THÈSE

préparée à

L'INRIA Sophia Antipolis

et présentée à

L'UNIVERSITÉ de NICE - SOPHIA ANTIPOLIS

pour obtenir le grade de

DOCTEUR

Spécialité

Sciences de l'Ingénieur

par

David Rey

Sujet de la thèse :

Détection et quantification automatiques de processus évolutifs dans des images médicales tridimensionnelles : application à la sclérose en plaques

23 octobre 2002 devant un jury composé de :

M.	**M.**	**Barlaud**	Président
M.	**C.**	**Barillot**	Rapporteurs
M.	**D.**	**Vandermeulen**	
MM.	**N.**	**Ayache**	Directeur
	G.	**Malandain**	Co-directeur
MM.	**C.**	**Lebrun-Frénay**	Examinateurs
	J.-P.	**Thirion**	

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement les deux rapporteurs de ma thèse, Christian Barillot et Dirk Vandermeulen, pour le temps qu'ils ont consacré à lire et à commenter mon manuscrit en détail. Je remercie également tous les autres membres de mon jury, Christine Lebrun-Frénay, Michel Barlaud, Jean-Philippe Thirion, ainsi que Nicholas Ayache et Grégoire Malandain.

Mes plus vifs remerciements vont à Nicholas Ayache, mon directeur de thèse, qui m'a accueilli dans son équipe de recherche et qui m'a conseillé et guidé tout au long de ma thèse. Merci à Grégoire Malandain qui a participé activement à mon encadrement ; son soutien, tant scientifique qu'humain a été primordial. Je remercie également Gérard Subsol qui m'a guidé au début de mon travail de thèse.

Hervé Delingette et Xavier Pennec ont toujours été là pour répondre à mes questions ou discuter sur des sujets ou des thèmes de recherche me concernant.

Janet Bertot m'a assisté dans de nombreuses tâches pratiques et a été présente pour faciliter mes travaux scientifiques.

Je remercie également Pierre-Yves Bondiau, Octave Migneco, Yves Chau et Aline Mix pour leur précieux conseils en tant qu'experts médicaux. Leur disponibilité et leur patience ont été remarquables.

Par ailleurs, les collaborations cliniques auxquelles j'ai participé m'ont permis de rencontrer des médecins au contact desquels j'ai pu m'enrichir. Je remercie sincèrement Christine Lebrun-Frénay, Stéphane Chanalet et Caroline Bensa pour leur compréhension, leur patience et leur capacité à nous faire partager leurs connaissances. De même, les diverses rencontres avec des médecins de renommée internationale, tels qu'Alan Colchester ou Anat Achiron, ont toujours été très bénéfiques.

Je suis heureux d'avoir partagé des moments de travail et de détente avec l'ensemble des membres du projet Epidaure que j'ai connus, et plus particulièrement Guillaume Picinbono, Pascal Cachier, Jonathan Stoeckel, Yves Chau, Guillaume Flandin, Eric Bardinet, Emma Lière, Céline Fouard, Isabelle Strobant, Alain Pitiot, et Olivier Clatz.

Je souhaite remercier ici plus que vivement l'ensemble de ma famille, en commençant par ma femme Hélène, qui en plus de sa patience, de son soutien et de sa compréhension, m'a régulièrement aidé dans mes travaux de rédaction en français comme en anglais.

Tout mon entourage, mon frère Matthieu, ma sœur Béatrice, mes parents et mes beaux-parents ont su m'apporter le réconfort et le soutien nécessaire dans les moments de doute les plus sévères ; je les en remercie. Merci à Roselyne d'avoir lu mon mémoire et corrigé les erreurs d'orthographe.

à Juliette,

Plan du mémoire et contributions

Sujet et objectifs de la thèse

Dans la médecine moderne, l'imagerie médicale a pris une place considérable. Elle est aujourd'hui une assistance au diagnostic, et au suivi de patients. Elle permet notamment de suivre l'évolution de certaines structures ou lésions internes au cours du temps, sans avoir recours à des explorations invasives[1]. Les éléments recueillis pour l'examen clinique sont maintenant à la fois très nombreux, et très riches en information. La quantité de données disponibles sur chaque patient devient alors de plus en plus grande, nécessitant soit plus de temps d'analyse, soit une sélection très restrictive des données à utiliser. L'informatique[2], qui permet d'automatiser en partie la tâche de traitement des informations, prend alors toute sa place dans l'univers médical moderne.

Cette thèse s'est attachée à la détection et à la quantification automatique d'évolutions dans des séries temporelles d'images médicales tridimensionnelles. Ceci est un vaste sujet, et nous n'avons pas eu la prétention de le résoudre dans sa totalité. Nous avons choisi un champ d'application dans lequel les évolutions temporelles sont utiles aux cliniciens dans leur démarche diagnostique et de suivi de patients, ainsi que pour les firmes pharmaceutiques qui cherchent à mettre sur le marché de nouveaux traitements : la sclérose en plaques.

Cet avant-propos a pour but de préciser quelque peu les différentes notions qui seront abordées dans cette thèse.

Les images médicales tridimensionnelles

À la différence des images radiographiques qui sont projectives bidimensionnelles, les images tridimensionnelles sont composées de plusieurs coupes d'un même volume réel, que l'on assemble. Les images de scanner X ou les images par résonance magnétique (IRM) sont les exemples les plus connus de ce que nous appelons images 3D. Le projet Epidaure à l'Inria de Sophia Antipolis travaille depuis une dizaine d'années sur le développement d'outils informatiques visant à traiter et à analyser des images 3D en général et plus spécifiquement les images médicales 3D. La composante médicale est importante, car les enjeux, les motivations et les contraintes de la médecine sont très

1. Se dit d'un procédé d'exploration qui risque d'affecter l'organisme exploré.
2. Ce mot vient à l'origine de la compression des termes information et automatique.

particulières, et demandent une très bonne connaissance du problème à traiter, ainsi qu'une étroite collaboration avec les cliniciens. Nous développons des outils génériques que nous adaptons à des problèmes spécifiques.

Le *chapitre 1* du mémoire présente la place de l'imagerie dans la médecine moderne. Dans ce même chapitre, nous présentons aussi les différentes modalités d'imagerie contemporaines, et en particulier l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui est utilisée par les neurologues pour la sclérose en plaques (voir également l'*annexe B* qui expose les principes physiques de cette imagerie). Ceci permet de mieux comprendre l'utilisation de l'IRM pour le diagnostic et le suivi de la sclérose en plaques, ainsi que la nécessité de prétraiter les images avant toute détection et mesure d'évolution.

Les processus évolutifs : application à la sclérose en plaques

Nous sous-entendons ici «évolutifs temporellement», autrement dit, «ce qui change entre deux images d'un même individu». Ce terme est volontairement général, et les méthodes que nous avons développées doivent pouvoir s'adapter le plus possible à des évolutions temporelles de nature différente : anatomiques (déformation d'organes ou de structures anatomiques, ...) ou pathologiques (tumeurs, lésions de sclérose en plaques, ...).

Parmi tous les champs d'application possibles, c'est sur la sclérose en plaques que nous avons concentré nos efforts. Tout d'abord, cette maladie est très répandue en Occident, et particulièrement en France, ce qui en fait un thème majeur de la recherche médicale. De plus, les symptômes peuvent rapidement devenir handicapants pour les patients : la qualité et la rapidité du diagnostic, de la prise en charge et du suivi des malades sont déterminants pour leur bien-être. L'IRM est de plus en plus utilisée par les neurologues afin d'apporter des éléments supplémentaires à leur examen clinique et de les aider à déceler des évolutions temporelles qui sont propres à la pathologie. Devant la pléthore d'informations disponibles, le clinicien est obligé de se contenter d'utiliser partiellement la plupart des données recueillies, et l'informatique prend alors toute sa place dans une assistance au traitement et à l'analyse des données, notamment des images médicales. L'analyse de l'utilisation clinique des IRM par les radiologues et les neurologues dans le cadre de la sclérose en plaques nous ont permis d'adapter nos méthodologies pour le traitement automatique des séries d'IRM de patients atteints par cette maladie.

Le *chapitre 2* ainsi que l'*annexe C* présentent rapidement la sclérose en plaques, ainsi que nos choix méthodologiques dans le cadre de cette pathologie.

La détection et la quantification automatiques

Nos deux principaux objectifs sont, d'une part, de localiser les régions qui sont le siège d'une évolution temporelle dans des séries d'images, et d'autre part, de mesurer objectivement l'évolution locale ou globale détectée. L'automatisation doit être maximale, de façon à assister le plus possible le clinicien dans sa tâche d'analyse et de synthèse des données, mais également de manière à être reproductible. Elle ne doit par ailleurs pas fournir des résultats moins pertinents que ceux des médecins.

Le traitement automatique requiert des prétraitements sur les séries d'IRM de patients atteints de sclérose en plaques. Les *chapitres 3 et 4*, ainsi que l'*annexe E* présentent l'ensemble des prétraitements que nous recommandons pour «préparer» au mieux les images, spatialement, en intensité, et temporellement. Dans la *deuxième partie* nous présentons donc les outils que nous avons utilisés pour préparer les séries d'IRM dans le but de faire une analyse (automatique ou pas) des données. Au-delà de la présentation de ceux-ci, cette partie est une contribution pratique au traitement des séries d'IRM ; un ensemble de prétraitements qui semblent très bien adaptés aux séries d'IRM (Rey et al., 2001b; Rey et al., 2001a) sont proposés. Plus en détail, le *chapitre 3* présente de quelle manière nous avons choisi de normaliser spatialement les images, individuellement, et en série ; le *chapitre 4* expose les méthodes que nous proposons d'utiliser pour normaliser les intensités de chaque image, puis de l'ensemble des images sériées, avec la proposition d'une méthode originale de correction des échelles de niveaux de gris entre deux IRM (Rey et al., 2001a; Rey et al., 2001c; Rey et al., 2001d). L'*annexe E* propose une méthode originale d'interpolation d'images (au sens de l'ajout d'images temporelles synthétiques).

Les *chapitres 5 et 6* présentent deux grandes méthodologies de détection et de quantification automatiques de lésions évolutives de sclérose en plaques. La première méthodologie est une approche temporelle locale, qui repose sur la comparaison de deux images d'une série temporelle par le calcul puis l'analyse d'un champ de vecteurs (voir aussi l'*annexe D*). La deuxième méthodologie est une approche temporelle globale qui porte sur une série complète d'images 3D, et qui se découpe en deux méthodes d'analyse statistique *a posteriori* des intensités ponctuelles : la première à temps discret, la seconde à temps continu.

Plus en détail, dans cette troisième partie, nous présentons trois méthodes originales de détection et de quantification de processus évolutifs dans des séries d'images. La première, présentée au *chapitre 5*, est fondée sur le calcul, puis sur l'analyse, à l'aide d'opérateurs différentiels tels que le jacobien, d'un champ de déplacements apparents entre deux images acquises à deux instants différents (Rey et al. 1998; Rey et al., 1999a; Rey et al., 1999b; Rey et al., 2000; Lebrun-Frénay et al., 2000; Rey et al., 2002). Dans le cadre de ces travaux, il a également été intéressant de se plonger sur la symétrisation des algorithmes de recalage non-rigide, dont nous présentons rapidement une version en *annexe D* (Cachier et Rey, 2000).

Les deux autres méthodes, présentées au *chapitre 6*, reposent sur la recherche, par l'intermédiaire d'outils statistiques, de points de la série d'images en lesquelles l'intensité évolue à cause d'un processus pathologique (Rey et al., 2001b; Rey et al., 2001a). La première méthode consiste à rechercher les évolutions pathologiques dans une série d'IRM, à des instants discrets préalablement fixés, grâce à un modèle moyen d'évolution de l'intensité dans une lésion. La deuxième méthode utilise un modèle de l'intensité qui inclut un paramètre temporel, et l'analyse est menée à temps continu. Notons que ces derniers travaux ont donné lieu au dépôt de deux brevets industriels (Rey et al., 2001c; Rey et al., 2001d).

Résultats

La dernière partie du mémoire expose les résultats obtenus avec nos différentes méthodes dans le but de montrer leur faisabilité, mais également de les valider, en collaboration avec le CHU Pasteur de Nice (Rey et al., 2000; Lebrun-Frénay et al., 2000; Delingette et al., 2001).

Le *chapitre 7* de la quatrième partie montre les résultats issus de nos méthodes sur des séquences IRM de patients atteints de sclérose en plaques. Le *chapitre 8* présente nos premiers travaux de validation en ce qui concerne notre méthode temporelle locale, fondée sur l'analyse d'un champ de vecteurs. Enfin, un dernier chapitre de conclusion et de perspectives clôt le mémoire.

Résumé des principales contributions

- Proposition d'un ensemble de prétraitements adaptés au traitement de série temporelle d'IRM de patients atteints de sclérose en plaques ;
  - *chapitres 3 et 4* ainsi que l'*annexe E* ;
- une méthode originale de correction de l'échelle de niveaux de gris entre deux IRM ;
  - *chapitre 4* ;
  - Rey et al., 2001a; Rey et al., 2001c; Rey et al., 2001d ;
- une méthode d'interpolation d'images, au sens ajout d'images intermédiaires ;
  - *chapitre E* ;
- une méthode de recalage non rigide symétrique ;
  - *chapitre D* ;
  - Cachier et Rey, 2000 ;
- une méthode de détection et de quantification des lésions évolutives, approche temporelle locale, utilisant le calcul et l'analyse d'un champ de déplacements apparents entre deux images ;
  - *chapitre 5* ;
  - Rey et al. 1998; Rey et al., 1999a; Rey et al., 1999b; Rey et al., 2000; Lebrun-Frénay et al., 2000; Rey et al., 2002 ;
- une méthode de détection et de quantification des lésions évolutives, approche temporelle globale, reposant sur une analyse statistique quantitative à temps discret ;
  - *chapitres 6 et 7* ;
  - Rey et al., 2001b; Rey et al., 2001c ;
- une méthode de détection et de quantification des lésions évolutives, approche temporelle globale, reposant sur une analyse statistique quantitative à temps continu ;
  - *chapitre 6 et 7* ;
  - Rey et al., 2001a; Rey et al., 2001d.

Publications

CACHIER, P. et REY, D. (2000). « Symmetrization of the Non-rigid Registration Problem Using Inversion-Invariant Energies: Application to Multiple Sclerosis ». Dans DELP, S. L., DIGIOIA, A. M., et JARAMAZ, B., éditeurs, *Third International Conference on Medical Image Computing And Computer-Assisted Intervention (MICCAI'00)*, volume 1935 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 472–481, Pittsburgh, Pennsylvania (USA).

CHAU, Y., REY, D., MALANDAIN, G., RAFFAELLI, C., et PADOVANI, B. (2001). « Extraction automatique des structures arborescentes pulmonaires, semi-automatique des segments pulmonaires à partir de TDM thoraciques normales. ». Dans *Journées Françaises de Radiologie, JFR'2001*, Paris, FRANCE.

DELINGETTE, H., BARDINET, E., REY, D., LEMARECHAL, J.-D., MONTAGNAT, J., OURSELIN, S., ROCHE, A., DORMONT, D., YELNIK, J., et AYACHE, N. (2001). « YAV++: a Software Platform for Medical Image Processing and Visualization ». Dans *Workshop on Interactive Medical Image Visualization and Analysis satellite symposia of MICCAI, IMIVA'01*, Utrecht, The Netherlands.

LEBRUN-FRÉNAY, C., REY, D., MALANDAIN, G., CHANALET, S., AYACHE, N., et CHATEL, M. (2000). « Detection and Quantification of MS lesions MRI variations by mathematical differential operators. ». Dans *16th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*, volume 156 de *Revue Neurologique (Supplement)*, Toulouse, France. Supplement 3.

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., LEBRUN-FRÉNAY, C., MALANDAIN, G., CHANALET, S., AYACHE, N., et CHATEL, M. (2000). « A New Method to Detect and Quantify Evolving MS Lesions by Mathematical Operators. ». Dans *American Academy of Neurology, 52nd Annual Meeting*, volume 54 de *Neurology (Supplement)*, page 123, San Diego, USA (Californy). Supplement 3.

REY, D., STOECKEL, J., MALANDAIN, G., et AYACHE, N. (2001a). « A Spatio-temporal Model-based Statistical Approach to Detect Evolving Multiple Sclerosis Lesions ». Dans *IEEE Workshop on Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis, MMBIA'01*, pages 105–112, Kauia, Hawai, USA.

REY, D., STOECKEL, J., MALANDAIN, G., et AYACHE, N. (2001b). « Using SPM to Detect Evolving MS Lesions. ». Dans NIESSEN, W. et VIERGEVER, M., éditeurs, *Fourth International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI'01)*, volume 2208 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 1232–1234, Utrecht, The Netherlands.

REY, D., STOECKEL, J., MALANDAIN, G., et AYACHE, N. (2001b). « Dispositif et méthode de traitement d'image pour détection de lésions évolutives ». Brevet fran cais déposé sous le numéro 01 13192.

REY, D., STOECKEL, J., MALANDAIN, G., et AYACHE, N. (2001c). « Dispositif et méthode de traitement d'image pour détection de lésions évolutives ». Brevet fran cais déposé sous le numéro 01 15780. Ajout de la méthode à temps continu au brevet 01 13192.

REY, D., SUBSOL, G., DELINGETTE, H., et AYACHE, N. (1998). « Automatic detection and segmentation of evolving processes in 3D medical images: application to multiple sclerosis ». Rapport de recherche 3559, INRIA. Electronic version: http://www.inria.fr/RRRT/RR-3559.html.

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 KUBA, A., SÁMAL, M., et TODD-POKROPEK, A., éditeurs, *16th International Conference on Information Processing in Medical Imaging (IPMI'99)*, volume 1613 de *Lecture*

Notes in Computer Science, pages 154–167, Visegrád, Hungary. Springer. Electronic version: http://link.springer.de/link/service/series/0558/bibs/1613/16130154.htm.

Rey, D., Subsol, G., Delingette, H., et Ayache, N. (2002). « Automatic Detection and Segmentation of Evolving Processes in 3D Medical Images: Application to Multiple Sclerosis. ». *Medical Image Analysis*, 6(2):163–179.

Table des matières

Première partie

Présentation du problème

Introduction de la première partie

Depuis deux siècles, le rapide développement de toutes les sciences et techniques a permis à la médecine de connaître un essor extraordinaire. Le clinicien a aujourd'hui à sa disposition, pour l'assister dans sa tâche, une pléthore de données, notamment les images médicales. Cette kyrielle d'informations constitue une mine d'or pour le diagnostic, le suivi de patients ... En contrepartie, il est difficile d'exploiter au mieux la très grande quantité de données disponibles, car cela constitue une tâche laborieuse pour le médecin. C'est à ce niveau là qu'intervient l'outil informatique dont le rôle consiste à traiter et à analyser automatiquement l'information.

Le premier chapitre a pour objectif de bien faire comprendre que la médecine utilise les différentes sciences modernes, parmi lesquelles l'imagerie médicale et l'informatique qui ont aujourd'hui entièrement leur place pour le diagnostic et le suivi des patients. Au cours de cette thèse, nous avons utilisé et développé des méthodes et des outils informatiques afin d'aider le médecin dans le cadre du traitement et de l'analyse des images médicales, et plus particulièrement des IRM. Ce premier chapitre est complété par l'annexe A qui rappelle les principales étapes qui jalonnent l'histoire de la médecine depuis l'Antiquité. Grâce à Hippocrate, la médecine est passée d'un art divinatoire non maîtrisé à une science où le diagnostic est fondé sur l'observation objective de phénomènes.

Nous nous sommes penchés sur le domaine d'application que constitue la sclérose en plaques. Pour établir un diagnostic dans le cadre de cette pathologie, il est généralement nécessaire d'avoir une série d'IRM, car la dynamique de la maladie est très particulière.

Dans le deuxième chapitre, nous voulons tout d'abord présenter la sclérose en plaques, car cette maladie évolutive, aux processus complexes, n'est pas encore entièrement maîtrisée par les médecins. Nous voulons ensuite montrer quelles sont les démarches médicales actuelles concernant le diagnostic, le suivi des patients, mais aussi la recherche et plus particulièrement le développement de nouveaux traitements. Enfin, nous montrons quelle est la place de l'imagerie médicale (l'IRM dans ce cas) dans ces trois derniers points, et en quoi le traitement informatique des séries d'images temporelles de patients est une aide aux cliniciens et aux firmes pharmaceutiques. Les principales contributions de cette thèse sont exposées à la fin du chapitre.

Chapitre 1

Le traitement automatique des images au service de la médecine

Le développement récent, au cours des deux derniers siècles de l'ensemble des sciences et techniques (biologie, chimie, physique, robotique, imagerie, etc.) a servi la médecine dans son essor rapide et significatif. L'imagerie médicale, et notamment l'imagerie par résonance magnétique (IRM), a pris toute sa place pour assister les cliniciens depuis une dizaine d'années. L'informatique est aussi devenu un outil précieux, permettant de traiter de grandes quantités de données (et particulièrement les images) objectivement et automatiquement.

1.1 La médecine : d'un art à une science

La médecine ancienne était perçue et exercée sous forme d'un art divinatoire. Les prémices de la médecine moderne apparurent en Grèce avec les Asclépiades. Ces prêtres-médecins, descendants du demi-dieu Asclépios (appelé Esculape chez les Romains), dont l'un des sanctuaires était Epidaure, furent un trait d'union entre la médecine divine et la médecine humaine. Hippocrate (Ayache, 1992) établit les fondements de la médecine moderne, tant dans d'un point de vue intellectuel qu'éthique. Bien que les avancées de la médecine continuèrent progressivement en Orient, l'Occident, et en particulier l'Europe sombra dans une longue période d'obscurantisme au Moyen-Âge dont elle ne sortit qu'à la Renaissance. Mais c'est seulement depuis deux siècles, avec l'avènement de toutes les autres sciences et techniques, que la médecine a connu un véritable essor, permettant de mieux diagnostiquer les individus, mais aussi de mieux les soigner. L'annexe A expose l'histoire de la médecine et du diagnostic plus en détails : il est important de bien comprendre quels sont les fondements de la médecine contemporaine, afin de mieux cerner les démarches intellectuelles et expérimentales qui jalonnent la pratique médicale moderne.

La découverte de la radiographie a été l'un des tournants de l'histoire de la médecine. Les techniques d'imagerie en général (scanner, scintigraphie, imagerie par résonance magnétique ou IRM, etc.) se sont toutes développées dans l'intérêt de voir l'intérieur du corps humain sans être obligé de recourir à la chirurgie (voir figure 1.1).

Depuis une quinzaine d'années, l'utilisation routinière des images médicales s'est démocratisée. Dans beaucoup de cas, les médecins ont recours à l'imagerie pour établir ou affiner leur diagnostic, mais aussi pour suivre l'effet de leur traitement, voire pour mieux les administrer (en radiothérapie par exemple). La quantité de données disponibles pour un médecin sur chaque patient devient de plus en plus grande, et l'informatique prend à son tour de plus en plus de place dans le monde médical, notamment en ce qui concerne le traitement et l'analyse des images.

