HEFTER, H., ZILLES, K., THRON, A., et FREUND, H. (1989). « Cerebral asymmetry: MR planimetry of the human planum temporale ». *Journal of Computer Assisted Tomography*, 13:996–1005.

STEINMETZ, H., VOLKMANN, J., JANCKE, L., et FREUND, H. (1991). « Anatomical left-right asymmetry of language-related temporal cortex is different in left- and right-handers ». *Annals of Neurology*, 29(3):315–319.

STYNER, M., BRECHBÜHLER, C., SZÉKELY, G., et GERIG, G. (2000). « Parametric estimate of intensity inhomogeneities applied to MRI ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 19(3):153–165.

SUN, C. (1995). « Symmetry detection using gradient information ». *Pattern Recognition Letters*, 16:987–996.

SUN, C. et SHERRAH, J. (1997). « 3D Symmetry Detection Using The Extended Gaussian Image ». *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 19(2):164–168.

THIRION, J.-P. (1998). « Image matching as a diffusion process: an analogy with Maxwell's demons ». *Medical Image Analysis (MedIA)*, 2(3):243–260.

THIRION, J.-P. et BENAYOUN, S. (2000). « MyoTrack: A 3D Deformation Field Method to Measure Cardiac Motion from Gated SPECT ». Dans DELP, S., DIGIOIA, A., et JARAMAZ, B., éditeurs, *Third International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, MICCAI'2000*, volume 1935 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 697–706, Pittsburgh, USA. Springer.

THIRION, J.-P. et CALMON, G. (1997). « Measuring Lesion Growth from 3D Medical Images ». Dans *Nonrigid and Articulated Motion Workshop (NAM'97)*, Puerto Rico. IEEE. Electronic version : http://www.inria.fr/RRRT/RR-3101.html.

THIRION, J.-P. et CALMON, G. (1999). « Deformation Analysis to Detect and Quantify Active Lesions in Three-Dimensional Medical Image Sequences ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(5).

THIRION, J.-P., PRIMA, S., et SUBSOL, G. (1997). « Statistical Analysis of Dissymmetry in Volumetric Medical Images ». Rapport technique 3178, INRIA. Electronic version: http://www.inria.fr/RRRT/RR-3178.html.

THIRION, J.-P., PRIMA, S., SUBSOL, G., et ROBERTS, N. (1998). « Statistical Analysis of Normal and Abnormal Dissymmetry in Volumetric Medical Images ». Dans VEMURI, B., éditeur, *IEEE Workshop on Biomedical Image Analysis, WBIA'98*, pages 74–83, Santa Barbara, USA.

THIRION, J.-P., PRIMA, S., SUBSOL, G., et ROBERTS, N. (2000). « Statistical Analysis of Normal and Abnormal Dissymmetry in Volumetric Medical Images ». *Medical Image Analysis (MedIA)*, 4(2):111–121. Electronic version: http://www.inria.fr/RRRT/RR-3178.html.

THORNHILL, R. (1992). « Fluctuating asymmetry and the mating system of the Japanese scorpionfly, *Panorpa japonica* ». *Animal Behaviour*, 44:867–879.

THORNHILL, R. et GANGESTAD, S. (1994). « Human fluctuating asymmetry and sexual behavior ». *Psychological Science*, 5:297–302.

VAN LEEMPUT, K., MAES, F., VANDERMEULEN, D., et SUETENS, P. (1999a). « Automated Model-Based Bias Field Correction of MR Images of the Brain ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(10):885–896.

VAN LEEMPUT, K., MAES, F., VANDERMEULEN, D., et SUETENS, P. (1999b). « Automated Model-Based Tissue Classification of MR Images of the Brain ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(10):897–908.

VAN VALEN, L. (1962). « A study of fluctuating asymmetry ». *Evolution*, 16:125–142.

VENOT, A., LEBRUCHEC, J., et ROUCAYROL, J. (1984). « A New Class of Similarity Measures for Robust Image Registration ». *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*, 28(2):176–184.

WADA, J., CLARKE, R., et HAMM, A. (1975). « Cerebral hemispheric asymmetry in humans ». *Archives of Neurology*, 32:239–246.

WADA, J. et RASMUSSEN, T. (1960). « Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of speech dominance ». *Journal of Neurosurgery*, 17:266–282.

WAINRIGHT, P.O.and Hinkle, G., SOGIN, M., et STICKEL, S. (1993). « Monophyletic origin of the Metazoa: an evolutionary link with fungi ». *Science*, 260:340–342.

WATSON, P. et THORNHILL, R. (1994). « Fluctuating asymmetry and sexual selection ». *Trends in Ecology and Evolution*, 9(1):21–25.

WEBB, J., GUIMOND, A., ROBERTS, N., ELDRIDGE, P., CHADWICK, D., MEUNIER, J., et THIRION, J.-P. (1999). « Automatic detection of hippocampal atrophy on magnetic resonance images ». *Magnetic Resonance Imaging*, 17(8):1149–1161.

WELLS III, W., VIOLA, P., ATSUMI, H., NAKAJIMA, S., et KIKINIS, R. (1996a). « Multi-modal volume registration by maximization of mutual information ». Dans *Medical Image Analysis*, volume 1, pages 35–51. Oxford University Press.

WELLS III, W. M., GRIMSON, W. E. L., KIKINIS, R., et JOLESZ, F. A. (1996b). « Adaptive Segmentation of MRI Data ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 15(4):429–442.

West, J. et al. (1997). « Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques ». *Journal of Computer Assisted Tomography*, 21:554–566.

Williams, T., Gluhbegovic, N., et Jew, J. (1997). « Virtual Hospital ». University of Iowa. WEB access: http://www.vh.org/Providers/Textbooks/BrainAnatomy/-BrainAnatomy.html.

Witelson, S. et Kigar, D. (1992). « Sylvian Fissure Morphology and Asymmetry in Men and Women: Bilateral Differences in Relation to Handedness in Men ». *The Journal of Comparative Neurology*, 323:326–340.

Witelson, S., Kigar, D., et Harvey, T. (1999). « The exceptional brain of Albert Einstein ». *Lancet*, 353:2149–2153.

Worth, A., Makris, N., Caviness, V., et Kennedy, D. (1997). « Neuroanatomical segmentation in MRI: technological objectives ». *International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence*, 11(8):1161–1187.

Wu, C. (1983). « On the convergence properties of the EM algorithm ». *Annals of Statistics*, 11(1):95–103.

Zahavi, A. et Zahavi, A. (1997). *The handicap principle: A missing piece of Darwin's puzzle*. Oxford University Press, Oxford.

Zeidler, M., Sellar, R., Collie, D., Knight, R., Stewart, G., Macleod, M., Ironside, J., Cousens, S., Colchester, A., Hadley, D., et Will, R. (2000). « The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease ». *Lancet*, 355:1412–1418.