Nous allons maintenant nous intéresser de plus près aux différentes techniques d'imagerie médicale, et en particulier l'IRM que nous avons beaucoup utilisée dans le cadre de nos travaux sur la sclérose en plaques.

1.2 L'imagerie médicale

Depuis l'avènement de la radiologie, l'imagerie médicale n'a cessé d'apporter son aide au médecin dans l'élaboration d'un diagnostic. L'imagerie médicale s'est encore affirmée durant les quinze dernières années. La psychiatrie elle-même a vu le scanner X ou l'IRM révéler des tumeurs où les médecins diagnostiquaient de la démence.

1.2.1 L'imagerie médicale contemporaine

L'imagerie médicale est aujourd'hui très diversifiée, et l'absorption des rayons X par les tissus est loin d'être la seule mesure qui permette de réaliser des «photographies» de l'intérieur du corps

(a) (b)

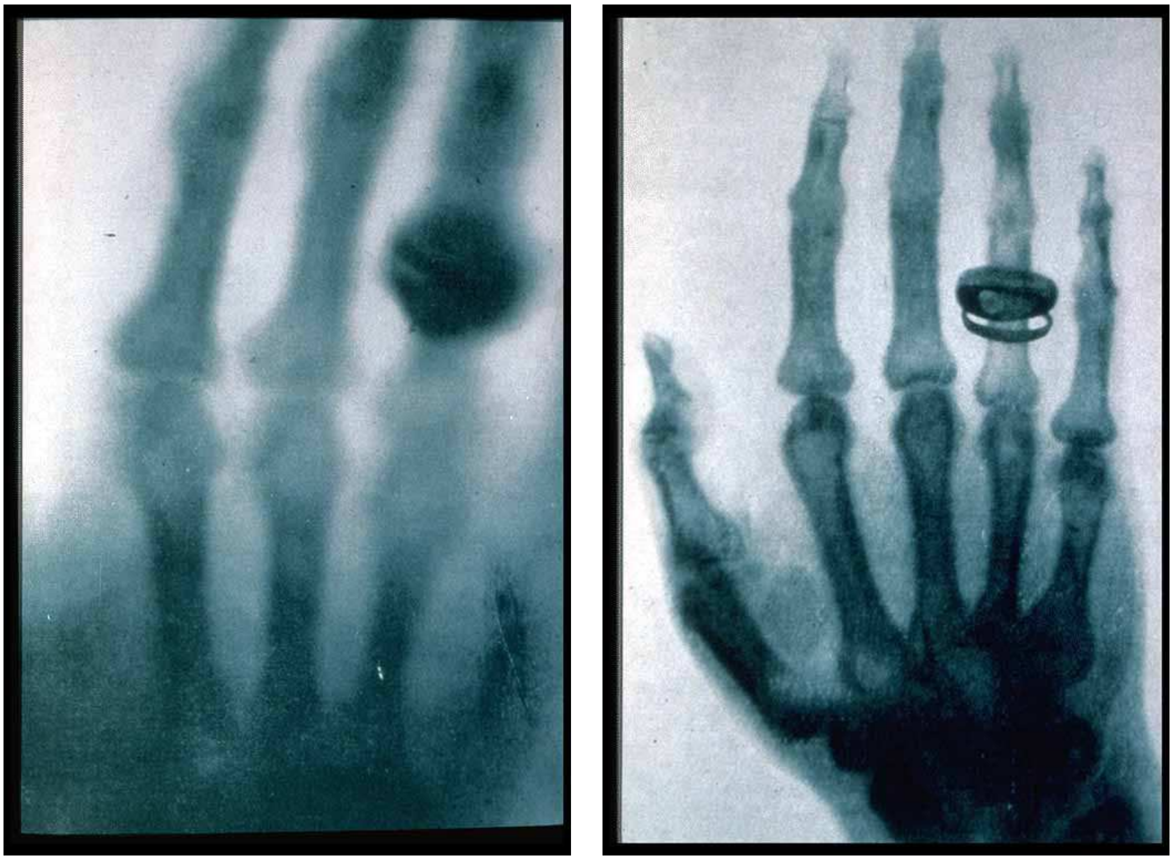


Fig. 1.1 – *Premières images obtenues par radiographie aux rayons X. (a) L'image de la main de la femme de Wilhelm Conrad Röntgen obtenue le 22 décembre 1895. (b) Image de meilleure qualité de la main de Albert von Kolliker, présentée à la conclusion de la présentation et de la démonstration de Wilhelm Conrad Röntgen à la «Wurzburg Physical-Medical Society» le 23 janvier 1896.*

humain. L'échographie mesure, à la manière d'un sonar, la réflexion des ondes ultrasonores sur les tissus. Les noyaux atomiques réagissent différemment lorsqu'ils subissent une excitation par fort champ magnétique : c'est le principe de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (imagerie RMN ou plus simplement IRM). On peut aussi parler des imageries PET (Positron Emission Tomography, en français Tomographie par Émission de Positons) et SPECT (Single-Photon Computed Tomography, ou Tomographie par Émission MonoPhotonique) qui mesurent la quantité de radiations émises par un traceur radioactif introduit dans le corps (par injection), et qui va se concentrer sur des tissus particuliers.

Une évolution notoire a consisté à passer d'une imagerie projective (en ombre chinoise si on préfère) et analogique, avec la radiologie découverte et mise au point par Wilhelm Conrad Röntgen, à une imagerie volumique et numérique, où un empilement de coupes spatialement superposées forment une image tridimensionnelle (voir figure 1.2).

C'est essentiellement grâce à l'informatique que cette «nouvelle» imagerie a pu voir le jour. Que

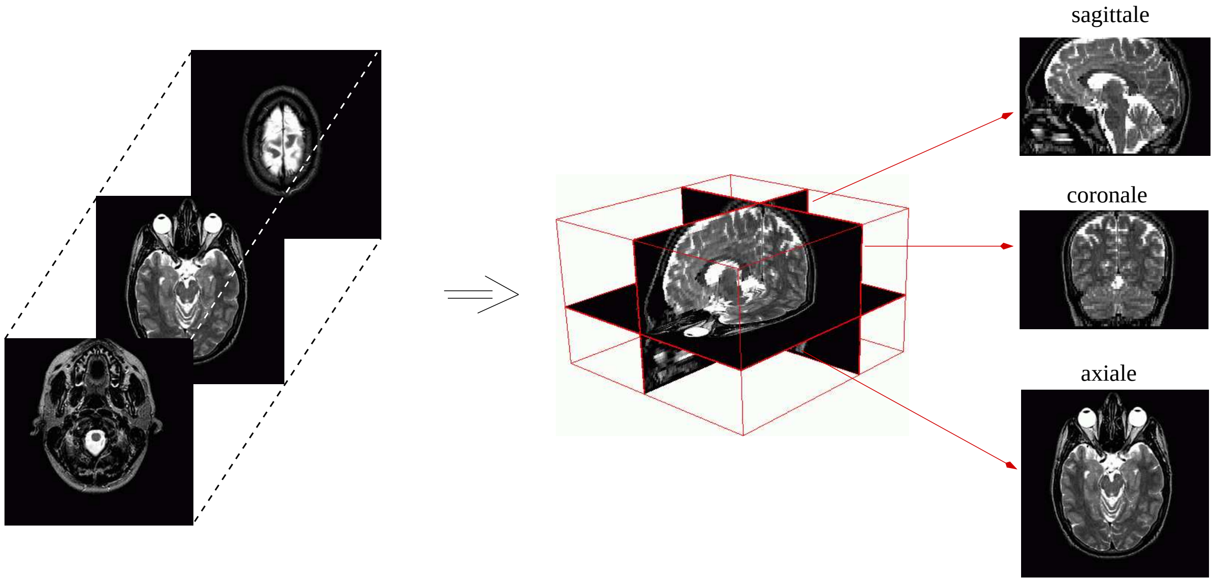


FIG. 1.2 – *Les nouvelles techniques d'imagerie permettent d'acquérir des coupes de données formant une image tridimensionnelle. Ici, un exemple avec une IRM de tête d'un sujet sain, avec de gauche à droite : un empilement de coupes est acquis ; on peut l'assembler pour former une image 3D ; cette image 3D peut être visualisée sous des plans de coupe différents de celui de l'acquisition (dans ce cas, acquisition axiale, et on peut visualiser les coupes sagittale et coronale).*

ce soit pour la gestion automatique des processus d'acquisitions, pour la reconstruction des images (généralement, cela nécessite une énorme quantité de calculs), pour le stockage des images, etc., les ordinateurs ont été une assistance précieuse à l'instrumentation physique de haute technologie.

Nous allons maintenant voir un peu plus en détail quelles sont les différentes possibilités pour imager l'intérieur du corps, et établir succinctement une comparaison des diverses méthodes. Elles ne permettent pas toutes de «photographier» la même chose (un peu comme un caméscope et une caméra infra-rouge qui ne permettent pas de filmer la même chose) comme le récapitule très succinctement le tableau 1.1. Par ailleurs, les différents procédés d'imagerie sont assez différents, par la qualité des images (résolution, rapport signal sur bruit,...), par le temps nécessaire à obtenir une image, par le caractère invasif (gênant pour le patient), et par l'encombrement physique et le coût des appareillages nécessaires. Le tableau 1.2 montre quelques unes des principales caractéristiques techniques pour chacune des modalités actuelles.

- **radiologie conventionnelle.** La technique consiste à projeter sur un film radio-sensible des rayons X en interposant la partie du corps que l'on veut étudier. Les rayons X ne sont pas absorbés de la même façon par les différents tissus, et si certains sont radio opaques (ils absorbent presque tous les rayons X, comme les os par exemple), d'autres sont franchement «transparents» (ils laissent passer quasiment tous les rayons X jusqu'au film, comme la peau par exemple). L'image obtenue correspond donc à une ombre chinoise d'un objet plus ou moins transparent suivant sa composition. Si les os et les tissus mous se différencient très bien en radiologie conventionnelle, le contraste n'est pas formidable entre les différents tissus mous, pour lesquels les coefficients d'absorption aux rayons X sont relativement proches. La radiologie conventionnelle est notamment utilisée dans le cadre des pathologies du squelette, du thorax, du tube digestif, ... D'autre part, avec une méthode d'imagerie assez différente, l'examen des pathologies de la glande mammaire (par mammographie) sont possibles.

– **tomodensitométrie ou scanner X.** Vers la fin des années 1960, un neurologue américain, le Dr Oldendorf cherchait à obtenir une image directe du cerveau grâce aux rayons X. Il démontra qu'à partir de plusieurs projections de rayons X, il était possible de déterminer la position spatiale (en 3D) d'objets (a fortiori de structures anatomiques) de densité différente. Les difficultés technologiques et industrielles rencontrées ne lui permirent pas d'aboutir. À la même époque, en Angleterre, Ambrose (un neuroradiologiste) et Hounsfield (un physicien) associent leurs connaissances et leurs talents pour réaliser le premier scanner.

  Le principe du scanner X tient en deux temps : analyse multi-angulaire, puis reconstruction mathématique. En des termes très simplistes, on peut considérer qu'un imageur de type radiologie conventionnelle tourne autour du patient, de manière à acquérir des images sous plusieurs angles qui permettent par synthèse en 3D de l'information de retrouver le coefficient d'absorption aux rayons X pour chaque voxel (qui vient de «volume element», dérivé de pixel, le «picture element») de l'image 3D.

  Le scanner, bien que sérieusement concurrencé par l'imagerie par résonance magnétique (IRM), dont on parle plus loin, est une aide précieuse dans les indications neurologiques suivantes : syndrome tumoral localisé à la convexité, traumatologie aiguë, suspicion de méningiomes ou de tumeurs calcifiées, lésions vasculaires, lésions maxillo-faciales. Par ailleurs, pour le corps entier, le scanner est utilisé dans le cas de : pathologie non-tumorale du squelette, pathologie pulmonaire, pathologie médiastale (sauf thymus), tumeurs ou abcès ou kystes du foie, pathologie pancréatique, pathologie surrénalienne, recherche de ganglion lymphomateux ou métastatiques, et enfin pour la dosimétrie en radiothérapie.

– **scintigraphie et gammagraphie.** Cette imagerie est certainement la plus invasive de toutes, en ce sens qu'elle nécessite l'injection d'un traceur radioactif dans le sang. Dans ce cas, les imageurs ont pour rôle de compter les particules radioactives émises. Cette imagerie peut être 2D ou 3D, de la même manière que la radiologie et le scanner X (soit purement projective, soit projective selon plusieurs angles, puis reconstruite en 3D). Plusieurs traceurs radioactifs peuvent être utilisés, notamment parce que leurs caractéristiques chimiques (fixation sur certaines molécules par exemple) diffèrent, permettant ainsi d'acquérir des images adaptées aux différents cas pratiques.

  Les applications médicales de ce type de technique d'imagerie sont les suivantes pour le cerveau : tumeurs, débit sanguin, troubles du transit du liquide céphalo-rachidien : pour le squelette : métastases, infections, certaines tumeurs ; pour la thyroïde : nodules et hyperplasies ; pour le foie et la rate : tumeurs, hématomes ; pour les reins : fonction rénale.

– **échographie.** Cette technique semble pour l'instant la plus pratique, tant du point de vue du corps médical (faible coût, faible encombrement, maniable, ...) que pour le patient (indolore, sans dangers connus, très répandue, ...). Les ondes ultrasonores ont une fréquence élevée, de 3 à 10MHz en échographie médicale. Elles se propagent bien dans les liquides ou dans les semi-solides (notamment les parenchymes). Le principe est le même que pour un sonar de sous-marin : un ultrason est émis, et on mesure le temps que met l'écho à revenir à la source ; ceci permet de calculer la distance à l'obstacle lorsqu'on connaît la vitesse de déplacement des ondes sonores dans le milieu observé (l'eau, les tissus organiques divers, ...).

Par ailleurs, l'imagerie ultrasonore utilise l'effet Doppler afin de permettre la visualisation des parties en mouvement (notamment le flux sanguin) par des couleurs. Lorsqu'un objet en mouvemement émet un son (par exemple un train qui siffle), celui-ci devient plus aigu au fur et à mesure qu'il s'approche (en raccourcissant artificiellement la longueur d'onde du signal sonore), et de plus en plus grave au fur et à mesure qu'il s'éloigne (en allongeant artificiellement la longueur d'onde du signal sonore) : ce phénomène est connu sous le nom d'effet Doppler.

Enfin, il est important de noter que récemment, l'apparition de sondes rotatives ou à balayage permet d'obtenir des échographies en trois dimensions. L'échographie 3D présente alors tous les avantages de l'échographie planaire, tout en fournissant des images de plus en plus exploitables par les médecins, qualitativement (images plus explicites) et quantitativement (le champ des applications possibles s'élargit).

L'échographie fournit des images très utiles du foie, de la rate, des reins, de la thyroïde, de la prostate et des organes génitaux. Le tube digestif, les poumons ou l'os ne peuvent pas être imagés correctement (à cause des propriétés de propagation ou de réflexion des ondes ultrasonores dans ces milieux). Enfin, l'échographie est une technique idéale pour suivre l'évolution de l'embryon et du fœtus dans le ventre de sa mère. Par ce biais, il est possible de détecter un certains nombres d'anomalies in-utero.

– **IRM.** Si l'échographie s'est surtout développée parce qu'elle est pratique et peu coûteuse, l'imagerie par résonance magnétique a, elle, connu un essor prodigieux ces dernières années grâce à la qualité et à la diversité des images qu'elle offre aux praticiens.

  Cette technique fut tout d'abord utilisée pour des applications en chimie, permettant de fournir des renseignements inégalables sur la structure des molécules, des liaisons chimiques ou encore le taux de réaction des substances examinées. Ces renseignements, associés à un processus de reconstruction spatiale, ont permis d'aboutir en 1977 aux premières images du thorax humain ; malgré les prévisions pessimistes de la plus grande partie de la communauté de la chimie physique, Damadian entreprenait la réalisation d'un aimant supraconducteur qui allait être indispensable pour obtenir ces premières images du corps humain. Mansfield mit ensuite au point en Angleterre un intéressant procédé d'excitation sélective.

  De nos jours, l'IRM fournit des résultats remarquables. Le contraste des tissus est extrêmement bon, et les multiples paramètres permettent souvent de caractériser les tissus examinés. Le champ des applications est immense, et l'IRM est souvent un examen déterminant dans un diagnostic parfois difficile. Le problème majeur de cette imagerie reste le temps d'acquisition des images qui est toujours de l'ordre de quelques minutes. L'acquisition d'images de parties du corps mobiles (poumons, cœur, thorax, abdomen, ...) est souvent limitée, et il faut, dans ce cas, faire un compromis entre la vitesse d'acquisition et la qualité des images.

Il est important de noter que l'IRM est encore un procédé d'imagerie très jeune, qui continue d'être étudié et amélioré, dans des domaines d'applications variés (des travaux médicaux récents ont même utilisé l'IRM pour mieux connaître le fonctionnement anatomique des organes génitaux masculin et féminin (Schultz et al., 1999)). Notamment, l'IRM devient un outil privilégié dans le domaine de l'étude du cerveau, pour lequel l'émergence des techniques d'IRM fonctionnelle offre la possibilité de «cartographier» l'activité du cerveau. On peut parler également de l'IRM de diffusion qui utilise le mouvement fluide dans les tissus (à un niveau microscopique). Cette technique permet notamment de connaître rapidement les zones ischémiées (mal irriguées par le sang) à la suite d'un accident vasculaire cérébral (AVC), d'étudier l'organisation des fibres nerveuses dans le cerveau, de fournir une aide au diagnostic dans le cadre de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, ...

Limitations de l'imagerie médicale en clinique. Tout d'abord, il est important de relativiser l'impact des images médicales. Comme on vient de le voir, elles sont une aide précieuse et souvent indispensable. Cependant, elles ne remplacent en aucun cas le médecin. De plus, il faut garder à l'esprit que si, dans la plupart des cas, elles permettent de voir l'«invisible», les problèmes liés à la résolution (spatiale ou temporelle), aux distorsions géométriques, etc. perturbent ou voilent la réalité, et il n'est pas toujours possible de tirer l'information nécessaire à partir des images. Le recours systématique à l'imagerie ne permet pas de remplacer le diagnostic du médecin, et on peut aller jusqu'à rappeler qu'un bon diagnostic médical peut être fait sans images à l'appui. Tout l'intérêt des images médicales réside dans leur interprétation, réalisée par le médecin.

Par ailleurs, le coût de l'imagerie médicale est énorme. Tout d'abord, si ce n'est pour l'échographie, les équipements nécessaires sont onéreux. Leur installation et leur maintenance le sont également. De plus, une bonne formation des médecins, et des techniciens qui les utilisent est nécessaire.

Enfin, il est important de remarquer que la plupart des procédés d'imagerie sont sans risques majeurs pour les patients, qui, même s'ils sont exposés à de la radioactivité (soit par bombardement de rayons X, soit par injection d'un traceur radioactif), ne le sont pas de manière permanente, et en tout cas toujours de façon équilibrée par rapport aux risques dus à leur pathologie. Les personnels hospitaliers pour leur part peuvent être exposés durablement à la radioactivité (radiographie, scanner X) ou à de forts champs magnétiques (IRM) dont les conséquences à long terme sont mal connues. Ces risques sont généralement diminués grâce à des mesures d'hygiène et de sécurité adaptées.

	Imagerie morphologique			Imagerie fonctionnelle	
	Morphométrie/ Anatomie	Différenciation tissulaire	Angiographie	Perfusion (quantité de sang qui arrive aux tissus)	Métabolisme
Échographie numérisée	bon	bon	avec agent de contraste	impossible	impossible
Radiologie numérisée	bon (projection en 2D)	faible	excellent (projection en 2D)	non	non
Tomodensitométrie X (ou scanner X)	excellent	faible	oui	non	non
Scintigraphie / tomographie par émission monophotonique (SPECT)	faible	non	faible	bon	bon
Tomographie à émission de positons (TEP ou PET)	faible	non	non	excellent	oui
Imagerie par résonance magnétique (IRM)	très bon	excellent	avec/sans agent de contraste	oui (IRM de diffusion)	oui (IRM fonctionnelle)

TAB. 1.1 – *Les différentes modalités n'ont pas le même rôle en médecine, en ce sens qu'elles ne «photographient» pas la même chose.*

1.2.2 L'imagerie par résonance magnétique

Les principes de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (imagerie MRN ou plus simplement IRM -où le terme «nucléaire» a disparu pour ôter la connotation négative-) sont certainement les plus complexes parmi tous les procédés d'imagerie médicale existants actuellement. En tout cas, il paraissait très improbable d'obtenir des images de l'intérieur du corps humain par l'intermédiaire d'un champ magnétique, comme en témoigne la lettre d'un «expert» du CNRS qui affirmait en 1972 l'impossibilité de ce type d'imagerie ; de savants professeurs de la communauté de la chimie physique juraient que la RMN parviendrait tout juste à montrer les pépins d'un grain de raisin. C'est grâce aux avancées technologiques de ces dernières décennies, et notamment au développement des supra conducteurs, que cette imagerie a connu un tel succès et qu'elle a révolutionné la médecine moderne (et en particulier le diagnostic).

Historiquement, Bloch et Purcell découvrirent la résonance magnétique nucléaire qui fut utilisée en chimie organique pour donner des renseignements sur la structure des molécules. Il restait alors un problème majeur, particulièrement difficile : coder le signal dans l'espace pour reconstruire une

	Contenu physique du pixel/ Source de contraste	Signal sur bruit/ Sensibilité	Résolution spatiale (mm)	Résolution temporelle image	2D/3D
Échographie numérisée	Intensité de la réflexion	20 : 1	$1-3$	$\approx 1/20s$	2D/3D
Radiologie numérisée	Atténuation des rayons X	$> 100 : 1$	< 1	$< 1s$	2D orthogonale
Tomodensitométrie X (ou scanner X)	Coefficient d'atténuation linéique	$50 - 100 : 1$	< 1	< 1 (hélicoïdal) à $10s$	3D
Scintigraphie et monographie (SPECT)	Comptage radioactif	10 : 1	≈ 10	Quelques minutes	2D/3D
Tomographie à émission de positons (TEP ou PET)	Comptage radioactif	10 : 1	$\approx 5 - 10$	Quelques minutes	3D
Imagerie par résonance magnétique (IRM)	Moment magnétique	$20 - 50 : 1$	< 1	< 1 (échoplanaire) à qq mn	3D

TAB. 1.2 – *Les caractéristiques principales des imageurs actuels.*

image. Dès 1950, Gabillard faillit trouver une solution, mais c'est Damadian, en 1971, qui proposa le premier une solution fonctionnelle, mais peu efficace. Par la suite, Lauterbur ou encore Mansfield apportèrent leur pierre à l'édifice, pour finalement aboutir en 1980 aux premiers résultats cliniques en imagerie du crâne (Hawkes). De nos jours, l'IRM fait toujours l'objet de nombreuses recherches qui contribuent à une exploitation de plus en plus complète et diversifiée de la résonance magnétique nucléaire.

L'annexe B expose en détail les différents principes physico-chimiques et mathématiques qui permettent d'obtenir des images grâce à la résonance magnétique nucléaire.

L'IRM se caractérise surtout par une très grande différenciation des différents tissus du corps humain, y compris au niveau du cerveau. Aucune autre modalité d'imagerie ne permet de retrouver autant de détails anatomiques au niveau cérébral que l'IRM. C'est pourquoi c'est l'imagerie privilégiée pour le domaine cérébral, et plus particulièrement pour des maladies comme la sclérose en plaques à laquelle nous nous intéresserons dans ce manuscrit.

Il est intéressant de noter ici que les IRM ne sont que des images de la réalité, et contiennent des imperfections qui les rendent parfois difficiles à exploiter, surtout de manière automatique par le biais de programmes informatiques. Nous présentons maintenant ces principaux artefacts ainsi que les solutions proposées pour diminuer certains d'entre eux.

1.2.2.1 Problèmes liés au matériel

RF Quadrature. Cet artefact est causé par une déficience du circuit électronique qui permet de d'enregistrer l'onde radio-fréquence émise en réponse à la résonance magnétique. Ce problème doit être résolu directement au niveau du matériel.

Inhomogénéité du champ. Toute l'imagerie par résonance magnétique repose sur l'hypothèse d'homogénéité du champ magnétique principal (généralement appelé $\overrightarrow{B_0}$, voir annexe B, section B.1.1). Un champ magnétique inhomogène va alors entraîner des distorsions dans l'image, qui peuvent être spatiales, sur l'intensité, ou les deux en même temps. Les distorsions spatiales sont causées par une inhomogénéité du champ sous forme d'un gradient du champ qui entraîne des fréquences de résonance différentes selon les endroits, et perturbe ainsi la localisation spatiale qui est basée sur des décalages de fréquences (voir annexe B, section B.1.2). Les distorsions en intensité sont causées par des zones homogènes de champ différentes qui entraînent des niveaux de réponse différents selon la localisation spatiale. Ces deux problèmes sont généralement liés.

Les inhomogénéités du champ viennent directement des aimants qui doivent fournir des forts champs magnétiques dans une région spatiale relativement étendue. Les progrès technologiques permettent de fabriquer des aimants de bien meilleure qualité au fil des années, mais il reste difficile d'obtenir un champ parfaitement homogène.

Il existe des méthodes de correction de ces inhomogénéités qui permettent de diminuer très nettement les artefacts obtenus lors de l'acquisition (Narayana et al., 1988).

Gradient. Les artefacts causés par le système des gradients (utilisés pour la localisation spatiale des signaux, voir annexe B, section B.1.2) entraînent des distorsions spatiales dans l'image. De tels problèmes peuvent venir soit d'un endommagement d'une antenne produisant les gradients de champ magnétique (gradient irrégulier), soit d'un courant électrique mal calibré (induisant un gradient régulier trop faible ou trop fort). Dans les deux cas, on peut supprimer les artefacts par une intervention sur le matériel.

1.2.2.2 Problèmes liés à l'acquisition

Champs magnétiques. Un trop fort champ magnétique $\overrightarrow{B_0}$ peut entraîner des distorsions géométriques dans l'image (Jezzard et Balaban, 1995; Jezzard et Clare, 1999).

Par ailleurs, le corps du patient a un effet sur les champs magnétiques et notamment sur le champ variable $\overrightarrow{B_1}$; plusieurs phénomènes cumulés peuvent alors entraîner des variations de l'intensité selon les zones de l'image (c'est ce qu'on appelle les inhomogénéités RF). Par exemple la présence d'objets métalliques non ferro-magnétiques cause des zones hypointenses ou hyperintenses dans l'image. Un autre artefact est un biais spatial lent dans l'image (Sled et Pike, 1998). La figure 1.3 montre un exemple du biais qui peut apparaître dans une IRM. Des travaux sur un simulateur d'IRM [1] (Cocosco et al., 1997; Kwan et al., 1999; Kwan et al., 1996; Collins et al., 1998) prennent

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

également en considération cet artefact pour s'approcher le plus possible d'images réelles (voir figure 1.4).

coupe sagittale coupe coronale coupe axiale

Fig. 1.3 – *Biais spatial lent en intensité sur une image du pelvis.*

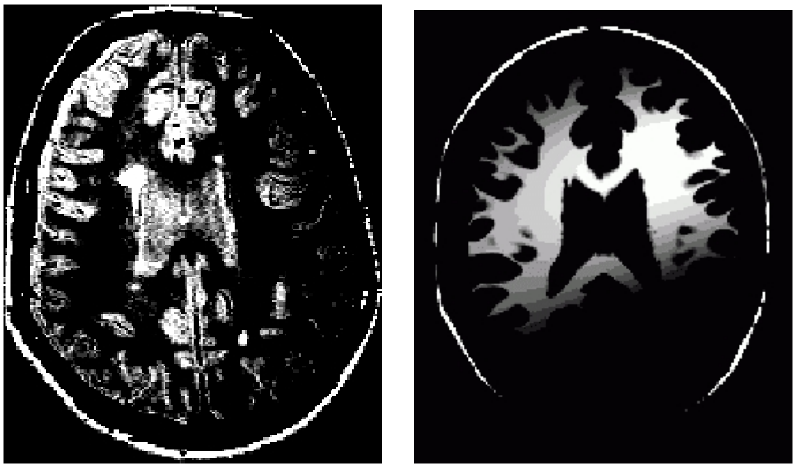


Fig. 1.4 – *Biais spatial lent en intensité sur une IRM réelle (densité de protons) sur la gauche, et sur une IRM simulée de la tête (Cocosco et al., 1997; Kwan et al., 1999; Kwan et al., 1996; Collins et al., 1998) sur la droite : le fenêtrage en niveau de gris choisi permet de voir que l'intensité de l'image a des valeurs qui varient lentement spatialement pour la même matière (par exemple la matière grise à gauche, ou la matière blanche à droite).*

Bruit de fond. Comme tout capteur, la machine permettant d'acquérir l'IRM est sujette au bruit aléatoire appelé bruit de mesure. Ce bruit peut être modélisé par une distribution de Rician ou de Rayleigh (Parker et Gullberg, 1990; Kwan et al., 1996). Plus précisément, dans les IRM, le bruit de mesure 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. La figure 1.5 donne un exemple de la présence d'un bruit de fond dans une IRM.

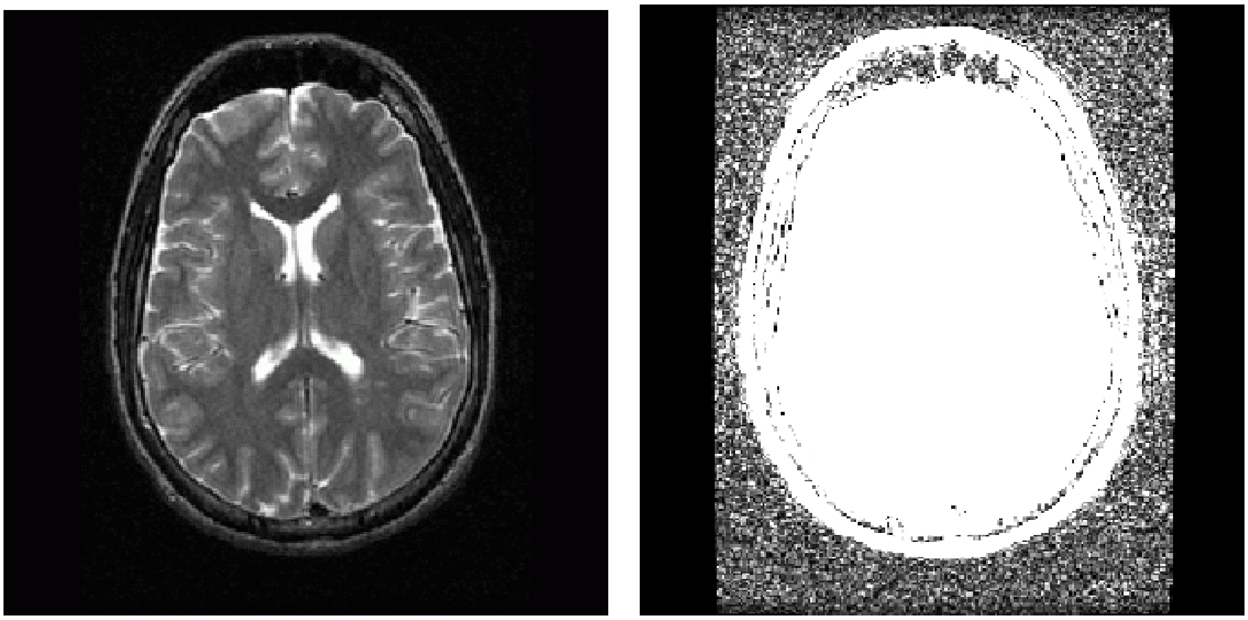


FIG. 1.5 – *Le bruit de fond d'une image IRM se voit lorsqu'on applique un seuil assez bas sur l'image. Les deux bandes noires sur les côtés correspondent à des zones non explorées.*

Artéfacts liés aux mouvements du patient. L'acquisition d'une succession de coupes IRM est généralement de l'ordre de quelques minutes pour obtenir une image de bonne qualité (pas trop bruitée, avec une résolution spatiale assez fine, ...). Les mouvements du patient (tête, yeux, etc) sont alors une source d'artefact dans l'image, exactement comme en photographie lorsque le temps d'exposition doit être long. La figure 1.6 montre des images floues de patients atteints de la maladie de Creutzfeldt-Jakob provenant du projet européen QAMRIC [2] (Quantitative Analysis of MR Scans in Creutzfeldt-Jakob) qui sont sujets à des problèmes moteurs et phsychologiques très graves ne leur permettant pas de rester immobiles durant la durée d'une acquisition IRM. Pour la plupart des patients, il est difficile de ne pas bouger les yeux, et même de petits mouvements d'une infime partie du corps peuvent être à l'origine d'artefacts de mouvement dans l'image (voir figure 1.7). D'autres mouvements incontrôlables sont la source d'artéfacts, comme par exemple le flux sanguin dans les vaisseaux (voir figure 1.8). En plus du bruit de mouvement, le fait de bouger au cours d'une acquisition peut entraîner un décalage dans l'alignement des coupes acquises successivement. On observe généralement un décalage de deux blocs entrelacés (une acquisition typique se fait selon un mode dit entrelacé, de façon à accélérer la procédure d'acquisition). La figure 1.9 montre un exemple de cet artefact sur une image IRM de la tête.

2. http://www-sop.inria.fr/epidaure/Collaborations/QAMRIC/qamric.html

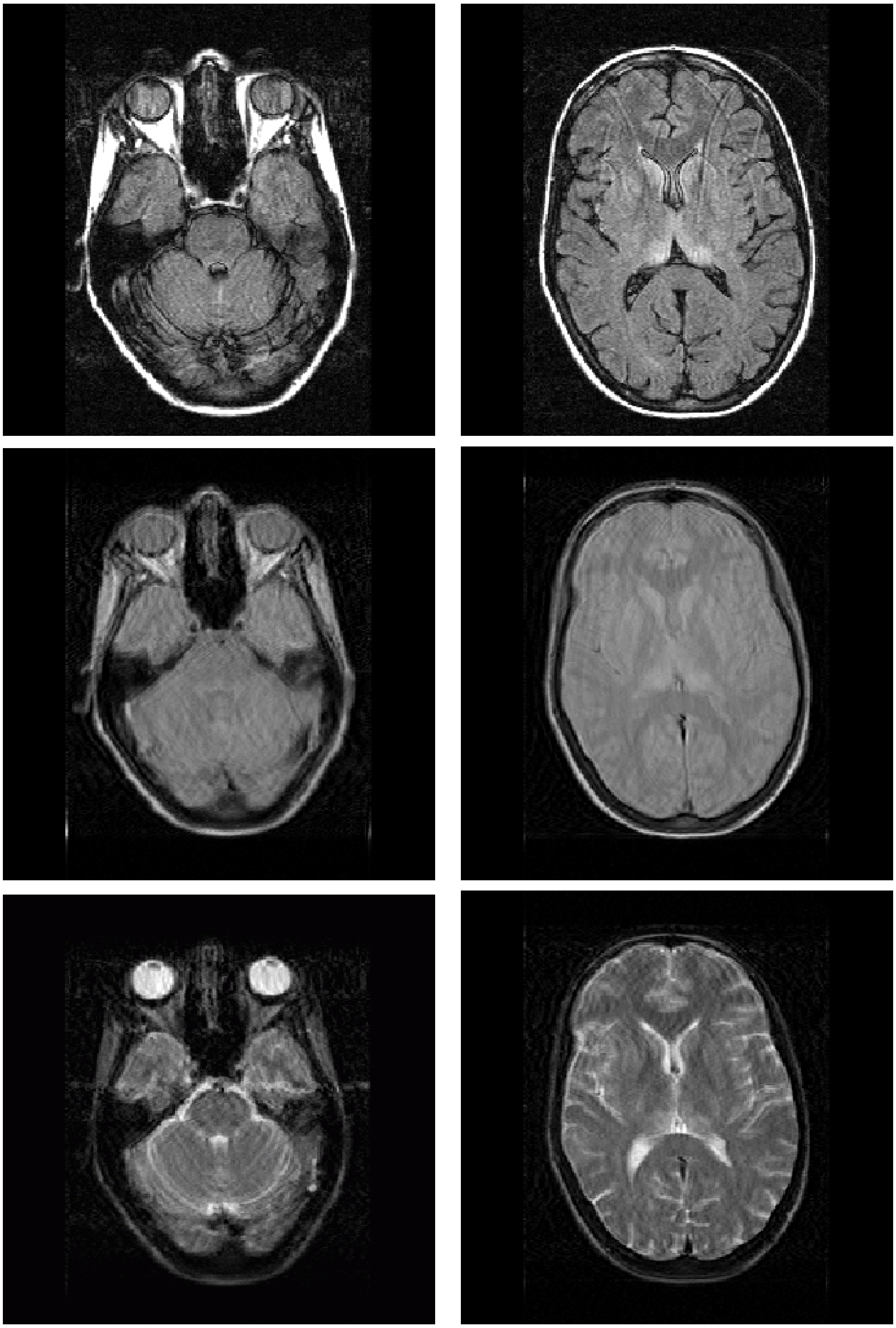


Fig. 1.6 – *Images floues de patients atteints de la maladie de Creutzfeldt-Jakob provenant du projet européen QAMRIC (Quantitative Analysis of MR Scans in Creutzfeldt-Jakob) qui sont sujets à des problèmes moteurs et phsychologiques très graves ne leur permettant pas de rester immobiles durant la durée d'une acquisition IRM.*

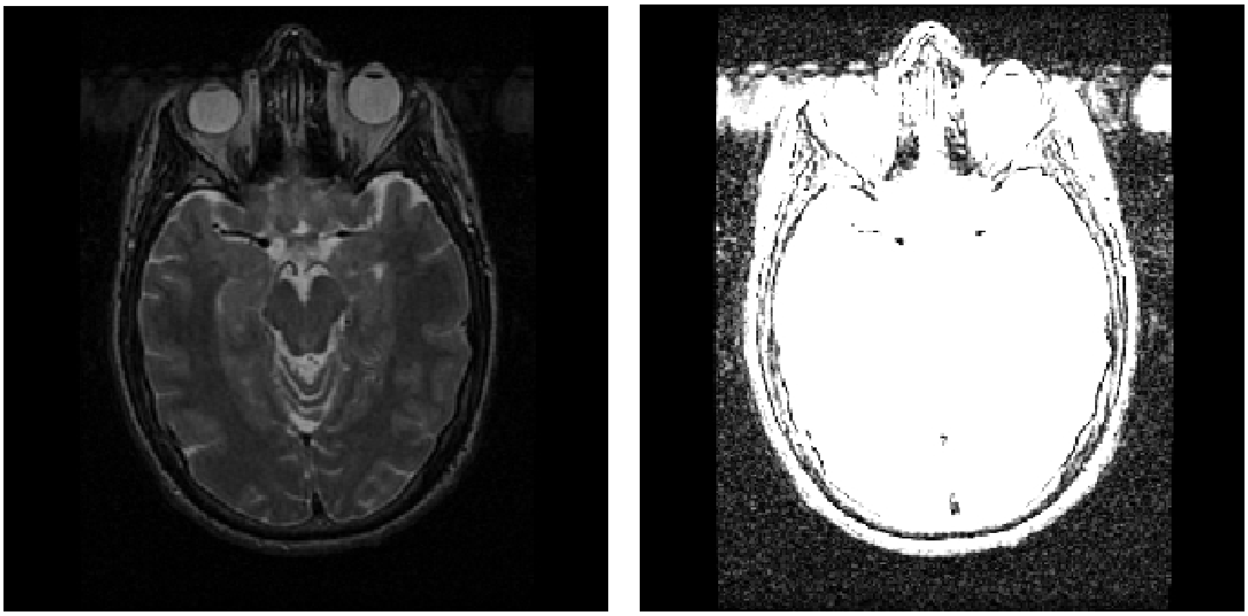


FIG. 1.7 – *Lors de cette acquisition, le patient a bougé les yeux, entraînant un bruit de mouvement dans l'image. À gauche, l'image originale semble peu bruitée. À droite, après avoir appliqué un seuillage, on constate qu'un bruit de mouvement est venu s'ajouter au bruit de fond dans l'image ; ce bruit de mouvement est plus intense que le bruit de fond.*

Gibbs ringing. Ce phénomène vient d'un problème de numérisation du signal. Il entraîne des artefacts sous la forme de lignes parallèles à un contour net dans l'image.

1.2.2.3 Problèmes liés à la reconstruction

Décalage chimique. Le décalage chimique est causé par la légère différence de fréquence de Larmor (voir annexe B, section B.1.1) qui existe entre le proton d'hydrogène dans la graisse ou dans l'eau. Or la reconstruction spatiale (voir annexe B, section B.1.2) est basée sur les différences de fréquences le long d'un gradient en supposant que tous les spins ont la même fréquence de Larmor (fréquence de résonance dans un champ magnétique donné) qui est celle de l'eau. Du coup, les protons de la graisse qui résonnent à une fréquence légèrement différente subissent une erreur de localisation spatiale lors de la reconstruction volumique du signal.

Volume partiel. Cet artefact vient exclusivement du caractère numérique des images. Le volume réel est imagé et échantillonné en voxels d'une certaine taille. Aux interfaces entre deux types de tissus (par exemple la matière blanche et la matière grise cérébrales), la valeur des voxels est alors intermédiaire entre les deux intensités voisines, ce qui crée une zone de flou (voir figure 1.10). Des travaux récents expliquent comment tenir compte et corriger un tel effet de l'échantillonnage (Gonzalez Ballester et al., 2000).

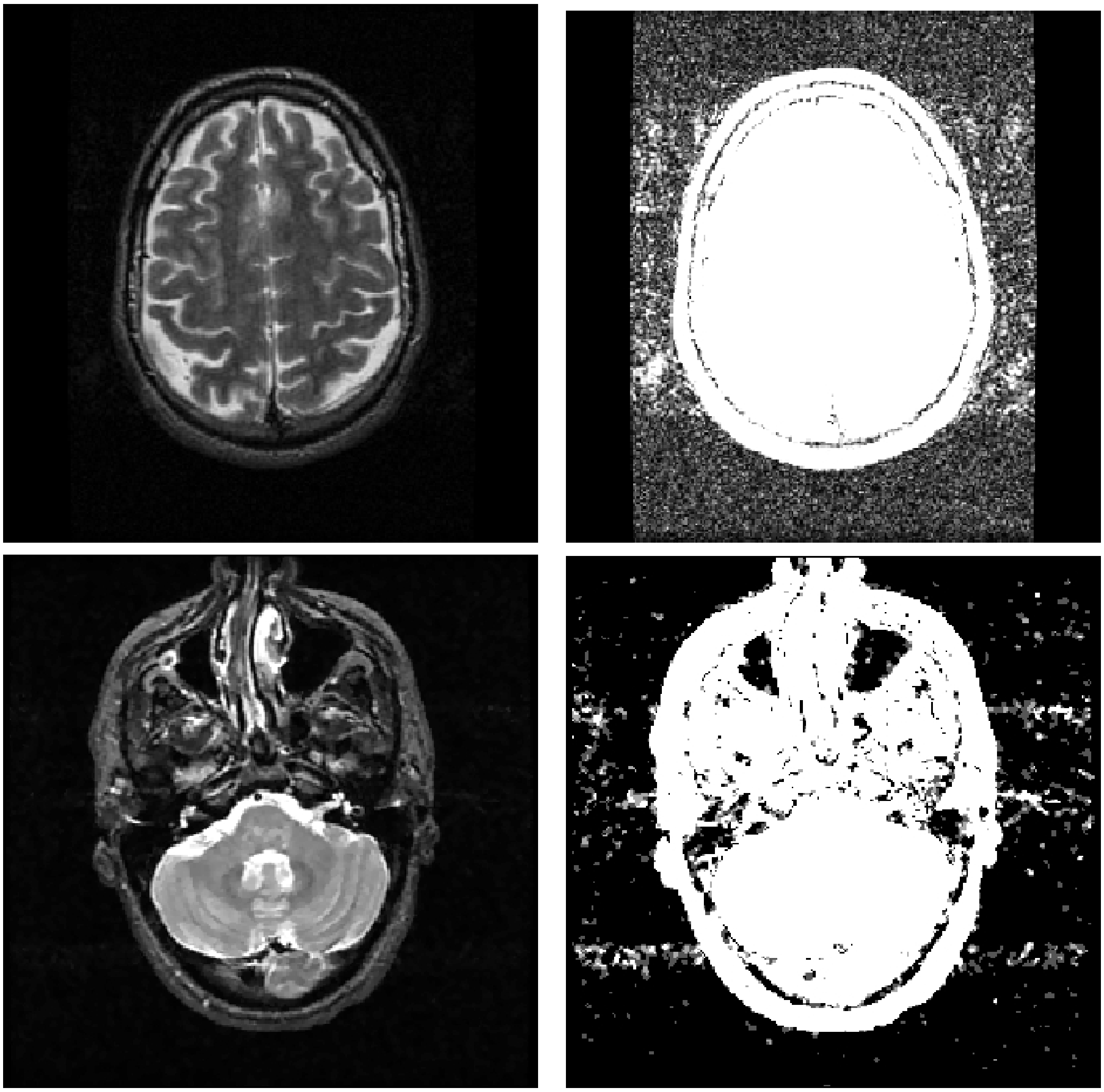


FIG. 1.8 – *Le flux sanguin dans les vaisseaux crée des artefacts de mouvements. Ces mouvements de sang sont malheureusement incontrôlables par le patient. À gauche, les images originales semblent peu bruitées. À droite, après avoir appliqué un seuillage, on constate qu'un bruit de mouvement est venu s'ajouter au bruit de fond dans les images ; ce bruit de mouvement est plus intense que le bruit de fond.*

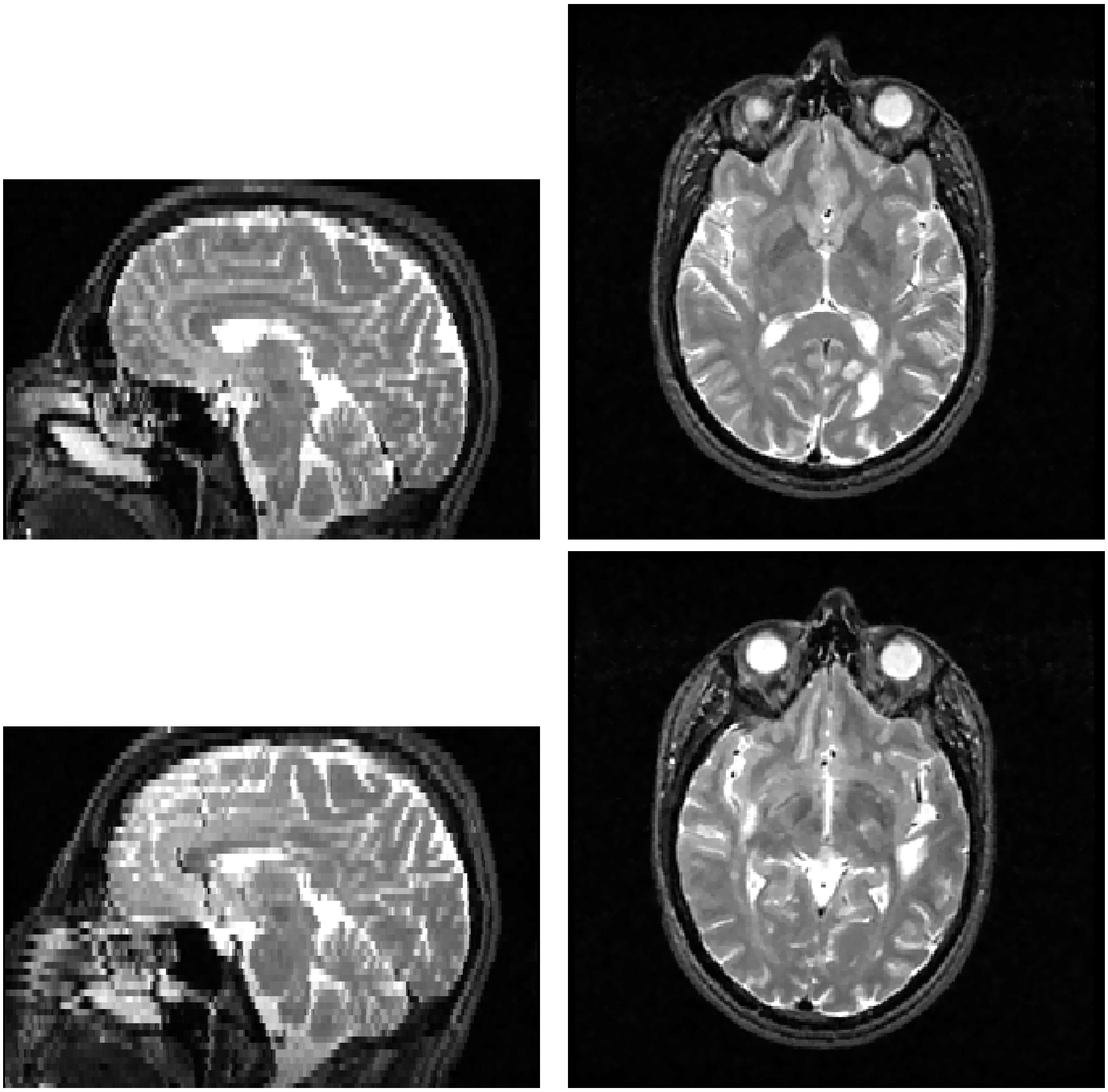


FIG. 1.9 – *En plus du bruit de mouvement, le fait de bouger au cours d'une acquisition peut entraîner un décalage dans l'alignement des coupes acquises successivement. On observe généralement un décalage de deux blocs entrelacés (une acquisition typique se fait selon un mode dit entrelacé, de façon à accélérer la procédure d'acquisition). En haut : les vues sagittale et axiale d'une IRM acquise avec peu de mouvement. En bas : les vues sagittale et axiale d'une IRM acquise avec un mouvement ayant entraîné des problèmes d'entrelacement des coupes.*

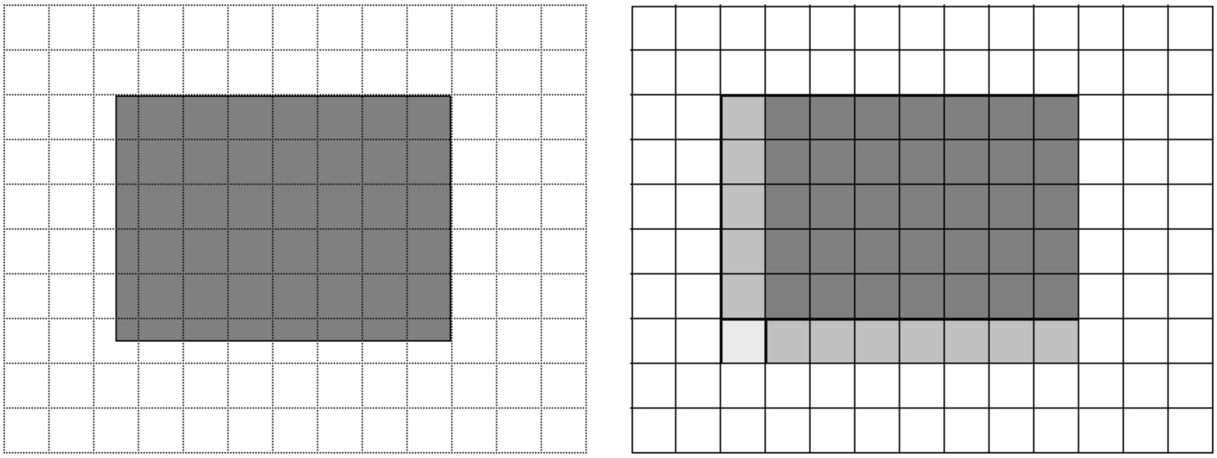


FIG. 1.10 – *Effet de volume partiel dû à l'échantillonnage des mesures. À gauche : la grille d'échantillonnage et l'image que l'on obtiendrait de manière continue. À droite : l'image effectivement obtenue après échantillonnage.*

Repliement. Il peut arriver que des parties situées aux extrémités de l'image se retrouvent de l'autre côté de celle-ci, comme par continuité dans un cylindre (voir figure 1.11). Ceci est dû à un champ de vue trop petit sélectionné par l'opérateur, entraînant une «saturation» des valeurs de fréquence et ainsi un repliement des coupes aux extrémités.

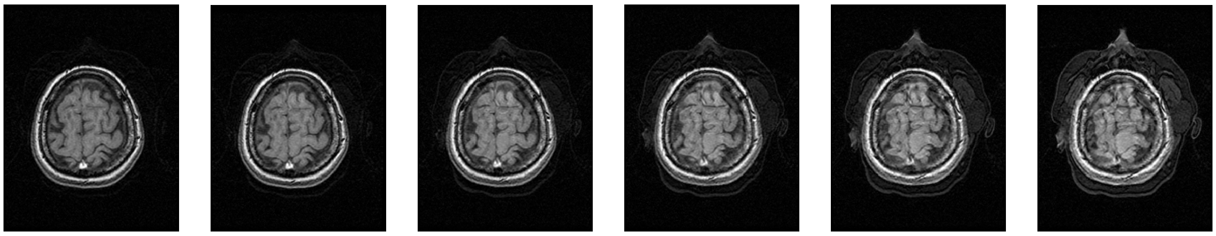


FIG. 1.11 – *Les 6 dernières coupes axiales successives d'une IRM pondérée en T1 et acquise selon la technique dite 3D-FT laisse apparaître petit à petit un repliement en supperposant à ces coupes une image provenant des premières coupes du volume acquis.*

1.2.2.4 Spécificités des images 3D+t

Les séries d'IRM permettent d'avoir un suivi du patient au cours du temps, et sont utilisées pour faire du diagnostic différentiel. Chaque image est acquise indépendemment des autres à des intervalles de temps pouvant aller de quelques jours à quelques mois (voire quelques années selon les études et selon les pathologies). Tous les artefacts dont nous venons de parler sont évidemment toujours problématiques pour chacune des acquisitions, mais à ceux-là viennent s'ajouter des imperfections spécifiques aux acquisitions temporelles.

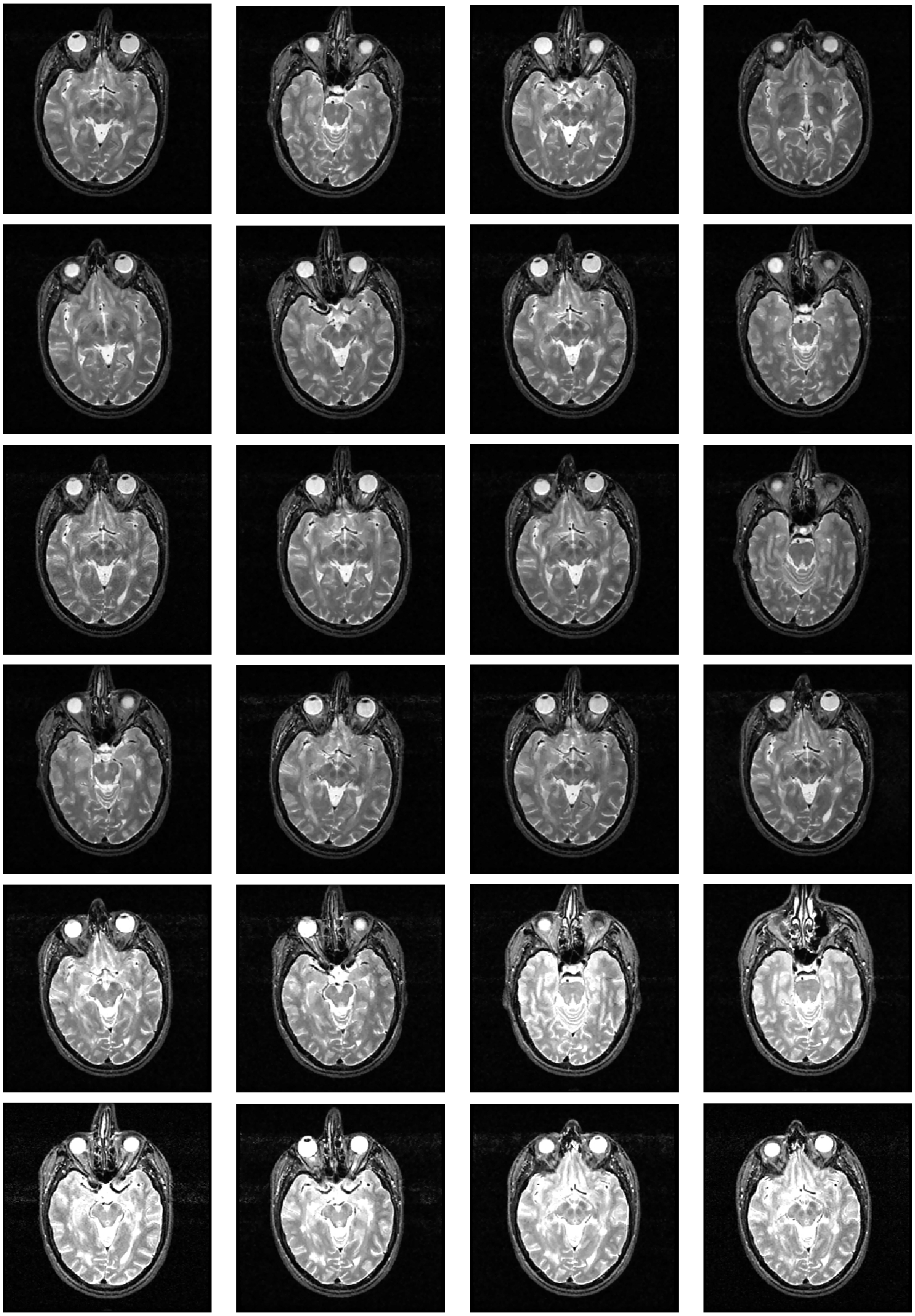


FIG. 1.12 – *Une coupe axiale d'une image 3D + t (une série d'images 3D acquises au cours du temps). Les points anatomiques ne se correspondent pas sur les images. De plus, on voit que l'échelle de gris n'est pas conservée au cours des acquisitions.*

Non alignement géométrique des images 3D. Premièrement, le patient ne prend pas la même position dans l'imageur à chaque fois. Il existe des techniques qui permettent de fixer la tête du patient sur la table de la machine (cadre stéréotaxique vissé dans le crâne), mais elles sont très pénibles pour le patient et les médecins ne les utilisent que dans des cas très particuliers ; de manière générale, pour le diagnostic et le suivi de patients, les cliniciens n'ont pas recours à de telles techniques. Or, les images sont numérisées dans le repère de l'imageur. Autrement dit, si le patient n'a pas la même position relativement à la machine d'acquisition, les objets imagés ne seront pas placés aux mêmes coordonnées dans l'image numérique (voir figure 1.12).

Biais temporel. De plus, les intensités en IRM ne sont pas réparties sur une échelle absolue liant les tissus et le niveau du signal dans l'image. Les machines sont régulièrement étalonnées de manière à obtenir des images dont la dynamique en niveau de gris soit correcte, mais cela ne suffit pas à obtenir des images dont les intensités soient parfaitement stables temporellement ; un même tissu peut alors avoir une certaine intensité un jour, et une intensité plus forte dès le lendemain (en fonction de la température, de l'humidité, ...). La figure 1.12 illustre ceci.

Échantillonnage temporel irrégulier. Les images ne sont pas forcément acquises à des intervalles de temps réguliers ; l'échantillonnage temporel n'est pas homogène. Ceci n'est pas directement un problème en soi, mais il est important d'avoir en tête cet aspect des séries temporelles qui peut avoir son importance lors de certains traitements automatiques.

1.3 Automatisation

1.3.1 De plus en plus de données pour le diagnostic

Un diagnostic est toujours révisable, et la recherche de plus en plus raffinée de signes pourrait conduire dans certains cas à une investigation durant un temps indéfini. Le médecin doit alors généralement, face à l'urgence thérapeutique décider de fixer momentanément un diagnostic. Le flot d'informations qu'il reçoit lui permet de mieux comprendre le cas du patient, mais demande un temps supplémentaire de travail et d'analyse. On se retrouve alors face à deux objectifs contradictoires : diagnostiquer vite, mais diagnostiquer efficacement en utilisant le plus possible d'informations complémentaires (notamment des images médicales).

L'analyse médicale assistée par ordinateur semble alors de plus en plus indispensable au vu de l'augmentation croissante des informations disponibles pour le diagnostic, et ceci afin de pouvoir traiter plus d'informations dans le même temps, ou de diminuer le temps d'investigation à volume d'informations égal, de manière à accélérer les prises de décisions thérapeutiques. L'automatisation dans le cadre du diagnostic, de la thérapeutique ou de la chirurgie commence d'ailleurs à prendre une place plus qu'anecdotique dans le monde médical. Les algorithmes d'aide au diagnostic (filtrage, recalage, segmentation, etc.) se sont développés en masse récemment (grossièrement dans les trente dernières années). Aujourd'hui une communauté de spécialiste dans ce domaine participe en grande partie au développement et à l'implantation en milieu clinique de tels algorithmes.

1.3.2 Traitement du signal

Le premier objectif est d'améliorer la qualité des images acquises, en la modifiant de manière à diminuer les informations perturbatrices (bruit, biais, ...) afin de mieux mettre en valeur l'information médicale ciblée (contours d'un organe, tumeur, ...). Le traitement de signal a vu dans l'imagerie médicale un vrai champ d'applications, ou les algorithmes généralement 1D ou 2D devaient maintenant s'étendre à du 3D. À titre d'exemple, on peut évoquer les travaux nombreux réalisés dans le but de débruiter les images ultrasonores, dans lesquelles le «speckle» n'a pas de forme analytique connue, ou encore les travaux de filtrage anisotrope, visant à lisser une image tout en conservant au mieux les zones les plus contrastées, et ceci afin de garder le plus possible intacte l'information sur les contours.

1.3.3 Analyse automatique des données

Le deuxième objectif de l'assistanat par l'informatique est de réaliser un certain nombre de traitements conduisant à un résultat qualitatif (patient positif ou pas par exemple) et/ou quantitatif (par exemple combien de lésions, ou quelle taille de lésions) à partir d'images médicales. L'intérêt de tels algorithmes est double : d'une part, le gain de temps considérable pour les médecins (la machine travaille à leur place, en tout cas pour les tâches répétitives), et d'autre part la reproductibilité des méthodes par rapport à l'analyse faite par des experts.

Bien entendu, le médecin reste garant du diagnostic, et ces méthodes d'analyse ont généralement pour but principal de traiter les cas «évidents», et pour les autres de donner une indication «objective» (selon des critères déterminés) au médecin.

1.3.4 Cas de la sclérose en plaques

Le cadre de cette thèse est centré sur une pathologie encore mal connue, la sclérose en plaques. Le diagnostic de cette maladie est fondé au départ sur les symptômes apparaissant chez le patient. Il est ensuite infirmé ou confirmé par un suivi neurologique et par l'analyse des lésions à partir d'images médicales (généralement IRM). L'ensemble des investigations permet non seulement de confirmer qu'un patient est atteint de sclérose en plaques, mais également de déterminer dans quelle phase de la pathologie il se trouve. Les traitements appropriés dépendent directement de l'état d'avancement de la maladie.

L'analyse de l'évolution des plaques dans le cerveau est alors primordiale. L'intérêt de développer des méthodes d'analyse automatique de cette évolution temporelle est double :

- d'une part, fournir une aide au diagnostic au médecin en déterminant par exemple l'évolution de la masse lésionnelle entre deux examens. En d'autres termes, donner au médecin un logiciel qui soit capable de dire quelle quantité de lésion est apparue ou disparue depuis le dernier examen. Par ce moyen, on peut connaître approximativement la rapidité d'évolution, et du même coup classifier la pathologie afin de mieux traiter le patient.

- d'autre part, un suivi du patient à long terme est possible. Ceci peut permettre de mieux comprendre les processus naturels de cette maladie évolutive, ou encore de mesurer l'effet de thérapeutiques sur des patients.

Chapitre 2

Analyse de séries d'images : application à la sclérose en plaques (SEP)

La sclérose en plaques est une pathologie dont certains aspects sont encore mal connus par les médecins. Le diagnostic est généralement difficile à établir instantanément. Il est souvent nécessaire de recourir à l'observation de la pathologie au cours du temps, généralement avec l'aide de l'IRM, de manière à regarder les évolutions des lésions. Nous allons donc tout d'abord présenter la sclérose en plaques dans son ensemble : étiologie (étude des causes des maladies), diagnostic, traitement, recherche, etc. afin de bien en comprendre les processus temporels. Nous montrerons ensuite de quelle manière l'IRM est utilisée pour le diagnostic, et pour le diagnostic différentiel. Enfin, nous exposerons le domaine de recherche que nous nous sommes fixé ; nous commencerons par un état de l'art des méthodes de détection et de quantification des lésions de sclérose en plaques, et notamment des lésions évolutives. Nous présenterons finalement nos contributions sur ce sujet.

2.1 Description de la maladie

2.1.1 Introduction

La sclérose en plaques, après l'épilepsie, est la maladie neurologique touchant l'adulte jeune la plus fréquente, dont la cause exacte est encore inconnue actuellement. Historiquement, Charcot fournissait une description des lésions liées à cette pathologie dès 1868 (Charcot, 1898), et les progrès fulgurants de la médecine au cours du XX^e siècle n'ont apporté que peu d'éléments supplémentaires à la compréhension de cette maladie. Ainsi, non seulement la cause de la maladie n'est pas déterminée, mais le diagnostic peut être délicat, et différé par rapport au début de la maladie.

Les deux sexes sont atteints, avec une proportion nettement plus élevée de femmes (environ deux fois plus de femmes que d'hommes, soit un *sex ratio* de 2/1). Les premiers symptômes apparaissent généralement entre vingt et quarante ans, de manière extrêmement exceptionnelle avant dix ans ou après cinquante ans. Toutes les populations ne sont pas atteintes dans les mêmes proportions, notamment selon leur répartition géographique. Actuellement, la sclérose en plaques affecte environ 2 millions de personnes dans le monde, dont environ 50 000 en France (Sabouraud et Edan, 1998; Lyon-Caen et Clanet, 1998; Encyclopædia Universalis France S. A., 2000).

Facteurs environnementaux et génétiques. Steiner nota en 1938 l'existence d'un gradient de distribution nord-sud de la sclérose en plaques. Actuellement, la répartition géographique de la maladie est toujours inégale avec des zones de haute prévalence (autour de 100 pour 100 000 habitants) en Scandinavie, Écosse, Europe du nord, au Canada et au nord des États-Unis, des zones de prévalence moyenne (autour de 50 pour 100 000 habitants), en Europe centrale et de l'ouest (dont la France), au sud des États-Unis, et des zones de prévalence basse (inférieure à 20 pour 100 000 habitants), autour de la Méditerranée et au Mexique. La maladie est exceptionnelle en Afrique dans la population noire et en Asie.

Le Japon ne présente toutefois pas le même gradient de distribution (il y a une faible prévalence homogène sur tout le territoire) qu'aux États-Unis alors que l'extension nord-sud de ces deux pays est à peu près équivalente. De plus, l'hémisphère sud n'est pas sujet à une répartition aussi nette suivant la latitude. Enfin, dans les zones de forte et moyenne prévalence, la répartition n'est pas homogène sur tout le territoire, et il existe des foyers (villes, zones rurales) où la prévalence est plus forte (par exemple en Bretagne).

La maladie pourrait alors être principalement influencée par deux facteurs : un facteur d'environnement (climat, mode de vie, exposition à des virus, ...) et un facteur génétique (transmis des parents aux enfants). L'hypothèse d'un facteur d'environnement se vérifie par exemple grâce à l'étude des migrations de populations entre des zones de prévalence inégale : très schématiquement, ceux qui migrent après l'âge de 15 ans ont le risque de la région d'origine, ceux qui migrent avant l'âge de 15 ans ont le risque de la région d'arrivée, comme si un événement décisif se produisait, seulement dans certaines contrées, avant l'adolescence (plusieurs années avant le début clinique de la maladie).

L'inégalité géographique pourrait être due aux différences génétiques des populations. Par exemple, les Japonais sont une population à faible prévalence. Cette hypothèse se vérifie dans d'autre cas où la zone géographique est à moyenne ou à forte prévalence pour une certaine catégorie ethnique dans une population : on relève la rareté chez les noirs américains au nord comme au sud des USA. D'autre part, pour vérifier l'importance du facteur génétique, des études sont menées pour mesurer la prévalence au sein d'une famille, ou mieux encore, entre jumeaux monozygotes. Le nombre de familles multi-cas ne paraît pas être dû au hasard : on estime le risque de 2% pour la famille proche d'un patient (parents, 2,75% ; enfants, 2,5% ; fratrie, 4% ; oncle ou tante, 2% ; neveu ou nièce, 1,5% ; cousins germains 1,75% [1]), soit un facteur de 50 rapport aux sujets non apparentés. Des études menées sur des jumeaux dont l'un est porteur de la maladie montre pour les dizygotes (jumeaux dont le code génétique est différent) une concordance de 2% (comme tous les germains), et pour les monozygotes (au code génétique identique) de plus de 20% (soit environ un facteur 500). Ceci fait apparaître à la fois l'importance du facteur génétique dans le déterminisme de la maladie et le fait qu'il ne s'agit pas d'une maladie héréditairement transmise, auquel cas il y aurait une concordance de 100% pour les jumeaux monozygotes. Il existe donc clairement une susceptibilité d'origine génétique, mais qui ne suffit pas pour que se produise la maladie.

2.1.2 Processus évolutif

2.1.2.1 Maladies auto-immunes

Le système immunitaire a pour fonction de protéger et de faciliter la survie de l'individu en luttant contre les agents pathogènes extérieurs (infectieux, toxique, tumoral) ou contre un corps étranger (greffe, cellules d'un autre individu). Il est essentiel de comprendre que le système immunitaire repose sur un équilibre subtil entre une réaction de rejet qui consiste à éliminer ou à neutraliser des molécules nuisibles à l'organisme, et une réaction de facilitation visant à protéger et à favoriser l'action des molécules utiles à son bon fonctionnement. Un dérèglement de l'équilibre immunitaire risque d'entraîner la destruction de certaines molécules nécessaires voire indispensables à la survie, et de ne pas faire disparaître des molécules dangereuses. Un tel dérèglement peut conduire à une maladie dite auto-immune, au cours de laquelle le système immunitaire réagit contre les constituants de l'organisme comme s'ils étaient des substances étrangères et produit des anticorps dirigés contre ces constituants (auto-anticorps).

La neuro-immunologie consiste en l'étude plus spécifique des relations qui existent entre les agents du système immunitaire et le système nerveux. Même si les cellules nerveuses et immunitaires ont de fortes ressemblances (particulièrement dans leur fonctionnement et leurs relations aux autres cellules), les deux systèmes ne sont pas en relation directe chez un sujet normal. En fait, il n'existe pratiquement aucune défense immunitaire au sein du système nerveux. Les deux systèmes sont isolés par des barrières anatomiques (les enveloppes méningées et les parois des vaisseaux cérébraux).

1. données tirées de (Lyon-Caen et Clanet, 1998, p. 21, tableau III)

Les recherches quant aux causes de la sclérose en plaques sont orientées vers des problèmes de dérèglement du système immunitaire dans le système nerveux. En effet, la présence d'anticorps est généralement décelée lors de biopsie sur des lésions. De plus, la sclérose en plaques présente de fortes analogies, tant du point de vue clinique que du point de vue histologique, avec des formes chroniques d'encéphalomyélite allergique auto-immune expérimentale (création volontaire d'une maladie auto-immune dans le système nerveux d'un singe par exemple, que Rivers expérimenta en 1933). Dans le cas de la sclérose en plaques, la barrière hémato-encéphalique (appelée BHE, qui sépare le sang des cellules nerveuses du cerveau) devient perméable à certains anticorps (lymphocytes T, macrophages, plasmocytes). Les cellules gliales (et la myéline) sont alors agressées, et des toxines sont produites localement, entraînant également une inflammation.

Les lésions de sclérose en plaques apparaissent dans le système nerveux central suite à la destruction des gaines de myéline qui entourent certains axones (voir figure 2.1). C'est par son axone que chaque cellule nerveuse, appelée neurone, transmet un influx nerveux. Il reste difficile de savoir si la rupture de cette gaine de myéline est une cause ou une conséquence du problème immunitaire. La détection d'une auto-réactivité antimyéline ne signifie pas que la sclérose en plaques est une affection anti-immune, cette auto-immunité ne pouvant être que secondaire à une destruction de la myéline d'une autre nature. Des études sur des animaux montrent que des maladies démyélinisantes chroniques inflammatoires peuvent se développer à la suite d'infections virales. Une réaction immunitaire face à un virus pourrait être à l'origine du dérèglement du système immunitaire au niveau du système nerveux. Cette relation entre la sclérose en plaques et une infection virale expliquerait en grande partie l'importance du facteur environnemental initial, à l'âge où le système immunitaire fabrique de nombreux anticorps ubiquitaires.

2.1.2.2 Myéline : contexte et fonction

La myéline est un des constituants essentiels du système nerveux. Elle joue un rôle primordial dans les échanges interneuronaux.

Le neurone, constituant du système nerveux. Tout d'abord, rappelons que le système nerveux central et périphérique est un réseau fonctionnel, composé de dizaines de milliards de cellules qui ont la particularité de communiquer entre elles par des signaux électriques et chimiques. Le coordinateur de cet ensemble complexe est le cerveau : il reçoit l'ensemble des informations extérieures et intérieures, les analyse et régule en conséquence le comportement de l'organisme. Depuis le début du vingtième siècle, et les découvertes du scientifique espagnol Santiago Ramon y Cajal (prix Nobel en 1906 pour la théorie des neurones), le fonctionnement et les échanges entre les cellules nerveuses que sont les neurones sont connus. Cette cellule particulière, apparue très tôt au cours de l'évolution (on en trouve chez les vers, les insectes, les mollusques), forme la matière première de nos fonctions émotives, perceptives et cognitives.

Même si certains neurones sont un peu différents, une large majorité d'entre eux suit la description ci-après. Du corps cellulaire du neurone partent deux types différents de fibres : un axone, qui est le prolongement du corps cellulaire et qui peut mesurer jusqu'à un mètre, et de nombreuses dentrites (en moyenne entre 1 000 et 10 000). Au bout de l'axone se trouve l'arborisation terminale. Les informations arrivent au neurone par les dentrites et sont traitées par le corps cellulaire : celui-ci fait la somme des signaux qui viennent l'exciter et ceux qui viennent l'inhiber, et les utilise comme un vote pour choisir son propre état d'excitation ou de repos. Ensuite le résultat de ce vote est acheminé le long de l'axone jusqu'à l'arborisation terminale où il sera échangé avec d'autres neurones au niveau des synapses (voir figure 2.1). La synapse est en fait la zone de contact entre une terminaison axonale d'un neurone et un autre neurone. C'est au niveau de la synapse que l'information passe d'un neurone à un autre. Si l'information passe généralement d'une synapse du neurone qui envoie à une dendrite du neurone qui reçoit, la synapse peut aussi se connecter ailleurs qu'à une dendrite du neurone qui reçoit, comme par exemple directement à son corps cellulaire ou à son axone. En moyenne, un neurone établit des synapses avec 10 000 autres neurones. Et puisqu'on dénombre 100 milliards de neurones dans le cerveau, on y trouve 100 milliards de fois 10 000 synapses. Le système nerveux est donc un immense réseau de communication entre des éléments dont la fonction est relativement basique (collecter des voix pour connaître leur état propre). Les neurones sont des cellules dont le fonctionnement individuel est très simple mais dont l'organisation complexe et les nombreux échanges électriques sont déterminants pour le fonctionnement du cerveau humain.

Communication axonale et myéline. L'axone permet d'acheminer le signal électrique généré par le corps du neurone en fonction du signal reçu au niveau des dentrites. La longueur d'un axone va de quelques microns pour communiquer avec des neurones voisins, à environ un mètre pour aller de la moelle épinière aux pieds. On vient également de voir que le fonctionnement du système nerveux repose essentiellement sur les communications entre les neurones, qui doivent être extrêmement nombreuses. La qualité de la transmission, ainsi que sa vitesse sont des facteurs primordiaux de l'efficacité d'un tel réseau. La myéline est un constituant lipidique (riche en substances grasses) qui permet d'accélèrer le transfert de l'information électrique le long de l'axone. Cette gaine est constituée par d'autres cellules du cerveau (les oligodendrocytes, dix fois plus nombreuses que les neurones) : cette substance blanche (par opposition à la substance grise des corps cellulaires et dendrites) accélère considérablement la transmission de l'influx nerveux. Sans elle, le cerveau devrait être cent fois plus volumineux pour transmettre la même quantité d'information dans un temps équivalent.

On comprend aisément que la destruction de la myéline, dans le cas de certaines maladies dégénératives comme la sclérose en plaques, a des effets délétères sur le fonctionnement cérébral. En effet, les zones (plaques) où la myéline est détruite n'ont plus les mêmes vitesses de propagation, entraînant une malfonction localisée, ou plus disparate (car le mauvais fonctionnement d'une partie du réseau peut avoir des conséquences sur une étendue plus large du système nerveux, à cause du mauvais transfert d'informations). Par ailleurs, la démyélinisation est la cause d'une inflammation ; la lésion est sujette à une forte activité de l'organisme, entraînant la concentration de plusieurs anticorps (lymphocytes T, macrophages, plasmocytes) et de toxines ; ce véritable «champ de bataille» n'est pas sans conséquence sur le fonctionnement du cerveau.

Une des réactions de l'organisme à la destruction de la myéline consiste en un processus de guérison qui consiste à reformer la gaine aux endroits détériorés. La remyélinisation intervient notamment dans le système nerveux périphérique au cours de la maladie de Guillain-Barré, et indique qu'une démyélinisation d'origine immuno-allergique n'est pas irréversible. Ce processus de remyélinisation est cependant insuffisant et de moins en moins efficace au cours de la maladie, entrainant l'apparition de séquelles et d'un handicap irréversible.

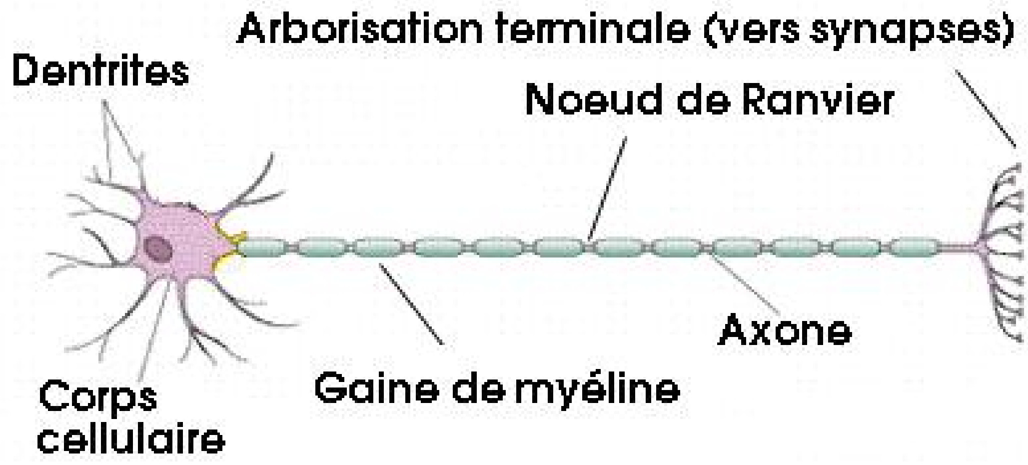


FIG. 2.1 – *Même si certains neurones sont un peu différents, une large majorité d'entre eux suit la description donnée par le schéma ci-dessus. Du corps cellulaire du neurone partent deux types différents de fibres : un axone, qui est le prolongement du corps cellulaire et qui peut mesurer jusqu'à un mètre, et de nombreuses dentrites (en moyenne entre 1 000 et 10 000). Au bout de l'axone se trouve l'arborisation terminale. Les informations arrivent au neurone par les dentrites et sont traitées par le corps cellulaire : celui-ci fait la somme des signaux qui viennent l'exciter et ceux qui viennent l'inhiber, et les utilise comme un vote pour choisir son propre état d'excitation ou de repos. Ensuite le résultat de ce vote est acheminé le long de l'axone jusqu'à l'arborisation terminale où il sera échangé avec d'autres neurones au niveau des synapses. La gaine de myéline permet d'accélérer l'influx nerveux, et les nœuds de Ranvier (interstices sans myéline), autorisent des échanges chimiques qui permettent à l'influx de se propager le long de l'axone dans le sens du corps cellulaire à l'arborisation terminale.*

Les plaques. Les zones lésées se répartissent sous forme de plaques d'aspect slcéreux dans le système nerveux, ce qui a donné son nom à la maladie. Elles mesurent généralement entre un millimètre et une dizaine de millimètres. Une coupe histologique *post-mortem* du cerveau d'un patient qui était atteint de sclérose en plaques permet de visualiser les zones lacunaires en myéline (voir figure 2.2). L'examen microscopique montre que les fibres nerveuses ont été remplacées par un tissu cicatriciel. Dans les plaques les plus récentes, les fibres nerveuses n'ont pas disparu, mais elles ont été dénudées de leur manchon de myéline. Une plaque est généralement hétérogène et peut se

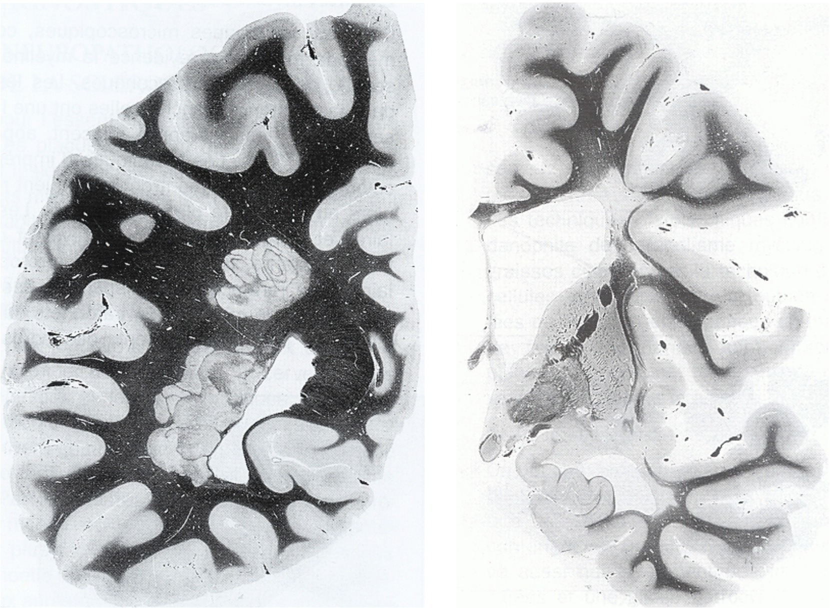


FIG. 2.2 – *Coupes histologiques post-mortem d'hémisphère cérébral issues de deux patients différents. Le contraste dans ces images vient notamment de l'utilisation d'une technique qui colore en noir la myéline (technique de Loyer). Dans les deux images, des lésions quasi circulaires blanchâtres apparaissent au milieu de la substance blanche, colorée en noire dans l'image.*

composer de nécrose (le liquide céphalo-rachidien vient remplir cette cavité nécrotique), d'œdème, de gliose (zone démyélinisée totalement), et d'une zone inflammatoire ; tout autour de la plaque, une couronne œdémateuse peut apparaître (voir la figure 2.3).

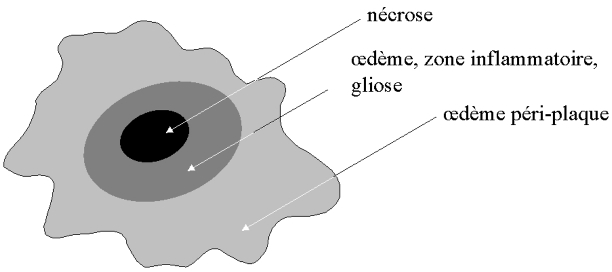


FIG. 2.3 – *Une zone lésée se présente sous forme d'une plaque sclérosée. Une plaque est généralement hétérogène et peut se composer de nécrose (le liquide céphalo-rachidien vient remplir cette cavité nécrotique), d'œdème, de gliose (zone démyélinisée totalement), et d'une zone inflammatoire ; tout autour de la plaque, une couronne œdémateuse peut apparaître.*

Ces plaques se situent presque exclusivement dans la substance blanche (zone anatomique contenant les axones, et *a fortiori* la myéline, alors que la substance grise contient le corps cellulaire des neurones et leurs dentrites) et sont réparties de manière très irrégulière d'un cas à l'autre. La substance grise est plus rarement touchée, et quand c'est le cas, elle ne l'est que partiellement par une lésion issue de la substance blanche. Les lésions du cerveau les plus volumineuses et les plus nombreuses se trouvent dans le voisinage des ventricules cérébraux[1], essentiellement dans leurs régions postérieures ; les plaques situées dans cette zone sont appelées lésions péri-ventriculaires ou sous épendymaires. Les nerfs optiques et la moelle épinière sont aussi des zones privilégiées d'évolution de plaques.

L'analyse du processus de formation et d'évolution des plaques a été l'objet de nombreux travaux de recherche, et reste toujours d'actualité. En effet, il n'existe pas à ce jour de modèle expérimental strictement comparable aux lésions réelles[2], et si tous les médecins s'accordent à distinguer les plaques récentes et les plaques anciennes, les avis concernant la chronologie précise des différentes lésions élémentaires sont souvent divergents. Les lésions sont difficiles à distinguer dans leurs premiers jours, et il n'existe donc que de rares descriptions à leur sujet. Durant les premières semaines, typiquement autour de 4 semaines (Paty, 1999), on voit plus nettement la lésion prendre du volume et atteindre une taille maximum. Les régressions sont alors plus ou moins complètes selon les cas, et la durée de rémission est également variable (souvent quelques mois, parfois quelques semaines seulement, ou au contraire quelques années). Ces données anatomiques permettent d'expliquer l'extrême diversité des signes de la maladie et son évolution particulière, par poussées[3] (Lassmann, 1999).

2.1.3 Les symptômes de la maladie

C'est à la fréquence des poussées, mais surtout à la qualité des rémissions que tient la gravité de la maladie. Les plaques apparaissent et régressent (parfois disparaissent) au cours de l'évolution de la maladie. Des symptômes peuvent apparaître brutalement, puis s'atténuer, et même disparaître, lors de la phase de rémission. Ces symptômes peuvent être de nature très différente, car les plaques peuvent apparaître en diverses régions du cerveau, mais également dans la moelle épinière ou les nerfs optiques.

Il existe plusieurs formes différentes de sclérose en plaques dont la gravité est variable (voir figure 2.4) :

- formes rémittentes pures avec des poussées plus ou moins nombreuses : l'invalidité résiduelle est variable ainsi que l'intervalle entre les poussées (de quelques mois à plus de 10 ans) ; 50% des patients refont une poussée dans les 2 ans après la première poussée ;
- formes progressives, soit d'emblée dans 10% des cas, soit après une période plus ou moins

1. Le cerveau possède en son milieu deux cavités remplies de liquide céphalo-rachidien.

2. Expérimentalement, on peut produire des leuco-encéphalo-myélites par injection à certaines souches de souris avec un adjuvant adéquat, d'un extrait de myéline (ou de protéine basique de la myéline, ou de certains peptides de cette protéine) ; c'est le modèle de l'encéphalite dite allergique expérimentale (EAE) qui correspond plutôt aux formes rémittentes de sclérose en plaques. On peut aussi produire par injection intra-cérébrale de certains virus (virus de Theiler ; hépatite murine) une maladie en deux temps, polio-encéphalite par infestation virale, puis leuco-encéphalite par auto-immunité ; ce cas s'apparente plutôt aux formes primaires progressives. Dans tous les cas, les lésions résultants de ces cas expérimentaux sont assez différentes des lésions «naturelles».

3. apparition de symptômes nouveaux ou aggravation nette de symptômes préexistants, durant plus de 24 heures, suivie d'une amélioration significative (rémission), qui doit durer au moins 1 mois.

longue de forme rémittente : la maladie et l'invalidité s'aggravent sur une durée supérieure à 1 an ;
- formes rémittentes-progressives : progression chronique de l'invalidité avec épisodes d'exacerbation des symptômes suivis d'une amélioration relative (environ 40% des malades).

Tous les intermédiaires existent entre les formes bénignes (10% des cas) correspondant à un handicap non significatif après 10 ans d'évolution, et les formes graves diminuant l'autonomie (voir figure 2.4). Globalement la diminution de l'espérance de vie est faible, de 10 à 15%.

Quatre formes particulières et graves ont été décrites surtout chez l'enfant et l'adulte jeune : des formes aiguës, ou forme de Marburg (en une seule poussée jusqu'au décès qui survient en quelques mois) ; la neuromyélite optique aiguë de Devic qui consiste en une névrite optique bilatérale et une myélite transverse de pronostic sévère ; la sclérose cérébrale diffuse de Schilder qui s'exprime sous la forme d'une démyélinisation cérébrale étendue (mort en quelques années : troubles visuels, sensitivo-moteurs et détérioration sévère des fonctions supérieures) ; la sclérose concentrique de Balo, correspondant à une forme pseudotumorale.

2.1.3.1 Les manifestations physiques

Les manifestations physiques sont généralement les premiers signes révélateurs de la maladie, et deviennent de plus en plus nombreux, sévères, et durables au fil de la maladie (voir le tableau 2.1). Parmi tous les symptômes physiques, les plus courants sont :
- des signes oculaires souvent révélateurs de la maladie :
  - névrite optique (inflammation du nerf optique), entraînant une baisse de la vision d'un œil, et souvent précédée de douleurs orbitaires,
  - diplopie (vision double d'un seul objet), par paralysie des nerfs occulo-moteurs ;
- des troubles moteurs plus ou moins invalidants :
  - fatigabilité anormale d'un membre,
  - troubles de l'équilibre et de la marche,
  - troubles du système nerveux autonome (troubles du transit, troubles cardiaques, déséquilibre tensionnel),
  - hypertonie (augmentation anormale du tonus musculaire),
  - paralysies : paraplégie (parfois asymétrique), hémiplégie, paraparésie ;
- des troubles sensoriels :
  - sensations anormales non douloureuses, comme des fourmillements, un prurit, ou une baisse de la sensibilité du toucher, du chaud ou du froid,
  - des douleurs fulgurantes, comme une névralgie (irritation d'un nerf) faciale, ou le signe de Lhermitte (très évocateur de la maladie) qui donne des sensations de décharges électriques dans le rachis et les membres à la flexion de la nuque,
  - une hyperpathie ou une allodynie[1],

1. Perception exagérée et douloureuse d'un stimulus ordinaire.

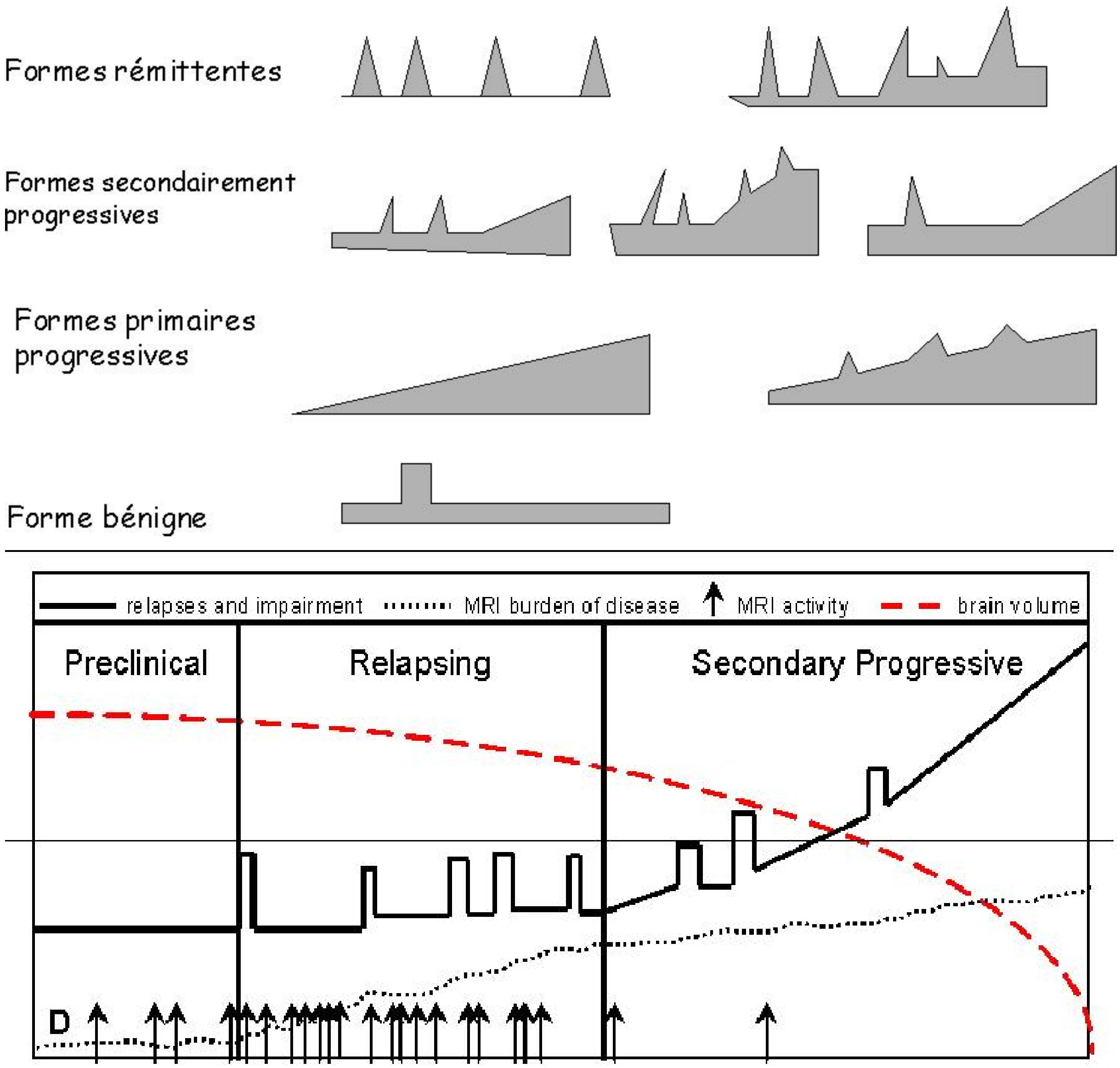


FIG. 2.4 – *En haut, la courbe indique la progression des symptômes de la maladie. Les poussées apparaissent sous forme de pics. En bas, on voit l'évolution de la pathologie la plus répandue : avant la maladie, phase rémittente, puis phase secondairement progressive.*

- troubles de la marche, incapacité à reconnaître le sens de position d'un membre, ou les objets par palpation,
- troubles urinaires, sphinctériens, génitaux.

La gravité des symptômes d'un patient atteint de sclérose en plaques peut être quantifiée grâce à des échelles de référence. Actuellement, c'est l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale, soit en français échelle étendue de l'état de déficience) mise au point par le Dr Kurtzke (Kurtzke,

Âge de début en années	Pourcentage des patients étudiés (1096)	Névrite [1] optique	Troubles sensitifs	Troubles moteurs aigus	Troubles moteurs progressifs	Diplopie [2] et/ou vertiges	Ataxie [3] ou troubles de l'équilibre
< 20	11,9%	22,9	46,5	6,1	3,8	17,6	13,7
20 – 29	39,7%	22,8	52,5	7,3	6,2	12,4	11,3
30 – 39	28,3%	13,2	44,2	6,8	14,5	11,0	14,8
40 – 49	15,8%	9,2	33,5	2,9	30,6	16,8	12,7
> 49	4,3%	6,3	31,9	4,2	46,8	12,8	10,6
Moyenne	-	17,2	45,4	6,2	13,9	12,9	13,2

TAB. 2.1 – *Étude de la répartition des symptômes en fonction de l'âge des patients : pourcentage des symptômes pour 1096 patients. Tableau provenant du site internet de l'ARSEP (voir annexe C).*

1. inflammation d'un nerf.
2. trouble de la vue (deux images pour un seul objet).
3. mauvaise coordination des mouvements.

1983) qui est utilisée par les neurologues (voir tableau 2.2).

2.1.3.2 Troubles cognitifs et psychopathologiques

Si pendant de nombreuses années, la sclérose en plaques a été considérée comme une maladie chronique responsable d'un handicap physique, les médecins et les patients ont souvent négligé l'existence de déficits cognitifs difficilement quantifiables. Charcot avait remarqué dans sa description de la maladie (Charcot, 1898) que des troubles de la mémoire et du comportement avaient lieu, mais ces troubles cognitifs ont été considérés comme non spécifiques jusqu'au milieu du XX^{e} siècle. De plus en plus fréquemment détectés, ils n'en sont pas moins extrêmement difficiles à prendre en charge (Lebrun, 2001a). Des troubles cognitifs et psychopathologiques concernent la majorité des patients atteints de sclérose en plaques et peuvent comme les symptômes physiques être aggravés par d'autres facteurs (traitements, dépression, stress, fatigue).

Même si les premières études évaluaient leur fréquence à 5% (Kurtzke, 1970), leur incidence est en fait supérieure à 50% avec une intensité des symptômes extrêmement variable. Des études très récentes tentent de montrer l'impact de la sclérose en plaques sur le comportement et les capacités cognitives des patients.

- Les troubles cognitifs sont très nombreux et variés, et surviennent dans toutes les formes évolutives de sclérose en plaques, à des degrés divers :
  - démotivation entraînant des problèmes de désinsertion sociale et/ou professionnelle (Rao et al., 1991b),

Score	Symptômes
0	Examen neurologique normal.
1.0	Pas de handicap, signes minimes d'un des paramètres fonctionnels (PF).
1.5	Pas de handicap, signes minimes dans plus d'un des PF.
2.0	Handicap minime d'un des PF.
2.5	Handicap minime dans deux PF.
3.0	Handicap modéré d'un PF, pas de problème de déambulation. Ce score est important : le patient a des symptômes réellement handicapants.
3.5	Pas de problème de déambulation mais handicap modéré (plus sévère que pour 3.0) dans un PF.
4.0	Pas de problème de déambulation (sans aide), indépendant, debout 12 heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère. Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos.
4.5	Déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale. handicap relativement sévère. Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos.
5.0	Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres Handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours
5.5	Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres. Handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée.
6.0	Aide unilatérale (canne, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire. Ce score est important : le patient à besoin d'aide pour se déplacer.
6.5	Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter.
7.0	Ne peut marcher plus de 5 m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant Fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert Est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. Score important : le patient ne peut plus se déplacer debout.
7.5	Incapable de faire quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant. A parfois besoin d'une aide pour le transfert. Peut faire avancer lui-même son fauteuil Ne peut y rester toute la journée. Peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne. Peut rester hors du lit la majeure partie de la journée. Conserve la plupart des fonctions élémentaires. Conserve en général l'usage effectif des bras.
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras. Conserve quelques fonctions élémentaires.
9.0	Patient grabataire. Peut communiquer et manger.
9.5	Patient totalement impotent. Ne peut plus manger ou avaler ni communiquer.
10	Décès lié à la SEP.

TAB. 2.2 – *L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale, soit en français échelle étendue de l'état de déficience) mise au point par le Dr Kurtzke (Kurtzke, 1983) est actuellement utilisée par les médecins pour quantifier la gravité des symptômes des patients atteints de sclérose en plaques. Les lignes grisées correspondent aux étapes importantes de la progression du handicap.*

- mauvaise exécution des actes simples et d'inobservance des traitements (Hakim et al.,

2000),
  - troubles de mémorisation et d'attention, la perte des capacités exécutives et d'abstraction sont les principales plaintes des patients (Rao et al., 1991a; Janculjak et al., 1999),
  - ralentissement du traitement mental de l'information chez des patients présentant une névrite optique révélatrice de la sclérose en plaques, soulignant la précocité des symptômes (Feinstein et al., 1992; Landro et al., 2000).
  - de manière exceptionnelle, il peut également survenir également une altération des fonctions symboliques, du langage, ou de la mémoire à court terme.
- Les troubles psychopathologiques sont fréquents et apparaissent sous des formes variées (Diaz-Olavarrieta et al., 1999) chez les patients atteints de sclérose en plaques. Ils ne sont qu'exceptionnellement révélateurs de la maladie (Pine et al., 1995) :
  - dépression,
  - agitation,
  - anxiété,
  - irritabilité,
  - apathie (indifférence affective),
  - euphorie,
  - désinhibition,
  - hallucinations,
  - rires et pleurs spasmodiques.

2.1.3.3 Traitements

Il n'existe pas actuellement de traitement curatif efficace de la maladie. On peut considérer deux types de traitements : les traitements symptomatiques, et les traitements qui visent à ralentir l'évolution de la maladie, et à diminuer l'intensité et le nombre des poussées.

La sclérose en plaques est une maladie dont les symptômes ont des conséquences sévères sur le bien-être du patient, particulièrement ceux qui diminuent son autonomie ou qui le font souffrir. Les traitements symptomatiques ont pour unique objectif d'améliorer la vie du patient en visant directement ses symptômes, c'est à dire les conséquences physiques, cognitives et psychiques (Lebrun, 2001a) de la démyélinisation. Les myorelaxants (décontracturants), antispasmodiques, antalgiques (antidouleurs) et la rééducation sont des traitements permettant d'améliorer les capacités physiques. Une bonne prise en charge psychologique familiale et sociale, ainsi que certains médicaments antidépresseurs permettent de diminuer les troubles cognitifs et psychiques du patient.

Par ailleurs, il existe des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs (Lebrun, 2001c; Lebrun, 2001b) dont le but est de ralentir l'évolution de la sclérose en plaques (espacement des poussées, et diminution de leur intensité) : cortisone qui diminue la durée des poussées, les interférons-β, le copolymère, les cytostatiques (mitoxantrone, cyclophosphamide, methotexate) qui diminuent le nombre de poussées et limitent la progression du handicap.

Les traitements pour la sclérose en plaques sont au cœur de la recherche médicale. Plusieurs axes se dégagent :

- l'immunologie : de nouveaux traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs sont régulièrement testés, comme par exemple la mitoxantrone. Ils ne sont utilisés aux États-Unis et en France que dans des formes très actives de sclérose en plaques.
- neurologique : la principale motivation serait d'arriver à augmenter la remyélinisation de manière à la rendre aussi efficace que la démyélinisation. Par exemple, la transplantation de cellules de Schwann ou d'oligodendrocytes qui sont à l'origine de la synthèse de la myéline dans le système nerveux.
- la génétique : s'il n'y a pas de traitement en cours d'expérimentation, des recherches sont menées afin de comprendre plus exactement l'importance du facteur génétique dans la maladie, de manière à en déduire d'éventuelles thérapies géniques.

2.2 Démarche diagnostique pour la sclérose en plaques

2.2.1 Examen neurologique, examens complémentaires et diagnostic différentiel

Le diagnostic actuel repose principalement sur des examens neurologiques divisés en quatre étapes.

- L'examen clinique. Son but est d'évaluer l'état de santé du patient, grâce d'une part à son interrogatoire, et d'autre part à son examen objectif. L'interrogatoire, bien que subjectif, est une étape primordiale de l'examen clinique, car il va permettre d'établir une chronologie des symptômes, ainsi que des causes éventuelles. Dans le cas de la sclérose en plaques, l'interrogatoire va par exemple permettre de connaître l'âge auquel les premiers symptômes sont apparus, ou encore l'évolution par poussée de la maladie. L'examen neurologique objectif a pour but d'établir plus précisément quelles sont les fonctions neurologiques atteintes. Ceci permet généralement de tendre vers un diagnostic plus précis, mais également de mieux connaître le siège des lésions neurologiques, ainsi que l'étiologie de la maladie. Un examen neurologique peut être partiel ou complet suivant ce que l'interrogatoire a permis de dégager. Un examen complet permet de vérifier les fonctions motrices, les réflexes, la sensibilité, la coordination du mouvement, la statique (localisation dans l'espace, équilibre, ...), les fonctions génito-sphinctériennes, les nerfs crâniens (nerf olfactif, nerf oculaire moteur, nerf acoustique, ...), les fonctions d'intégration complexes (parole, capacité d'abstraction, ...) ; un examen général complémentaire peut être utile. Le cumul de signes cliniques correspondant à des zones neurologiques éloignées fait généralement penser à la sclérose en plaques.
- Détermination du siège des lésions. Cette étape utilise les constatations faites lors de l'examen clinique. Cette évaluation de la topographie des zones lésées est nécessaire pour affiner le diagnostic.
- Les grandes étiologies. Dans le cas de la sclérose en plaques, c'est par élimination que l'on

finit par penser à la pathologie. C'est donc en l'absence d'une étiologie bien définie qu'on sera amené à penser, en faisceau avec les autres éléments cliniques, à une sclérose en plaques.

– Les examens complémentaires. Pour la plupart des maladies neurologiques, il peut être extrêmement utile de recourir à d'autres examens qui vont permettre de confirmer ou d'infirmer des possibilités différentes émises lors de l'examen clinique. On peut citer entre autres : les examens ophtalmologiques, les examens oto-rhino-laryngologiques, les biopsies, les examens électrophysiologiques, les examens radiologiques (radiographie standard, scanner X, imagerie TEMP ou TEP, échographie, IRM, ...). Dans le cas de la sclérose en plaques, le diagnostic s'appuie en grande partie sur un bilan sanguin complet, sur une étude du liquide céphalo-rachidien, sur une étude des potentiels évoqués mesurés par électro-encéphalographie (voir figure 2.5, et sur les images IRM du patient.

FIG. 2.5 – *Préparation d'un sujet à un examen de potentiels évoqués.*

Lors de l'examen clinique, l'interrogatoire peut donner une indication sur la dynamique de la maladie ; l'évolution par poussées et rémissions doit faire penser à la sclérose en plaques. L'aspect temporel de la maladie est primordial. La recherche d'un diagnostic différentiel est alors indispensable, et généralement, le diagnostic de sclérose en plaques se fait dans le temps. Typiquement, une seule poussée ne suffit généralement pas pour avoir la certitude qu'un patient a une sclérose en plaques, même si l'ensemble des éléments diagnostiques semblent s'orienter vers cette hypothèse. De plus, une fois le diagnostic établi, il est important de connaître plus précisément le stade de la maladie et sa gravité pour choisir la meilleure voie de traitement possible. C'est grâce à la fréquence des poussées, et à la qualité des rémissions que l'on va avoir cette information. Une étude dynamique de la pathologie est donc généralement nécessaire.

2.2.2 Utilisation de l'IRM

Pour la sclérose en plaques, l'IRM est très certainement l'examen complémentaire le plus utilisé. Il donne une indication sur la nature des tissus, et notamment, il fait apparaître les zones démyélinisées qui sont évocatrices de la sclérose en plaques (Newcombe et al., 1991). De plus, il n'est pas invasif pour le patient, ce qui permet de l'utiliser sans hésitation pour le suivi temporel et le diagnostic différentiel.

Par contre, l'examen IRM n'est pas spécifique pour la sclérose en plaques. Il possède une valeur prédictive positive [1], mais il existe plusieurs cas où les images contiennent des zones lésionnelles d'apparence identique aux lésions de sclérose en plaques (Bastianello, 2001), mais de nature complètement différente en réalité. Ceci confirme l'importance du diagnostic neurologique et du suivi temporel : une image IRM seule ne permet pas de faire un diagnostic de sclérose en plaques.

L'IRM contribue au diagnostic de la maladie (Tourbah et Berry, 2000; Tourbah et Lyon-Caen, 2001; Fazekas et al., 1998; Van Walderveen et al., 1995; Wallace et al., 1992; Uhlenbrock et Sehlen, 1989), au suivi des patients au cours du temps (Filippi et Grossman, 2002; Tourbah, 2001; Duprez et Indekeu, 1999; Guttmann et al., 1999; Guttmann et al., 1995), et à l'évaluation de traitements (McFarland et al., 2002; Lebrun, 2001b; Evans et al., 1997; Truyen et al., 1996; Prisms, 2001). Son intérêt pour le pronostic dans le cadre de la sclérose en plaques semble réel, mais aucun travail n'en apporte une preuve formelle. L'utilisation de l'IRM pour la sclérose en plaques est un sujet d'étude à part entière, et il est extrêmement important de bien connaître ce que révèlent les images IRM pour les interpréter de la manière la plus réaliste possible. Beaucoup de travaux sont publiés sur ce sujet, et l'utilisation de l'IRM évolue nettement au cours des années (Tourbah et Lyon-Caen, 2001; Berry et al., 2001; Stevenson et al., 2000; Tourbah et Berry, 2000; Fazekas et al., 1998; Evans et al., 1997; Van Waesberghe et al., 1997; Barbosa et al., 1994; Wallace et al., 1992; Newcombe et al., 1991).

Différents protocoles sont utilisés en IRM pour voir les lésions de sclérose en plaques. De nombreux articles montrent la corrélation qui existe entre les lésions et leur aspect à l'IRM (Stevenson et al., 2000; Paty, 1999; Barbosa et al., 1994; Van Walderveen et al., 1999; Newcombe et al., 1991), et il est impossible d'être exhaustif sur ce sujet. Au cours de la maladie, les zones démyélinisées apparaissent comme des zones d'hypersignal sur des images pondérées en T2. Les lésions jeunes sont donc visibles dans cette pondération. Les images de densité de protons sont très proches des images pondérées en T2, mais le liquide céphalo-rachidien apparaît avec un hypersignal moindre, rendant difficile la distinction entre la substance grise et ce liquide. Les lésions proches des ventricules se distinguent alors parfois mieux. La pondération en T1 (Truyen et al., 1996; Van Walderveen et al., 1995; Uhlenbrock et Sehlen, 1989; O'Riordan et al., 1998; Van Walderveen et al., 1999) permet pour sa part de ne voir que les lésions gliotiques, ou nécrotiques ou très œdémateuses. Certaines lésions (ou parties de lésions) qui apparaissent en T2 (et en image de densité de protons) ne sont donc pas visibles en T1. Par ailleurs, après injection d'un produit de contraste paramagnétique, le gado-

1. La valeur prédictive positive est la probabilité d'avoir réellement la maladie quand le test est positif (calcul d'une probabilité conditionnelle).

linium, l'état de la barrière hémato-encéphalique apparaît. L'augmentation de la perméabilité de celle-ci laisse passer le gadolinium dans l'encéphale, ce qui se traduit par un rehaussement du signal au niveau de certaines lésions dans les images pondérées en T1. Ces hypersignaux correspondent généralement à des lésions récentes inflammatoires.

Ainsi, la combinaison des images pondérées en T2 (et densité de protons), T1, et T1 avec injection de gadolinium permet de visualiser des lésions d'âge différent : démyélinisantes, inflammatoires, gliotiques, nécrotiques. La figure 2.6 montre une coupe commune d'IRM dans ces quatre pondérations.

L'IRM étant également en constante évolution depuis ses débuts, de nouveaux protocoles sont mis en place régulièrement, et certains s'avèrent être adaptés à la sclérose en plaques (Berry et al., 2001; Filippi, 2001b; Filippi, 2001a). Par exemple, dans certaines images pondérées en T2, ou en densité de protons, il peut être difficile de distinguer les lésions proches des ventricules ; l'IRM FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) permet d'atténuer le signal des fluides, et notamment celui du liquide céphalo rachidien contenu dans les ventricules mais pas celui des lésions jeunes que l'on voit alors beaucoup mieux (voir figure 2.7).

D'autre part, on peut noter que l'atrophie cérébrale qui existe également dans certaines formes de sclérose en plaques, se voit sur les différentes IRM (Sailer et al., 2001). Son étude permet d'affiner le pronostic de la maladie.

Nature des tissus	T1	T1 + Gadolinium	T2	FLAIR
Nécrose (LCR [a])	Hyposignal fort	Hyposignal fort	Hyper signal fort	Hyper signal fort
Œdème lésionnel	Hypo signal faible (parfois)	Hyper signal faible	Hyper signal	Hyper signal
Gliose [b]	Hypo signal faible (parfois)	Hypo signal faible (parfois)	Hyper signal	Hyper signal
Zone active	Hyper signal faible (parfois [c])	Hyper signal	Hyper signal	Hyper signal
Œdème péri-plaque	Idem œdème lésionnel, mais plus faiblement marqué			

TAB. 2.3 – *L'aspect des lésions dans les principales modalités IRM.*

[a] liquide céphalo-rachidien.
[b] zone démylélinisée.
[c] en T1, on peut observer un léger hypersignal autour de la nécrose ou de l'œdème qui correspond à une forte concentration de macrophages.

2.2.3 Les critères de diagnostic pour la sclérose en plaques

À la première poussée, le diagnostic est assez difficile à poser de manière sûre et définitive. Même si le clinicien (le radiologue et surtout le neurologue) peut avoir une présomption avec les différents éléments cliniques et para-cliniques, il est important de ne pas inquiéter un patient inutilement. À l'inverse, il est aujourd'hui prouvé que la mise en place d'un traitement de manière précoce permet de ralentir significativement l'évolution de la maladie. C'est pourquoi il est devenu indispensable de définir des critères de diagnostic précis qui permettent dans la majeure partie des cas de ne pas

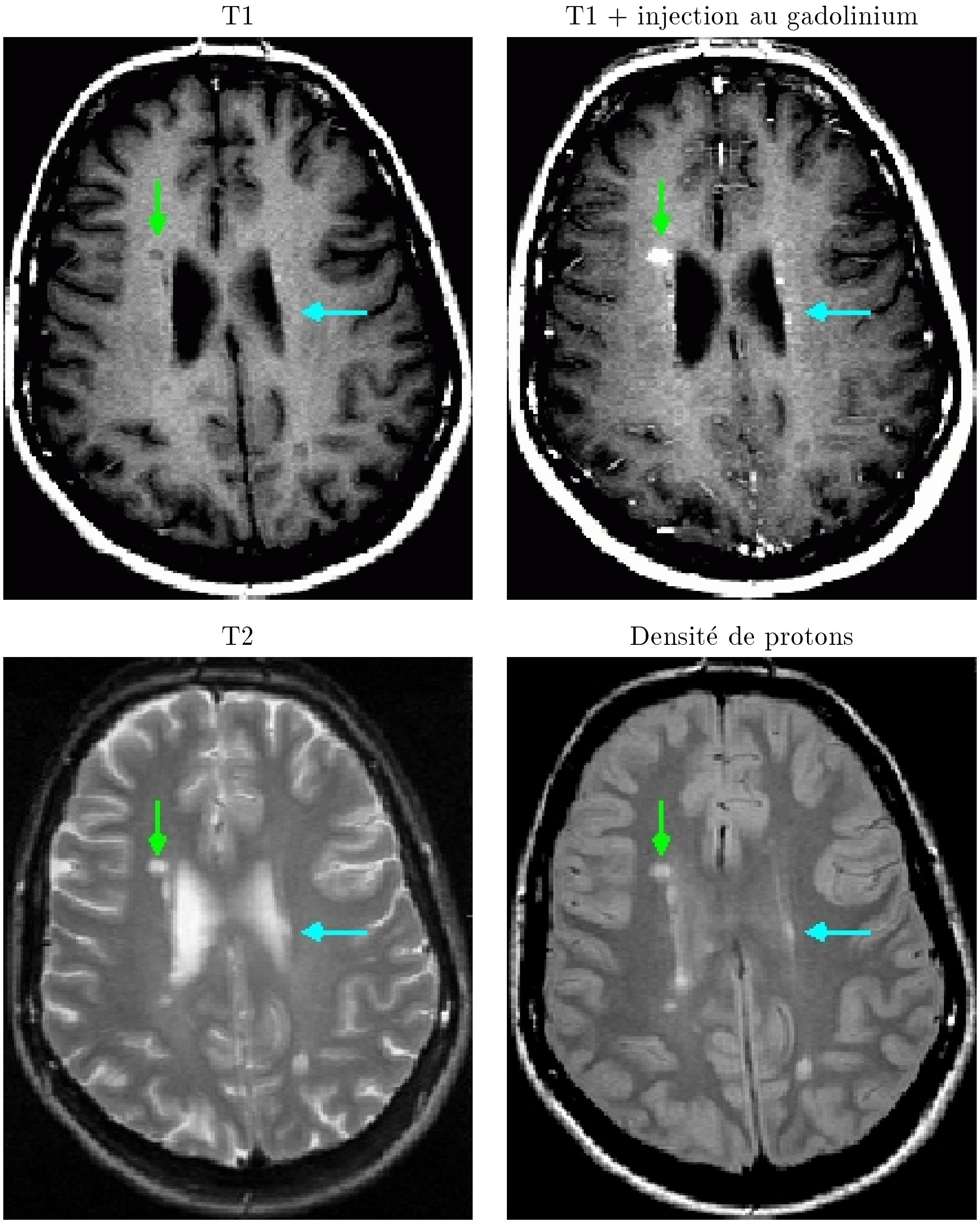


Fig. 2.6 – *Au cours de la maladie, les zones démyélinisées apparaissent comme des zones d'hypersignal sur des images pondérées en T2. Les lésions jeunes sont donc visibles dans cette modalité. Les images de densité de protons sont très proches des images pondérées en T2. La pondération en T1 permet pour sa part de ne voir que les lésions gliotiques, ou nécrotiques. Par ailleurs, après injection d'un produit de contraste paramagnétique, le gadolinium, l'état de la barrière hémato-encéphalique apparaît. L'augmentation de la perméabilité de celle-ci laisse passer le gadolinium dans l'encéphale, ce qui se traduit par un rehaussement du signal au niveau de certaines lésions dans les images pondérées en T1. La combinaison des images pondérées en T2 (et densité de protons), T1, et T1 avec injection de gadolinium permet de visualiser des lésions d'âge différent. On voit en haut à gauche des ventricules (flêche verte sur l'image) une lésion inflammatoire (hyposignal en T1 et hypersignal en T1 avec injection de gadolinium. On peut voir sur la droite des ventricules (flêche bleue sur l'image) une lésion jeune qui n'apparaît clairement que sur les images en T2 et de densité de protons. Enfin, on distingue mieux les lésions proches des ventricules dans l'image de densité de protons que dans l'image pondérée en T2 dans cet exemple.*

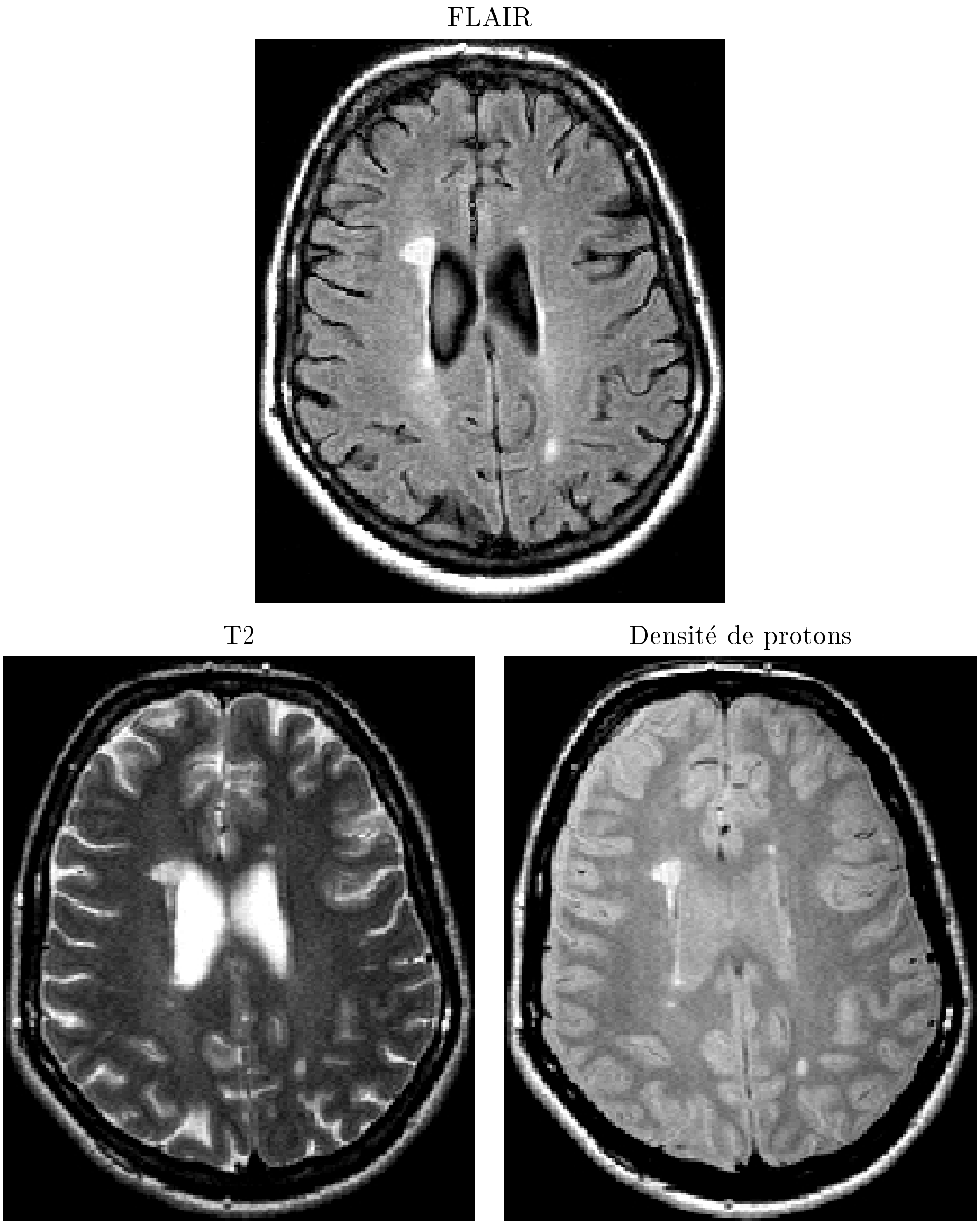


Fig. 2.7 – *Dans certaines images pondérées en T2, ou en densité de protons, il peut être difficile de distinguer les lésions proches des ventricules ; l'IRM FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) permet d'atténuer le signal des fluides, et notamment celui du liquide céphalo rachidien contenu dans les ventricules mais pas celui des lésions jeunes que l'on voit alors beaucoup mieux.*

se tromper. Il y a d'une part des critères spécifiques sur les IRM, et d'autre part des critères plus complets fondés sur l'ensemble des examens disponibles pour les cliniciens.

Les critères diagnostiques IRM utilisés aujourd'hui sont ceux de Barkhof (Barkhof et al., 1997), qui semblent plus précis que les précédants (Paty et al., 1988; Fazekas et al., 1988). Un patient a des IRM suggestives (correspondant à un patient atteint de sclérose en plaques) si au moins 3 des critères suivants sont rencontrés.

- Une lésion rehaussée par le gadolinium ou 9 lésions hyperintenses T2.
- Au moins une lésion sous-tentorielle qui est la zone située en dessous de la tente du cervelet [1].
- Au moins 1 lésion juxta-corticale (à proximité du cortex correspondant à la couche de neurones disposée à la surface du cerveau).
- Au moins 3 lésions périventriculaires c'est-à-dire situées à proximité des ventricules qui sont des cavités contenant le liquide céphalo-rachidien.

D'autre part, les critères de diagnostic sur l'ensemble des examens cliniques et para-cliniques utilisés aujourd'hui sont ceux de McDonald (McDonald et al., 2001) qui ont récemment remplacé ceux de Poser (Poser et al., 1983). À partir de l'ensemble des éléments récoltés, on cherche à poser le diagnostic suivant l'idée que la sclérose en plaques présente à la fois une dissémination spatiale (les lésions peuvent apparaître à plusieurs endroits du cerveau, dans la moelle épinière, ou dans les nerfs optiques) et une dissémination temporelle (les lésions sont évolutives et d'âge différent). L'exemple des critères pour diagnostiquer une forme poussées rémittentes (voir figure 2.4) illustre ceci ; un tel diagnostic sera posé si on se trouve dans l'un des cas suivants.

- Le patient a fait deux poussées avec deux symptômes différents (ou plus).
- Le patient a fait deux poussées, mais un seul symptôme identique lors des deux poussées. La dissémination spatiale n'est pas prouvée, et c'est l'IRM qui est utilisée dans ce cas :
  - l'IRM est suggestive selon les critères de Barkhof ;
  - l'IRM est douteuse selon les critères de Barkhof, et le liquide céphalo-rachidien contient des anticorps spécifiques à la sclérose en plaques.
- Le patient a fait une seule poussée, mais avec deux symptômes différents simultanés. La dissémination temporelle n'est pas prouvée. Dans ce cas, deux critères sont possibles pour fixer le diagnostic :
  - une deuxième poussée survient ;
  - l'IRM est évolutive (comparaison de deux IRM à des instants différents).
- Si une seule poussée survient avec un seul symptôme, ni la dissémination spatiale ni la dissémination temporelle ne sont prouvées. Il faut alors recourir aux deux précédents critères conjointement pour aboutir au diagnostic positif de sclérose en plaques.

---

1. La tente du cervelet est une membrane dont l'étendue est relativement importante. Elle est issue de la dure-mère (une des trois méninges de protection du système nerveux central), elle est tendue horizontalement en arrière du tronc cérébral (partie du système nerveux située en dessous du cerveau et en avant du cervelet). La tente du cervelet sépare l'intérieur du crâne en deux zones ou deux compartiments si l'on préfère, qui sont : l'étage supra-tentoriel qui contient le cerveau et l'étage sous-tentoriel correspondant à la partie du système nerveux située en dessous du cerveau et comprenant le tronc cérébral et le cervelet.

2.3 Automatisation du traitement des IRM pour la sclérose en plaques

2.3.1 Objectifs de l'automatisation

2.3.1.1 3D et 3D + t

L'IRM peut être utilisée en clinique de manière statique ou dynamique. Dans le cadre d'un diagnostic, une acquisition à un instant donné peut apporter un élément de preuve de la maladie (voir les critères de Barkhof et de McDonald décrits à la section 2.2.3). L'IRM est aussi très souvent utilisée de manière temporelle, aussi bien pour le diagnostic (diagnostic différentiel), que pour le suivi des patients, ou l'évaluation de nouveaux traitements.

L'automatisation des démarches d'aide aux cliniciens pour toutes les tâches utilisant l'IRM va alors passer par l'élaboration d'outils de traitement et d'analyse des images 3D (empilement de coupes 2D) et d'images 3D + t (une série d'IRM acquises au cours du temps).

2.3.1.2 Une aide pour les praticiens

La quantité d'information disponible pour le diagnostic, le suivi des patients ou l'évaluation de nouveaux traitements est importante. Les praticiens hospitaliers sont alors confrontés à plusieurs problèmes :

- ils passent beaucoup de temps à réaliser des tâches systématiques et fastidieuses (détection de lésion, contourage, évaluation de la taille des plaques, évaluation de la charge lésionnelle, ...) ;
- il leur est difficile d'obtenir des mesures objectives et tout à fait reproductibles ;

Par conséquent, l'exploitation des ressources et notamment des IRM est souvent incomplète et se fait à un coût non négligeable.

Des outils de pré-traitement des IRM servent à modifier l'apparence des IRM ou des séries d'IRM de manière à faciliter la tâche du médecin dans son travail habituel :

- La normalisation de la géométrie 3D :
  - réalignement des volumes (coupes deux à deux) ;
  - réorientation des images dans un référentiel commun ;
- La normalisation des intensités :
  - lissage des images (atténuation du bruit, et autres artefacts) ;
  - correction du biais spatial ;
  - correction du biais temporel ;
- La normalisation de l'échelle de temps : interpolation d'images.

Des outils d'analyse des images IRM permettent quant à eux d'assister le clinicien dans sa tâche de diagnostic, de suivi de patients, ou d'évaluation de traitement en extrayant des éléments quantitatifs des IRM ou séries d'IRM (Vandermeulen et al., 2000). Très souvent, ces algorithmes fonctionnent après les programmes de pré-traitement qui ont en quelque sorte préparé les images.

2.3.1.3 Mesures quantitatives

Il est indispensable de mesurer quantitativement les effets de la maladie (Grimaud et al., 2002). Par exemple il est très intéressant de savoir combien de lésions sont présentes et quelles sont les nouvelles lésions qui sont apparues ou ont disparu entre 2 acquisitions : quel est le volume lésionnel (ou charge lésionnelle) total ainsi que son évolution temporelle. Ces données quantitatives peuvent alors être corrélées aux symptômes et/ou à la prise d'un traitement. Par le biais de telles mesures, on peut donc à la fois :

- mieux comprendre la maladie, sur chaque cas, mais aussi de manière générale ;
- réaliser un suivi temporel du patient en adaptant, parfois de manière anticipée, les traitements et la prise en charge, non plus uniquement à partir de l'aggravation des symptômes, mais aussi en fonction des mesures obtenues à partir des IRM ;
- mesurer l'efficacité d'un traitement, soit pour vérifier qu'il est bien adapté, soit dans le cadre d'essais thérapeutiques.

2.3.2 Méthodes automatiques en 3D

Beaucoup de travaux de recherche ont permis de réaliser la détection et la segmentation automatiques de lésions de sclérose en plaques à partir d'IRM acquises à un instant donné. Plusieurs techniques ont été développées utilisant par exemple des méthodes de seuillage (simple, par hystéresis, ...), de la morphologie mathématique, ou encore de la classification de tissus (Expectation-Maximimation), etc (Grimaud et al., 2002; O'Riordan et al., 1998; Pachai et al., 1998; Zijdenbos et al., 1998; Krishnan et Atkins, 1998; Van Leemput et al., 2001; Udupa et al., 1997; Wells et al., 1996; Johnston et al., 1996; Kamber et al., 1995). Certaines méthodes fonctionnent à partir d'une seule image ; leur niveau de spécialisation varie, permettant par exemple d'appliquer les algorithmes pour plusieurs pathologies différentes, ou sur des images de nature variable (T2, T1, ...). D'autres reposent sur l'utilisation d'une combinaison de plusieurs images de modalités différentes et acquises au même instant (la plupart du temps, le même jour).

Des méthodes automatiques pour estimer l'atrophie du cerveau chez les patients atteints de sclérose en plaques ont également été menées récemment (Collins et al., 2001).

2.3.3 IRM 3D + t

L'intérêt d'utiliser l'IRM dans le cadre du suivi de la maladie est aujourd'hui incontestable (Guttmann et al., 1995; Guttmann et al., 1999; Duprez et Indekeu, 1999). L'utilisation d'une pondération particulière permet de s'intéresser à des lésions de nature (et d'âge) différente. L'étude temporelle des hypersignaux en IRM T2 (ainsi qu'en densité de protons ou en FLAIR) donne une bonne indication de l'évolution de la taille et de la localisation de la plupart des lésions, sans distinguer leur nature (nécrose, lésion gliotique, etc). L'analyse temporelle des IRM T1 permet plutôt de connaître l'évolution de la maladie en terme de lésions quasi-irréversibles[1] (nécrose). De manière générale, la charge lésionnelle en T1 augmente régulièrement, tandis que la charge lésionnelle en T2 est beaucoup plus variable (tout en tendant à l'accumulation). L'utilisation du gadolinium permet évidemment d'avoir une indication directe sur l'état d'évolution de chaque lésion, et plus particulièrement sur leur caractère inflammatoire récent.

L'exploitation des séries d'IRM acquises au cours du temps n'est pas une tâche facile. Du point de vue humain, une analyse précise et minutieuse nécessite la participation d'un spécialiste, qui maîtrise parfaitement l'anatomie et la pathologie étudiée. De plus, cette analyse est généralement laborieuse et souvent non reproductible (le même spécialiste risque de faire deux analyses différentes à des moments différents). Il paraît important de développer des méthodes d'aide à cette analyse d'images temporelles à rendre la lecture des séries d'images plus facile et plus accessible (travail moins laborieux et moins spécialisé), mais aussi à obtenir des résultats reproductibles (le plus objectifs possible), soit dans le temps, soit d'un patient à l'autre.

2.3.4 Comparaison des images deux à deux : méthodes fondées sur les déplacements apparents entre deux images

L'idée principale de ce type de méthodes est de comparer une image que l'on vient d'acquérir avec une image acquise dans le passé, généralement la dernière. Par ailleurs, on peut faire certaines remarques sur ces méthodes :

- elles permettent de faire une nouvelle analyse à chaque image qui vient d'être acquise, et ce dès la deuxième image sériée ;
- les programmes vont utiliser peu de données (deux images), nécessitant donc des ressources informatiques raisonnables (peu de mémoire, temps de calcul assez courts) ;
- elles vont permettre de déceler des évolutions entre deux instants, mais la synthèse de ces évolutions reste difficile à conduire sur une série complète d'images (plus de deux images).

Finalement, la comparaison d'images deux à deux est un outil qui semble particulièrement bien adapté au diagnostic différentiel, en ce sens qu'il permet de comparer l'état actuel du patient par rapport à un état connu. Les mécanismes de la maladie peuvent être étudiés, ainsi que certains paramètres d'efficacité des traitements, mais la synthèse des différentes analyses «ponctuelles» reste difficile.

Une première solution pour comparer deux images consiste à les soustraire (Lemieux, 1997; Lemieux et al., 1998). Une autre méthodologie fondée sur l'analyse des déformations entre les deux images a été récemment développée. Elle consiste à chercher les déplacements apparents entre les deux images au moyen d'un recalage non-rigide, puis à analyser ces déplacements apparents. Elle a été proposée et appliquée dans à des cas médicaux différents : changement de forme du *corpus callosum* dans des images 2D (Davatzikos et al., 96), lésions évolutives de sclérose en plaques

1. Même si Barkhoff a apporté une nuance en démontrant qu'un traitement par interférons-β-1b permettait une réduction de 30% de ces «trous noirs».

(Thirion et Calmon, 1997a; Thirion et Calmon, 1997b; Calmon et al., 1998a; Thirion et Calmon, 1999), ou encore tumeurs cérébrales évolutives (Calmon et al., 1998b).

2.3.5 Analyse sur un ensemble d'images : méthodes fondées sur l'analyse rétrospective de l'intensité de chaque point d'une série

Ce type de méthode vise à détecter et analyser *a posteriori* les évolutions dans une série d'images acquise au cours du temps. Les images sont toutes acquises pendant une période donnée, durant laquelle le spécialiste indiquera les états successifs de son patient du point de vue clinique, ainsi que les traitements qui lui ont été administrés. L'analyse d'image ne commence qu'après avoir obtenu toutes les images désirées sur la période fixée. On peut faire certaines remarques sur ces méthodes :

- généralement, elles vont s'appliquer à l'étude d'un patient sur une longue échéance (par exemple 1 an) ;
- elles sont synthétiques ; l'analyse au fil du temps est quasi impossible, mais au final on pourra extraire de l'information sur des périodes variables (court, moyen et long terme), et les mettre en correspondance avec le suivi clinique du patient ;
- l'étude va porter sur un grand nombre de données (souvent plus de dix images), demandant des ressources informatiques plus importantes (mémoire, temps de calcul, ...) ;
- les contraintes pour le patient sont assez importantes : on lui demande de faire des examens plus nombreux que pour un suivi standard, sans résultat immédiat, et à intervalle le plus régulier possible.

Ces méthodes semblent particulièrement bien adaptées à la compréhension des évolutions naturelles de la maladie, ainsi qu'à la mesure d'efficacité de traitements. Par contre, un suivi régulier du patient est beaucoup plus difficile, car en général ces méthodes utilisent l'ensemble des images de la série, qui doivent être nombreuses pour obtenir des résultats pertinents.

Ces méthodes reposent généralement sur des outils statistiques. Des travaux précédents ont été conduits dans le cadre de la détection et de la segmentation de lésions évolutives de sclérose en plaques à l'aide d'une statistique descriptive (moyenne, écart type, logique floue, ...) (Gerig et al., 1998; Gerig et al., 2000). La principale lacune qui consistait à ne pas tenir compte de la cohérence spatiale des évolutions a été prise en compte plus récemment, sous forme de post-traitements appliqués aux résultats précédents (Welti et al., 2001). Très récemment, une autre approche statistique a été proposée (Prima et al., 2002).

2.4 Organisation de la suite du mémoire

Le sujet de thèse avait dès le début pour but de participer à la mise en œuvre d'outils permettant de détecter et de quantifier des évolutions dans des séries d'images médicales monomodales d'un même patient au cours du temps. L'intérêt de tels outils pour le diagnostic différentiel et le suivi de patients (stade de la maladie, traitement, etc.) a ensuite orienté le sujet vers la spécialisation de nos méthodes à la sclérose en plaques nécessitant des comparaisons dynamiques. Nous avons développé des méthodes selon deux axes méthodologiques (voir figure 2.8) :

- par analyse d'un champ des déplacements apparents entre 2 images ;
- par analyse statistique de la courbe de l'intensité par rapport au temps de chaque voxel de l'images 3D + t.

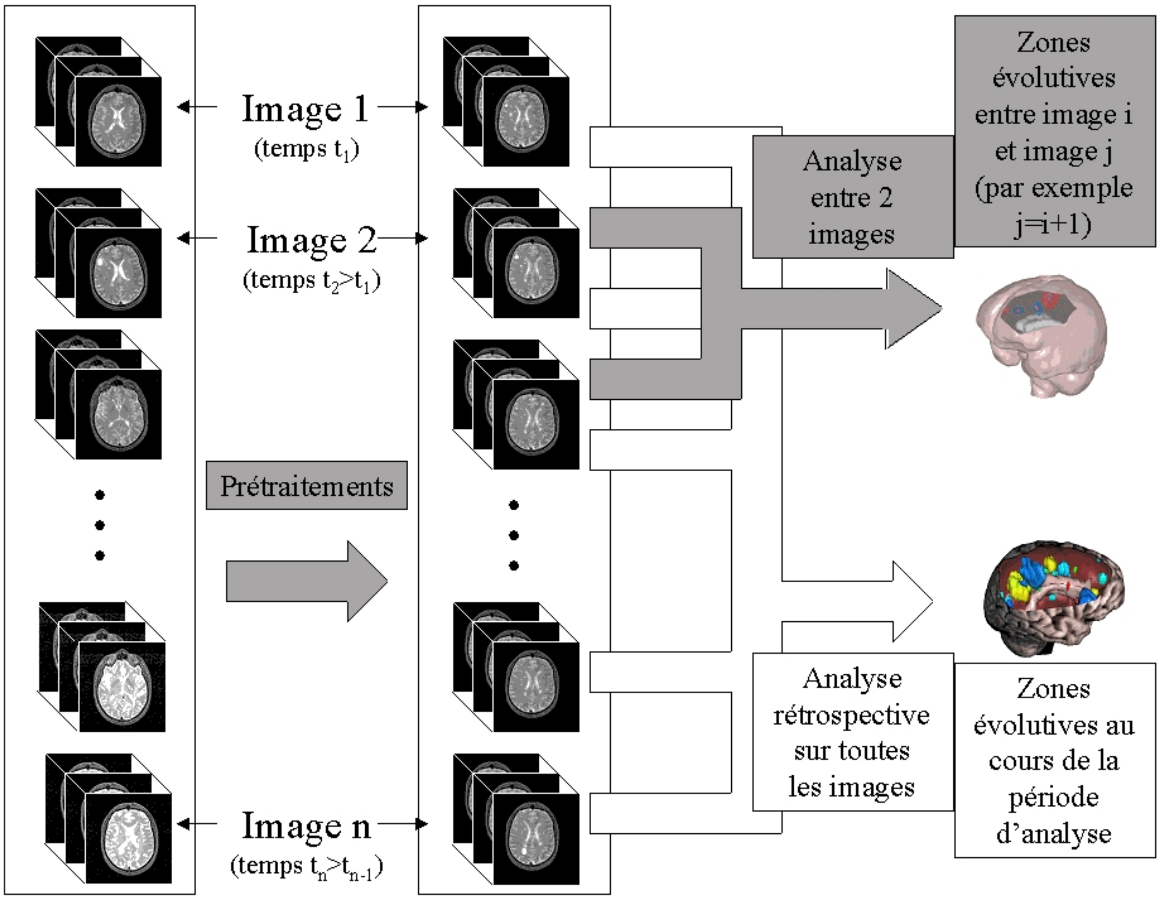


FIG. 2.8 – *Schéma général des contributions.*

Les trois parties qui suivent sont :

Normalisation des séries d'images. Cette étape préliminaire est indispensable à toutes les méthodes d'analyse automatiques actuelles. Les principales contributions dans ce domaine sont :

- l'utilisation dans un cadre donné de plusieurs algorithmes existants, dans le but d'obtenir une série d'images exploitables par un médecin ou par un programme de traitement automatique ;
- un algorithme de correction du biais temporel entre deux IRM ;
- un algorithme d'interpolation en forme et en intensité (collaboration avec P. Cachier).

Méthodes de détection et de quantification de processus évolutifs. C'est le point central des recherches de cette thèse :

- d'une part le développement d'une méthode de détection et de quantification de zones évolutives en exploitant un champ de déplacements apparents calculé par recalage non-rigide ;
- d'autre part la mise en œuvre de deux techniques de détection et de segmentation originales pour l'analyse rétrospective d'une série d'IRM d'un patient atteint de sclérose en plaques (à temps discret et à temps continu) ; dans ce contexte, il a fallu élaborer un modèle temporel de lésion de sclérose en plaques.

Résultats à partir de ces méthodes. Cette partie est décomposée en trois chapitres :

- résultats expérimentaux dans le cadre de la sclérose en plaques ;
- résultats «cliniques» et l'amorce d'un travail de validation ;
- conclusion et perspectives.

Deuxième partie

Normalisation

Introduction de la deuxième partie

Cette deuxième partie intitulée «normalisation» se propose d'apporter une contribution pratique au recalage et à la correction des intensités des images d'une série temporelle. Même si la contribution méthologique est mince dans ces deux chapitres, notre contribution pratique en revanche est fondamentale, en ce sens que notre principal travail a consisté à utiliser et à choisir des outils préexistants pour qu'une série d'images soit normalisée au mieux.

Les médecins, en effet, rencontrent deux soucis majeurs lorsqu'ils ont besoin de comparer des images acquises au cours du temps. Tout d'abord, le cerveau d'un patient n'est pas exactement positionné de la même façon dans deux IRM. Le médecin avec sa connaissance de l'anatomie va être capable, par abstraction, de trouver les correspondances entre deux images, intelligence dont l'ordinateur est dépourvu : ce décalage pose problème dans le cas d'une analyse automatique. Une seconde difficulté survient du fait que l'intensité qui est reliée aux tissus dans l'IRM est sujette à des perturbations (bruit, biais spatial, biais temporel).

Le chapitre trois de cette thèse correspond à un état de l'art des méthodes de recalage et à la justification et à l'exposé de la méthode choisie pour notre application à la sclérose en plaques. Le chapitre quatre est quant à lui dédié à un état de l'art des méthodes permettant de corriger les défauts de l'acquisition qui entraînent des différences d'intensité, ainsi qu'à la proposition d'une méthode originale adaptée à la correction de l'échelle de niveaux de gris de deux IRM.

En ce qui concerne la normalisation des images d'une série temporelle, une partie du travail a consisté à développer une méthode d'interpolation d'images (au sens d'ajout d'images intermédiaires) fondée sur les variations d'intensité et de forme. Ces travaux permettent dans le cas de séries d'IRM de normaliser la résolution spatiale (en créant des coupes lacunaires) ou la résolution temporelle (en créant des images 3D lacunaires). La méthode développée est volontairement présentée dans l'annexe E et non dans un chapitre au cœur de la thèse car les méthodes de détection et de quantification que nous avons développées (voir chapitres 5 et 6) ne requièrent pas ces interpolations.

Chapitre 3

Normalisation de la géométrie 3D : réorientation de coupes et de volumes

Les séries d'images, séries d'IRM dans le cas de notre application à la sclérose en plaques, sont sujettes à des décalages géométriques. D'une part, certaines acquisitions reconstruites en 3 dimensions comportent des décalages entre des coupes successives. D'autre part, un problème beaucoup plus courant, et qui rend impossible la plupart des analyses automatiques, est que les images de la série temporelle ne sont pas alignées deux à deux. Un patient atteint de sclérose en plaques passe généralement à nouveau à l'IRM après plusieurs jours, voire plusieurs semaines ou plusieurs mois, et sa position dans l'imageur n'est jamais vraiment la même. Ces deux types de décalage spatial peuvent être corrigés par des algorithmes de recalage, dont nous faisons un état de l'art dans ce chapitre. Nous verrons ensuite quelle méthode nous avons choisie pour aligner les images de la série entre elles.

3.1 Qu'est-ce que le recalage?

D'une manière très générale, on peut dire que le recalage permet d'établir une relation géométrique entre des objets représentés dans des images. Ce terme est cependant assez vague et regroupe un très grand nombre de problématiques différentes. Dans le cadre du recalage d'images médicales, et plus précisément dans le cadre d'une analyse de série d'images du même patient au cours du temps, on cherche une transformation géométrique entre deux images de sorte qu'un même point image (c'est-à-dire de même coordonnées) corresponde au même point anatomique réel. Suivant le type d'applications médicales, la transformation recherchée peut avoir un nombre de degrés de liberté très variable. Quelques exemples d'applications permettent d'illustrer ce propos :

- Dans le cadre de l'aide au diagnostic pour la sclérose en plaques un neurologue est régulièrement amené à comparer les IRM (pondérées en T2 par exemple) du cerveau d'un patient acquises à quelques jours d'intervalle, en général entre une semaine et trois mois. Ce diagnostic différentiel est souvent assez difficile pour le médecin, car le patient n'a pas tout à fait la même position dans l'imageur d'une acquisition sur l'autre : un point du cerveau (réel) ne sera pas repéré par une unique coordonnée dans les deux images (figure 3.1-a et 3.1-b). Le cerveau est une structure anatomique stable au cours du temps pour un individu donné (y compris dans le cadre de la sclérose en plaques, où il n'y a pas d'apparition de matière dans les tissus cérébraux, mais une modification de ces tissus). Le problème de recalage associé à cette application intra-patient, mono-modal, avec l'étude d'une structure stable va donc simplement consister à aligner les images tridimensionnelles (voir figure 3.1-a et 3.1-c), c'est-à-dire à calculer une transformation rigide 3D à 6 degrés de liberté (3 paramètres de translation, et 3 paramètres de rotation) qui permet d'exprimer le changement de repère entre les deux images (Gerig et al., 2000; Rey et al., 2002; Rey et al., 2001a).
- Avec certains types d'imagerie, on obtient des images distordues géométriquement. C'est le cas par exemple des IRM de tenseur de diffusion (voir figure 3.2). Si l'on veut fusionner l'information de ces acquisitions avec des images anatomiques (IRM pondérée en T1 par exemple, très peu distordue géométriquement), on va chercher une transformation qui prenne en compte ces distorsions. On peut par exemple rechercher une transformation affine (à 12 paramètres en 3D) qui permettra de mettre en correspondance l'image anatomique avec la trace du tenseur de diffusion (voir figure 3.3).
- Utilisation d'un atlas pour détecter, voire segmenter, certaines structures dans l'image d'un individu particulier ; on peut citer des travaux sur le foie (Soler, 1999), ou sur le cerveau (Thirion, 1995). Dans cet exemple, on prendra comme atlas une image de cerveau d'un sujet sur laquelle des experts ont réalisé une segmentation et un étiquetage de structures anatomiques (figure 3.4). Ces structures, bien que variables d'un individu à l'autre (tant en position qu'en taille) sont comparables. On peut alors chercher une transformation qui établit une correspondance entre les structures dans l'image de l'atlas et les mêmes structures dans l'image du patient (figure 3.4). La variabilité de telles structures ne peut généralement pas s'exprimer

sous forme d'un modèle paramétrique (affine, polynomial, spline, ...), et conduit à rechercher un champ de vecteurs entre les deux images en guise de transformation.

a b c

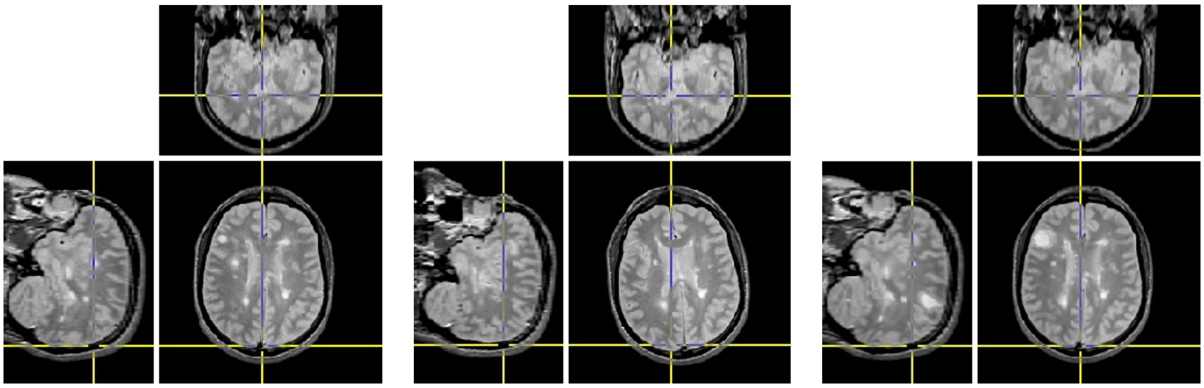


FIG. 3.1 – *Un exemple de recalage où les objets ne se déforment pas d'une image à l'autre ; c'est seulement la position des objets qui est différente. Une transformation rigide 3D à 6 paramètres exprime cette transformation entre les deux IRM. a) Une IRM (dont on voit les projections selon les trois directions de l'espace) d'un patient atteint de sclérose en plaques. b) Une image du même patient acquise deux mois plus tard ; un même point anatomique n'a pas la même coordonnée dans les deux images temporelles. c) Après recalage rigide de la deuxième image, les mêmes points anatomiques ont des coordonnées identiques.*

Par ailleurs, du point de vue algorithmique, il existe une grande diversité de méthodes et de mises en œuvre : il est difficile d'établir un état de l'art exhaustif dans ce domaine tant il est étudié au niveau de la communauté internationale depuis plusieurs années. On peut citer (Brown, 1992; Zhang, 1993; van den Elsen et al., 1993; Maintz et Viergever, 1998) qui font un état de l'art de la plupart des méthodes développées. Deux catégories de mises en œuvre conceptuellement très différentes apparaissent :

- les méthodes géométriques consistent à rechercher une transformation entre deux sous-ensembles de primitives -appelés aussi amers- (points, courbes, surfaces, repères orientés, ...) extraits dans chaque image.
- les méthodes iconiques, qui utilisent les images dans leur totalité, consistent essentiellement à optimiser un critère de ressemblance (appelé aussi mesure de similarité) fondé sur des comparaisons locales de l'intensité des deux images.

3.2 Les différentes méthodes de recalage

Cette section n'a pas pour objectif de dresser un état de l'art exhaustif des méthodes de recalage, mais plutôt de présenter ses grandes orientations thématiques. Dans le cadre de notre étude sur la sclérose en plaques, nous avons eu à choisir parmi les nombreuse possibilités algorithmiques existantes ; les outils développés dans le projet Epidaure depuis sa création nous ont offert un

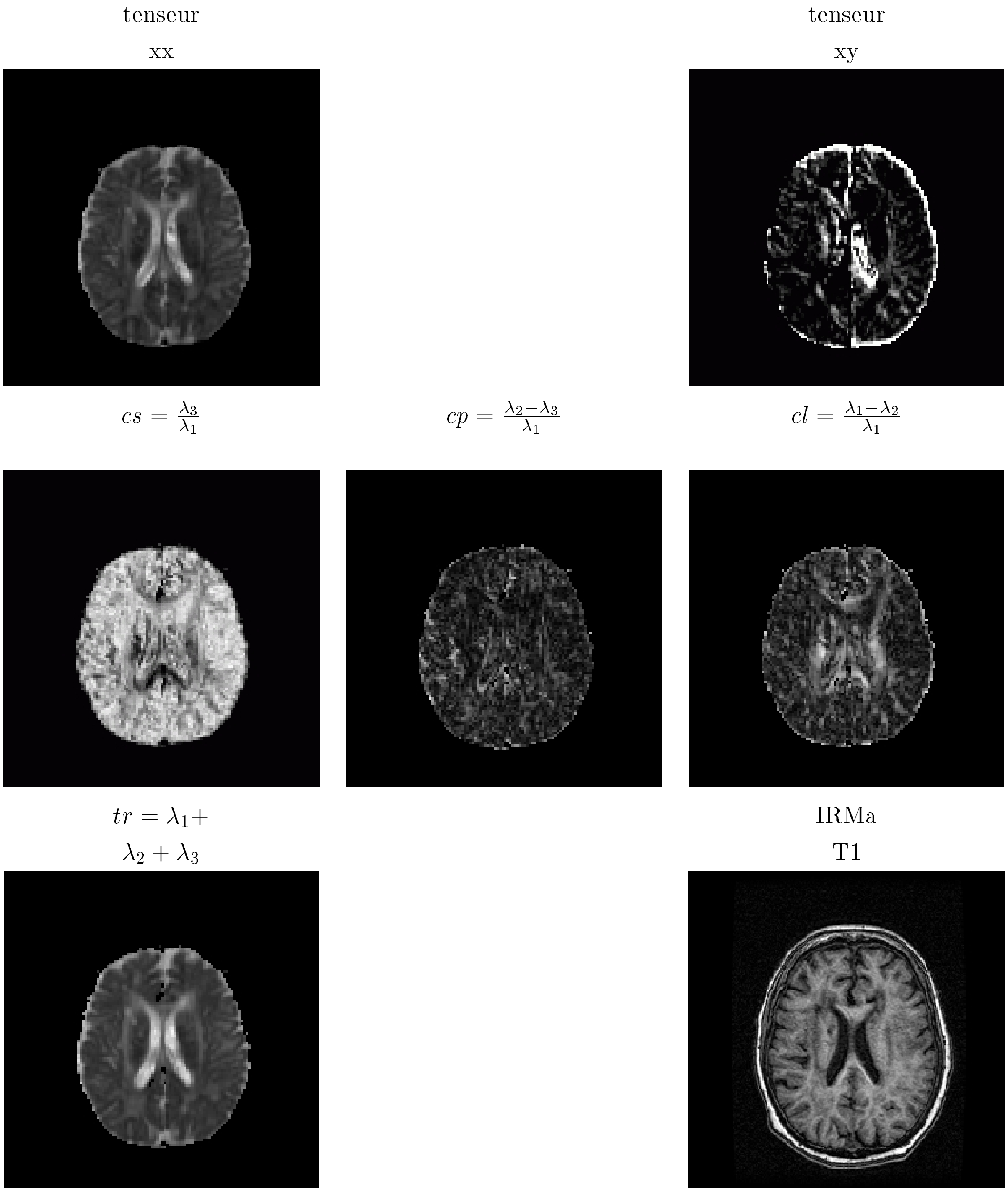


FIG. 3.2 – *De gauche à droite : deux composantes du tenseur de diffusion sur les six existantes, le tenseur de diffusion est une matrice 3×3 symétrique ; les trois valeurs cs, cp et cl (valant entre 0 et 1) dépendant des valeurs propres du tenseur de diffusion et exprimant l'aspect sphérique, planaire et linéaire de l'ellipsoïde 3D représentant le tenseur ; la trace du tenseur de diffusion, qui ressemble beaucoup à une IRM anatomique T2 ; une IRM anatomique T1 du même patient. Dans notre exemple, nous cherchons à recaler puis à fusionner le tenseur de diffusion et l'IRM anatomique en tout point ; c'est à partir de la trace du tenseur et de l'IRM pondérée en T1 que nous allons calculer une transformation.*

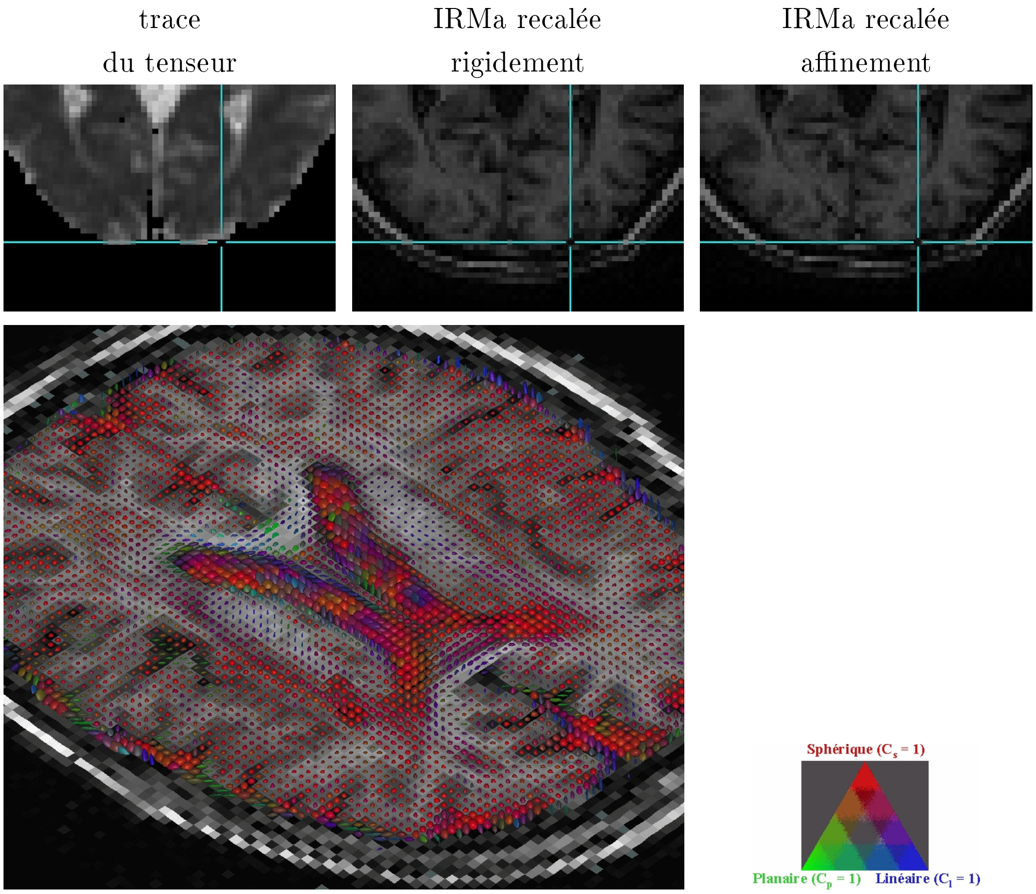


FIG. 3.3 – *On voit dans cet exemple qu'une transformation rigide ne prend pas en compte les distorsions de l'image de tenseur de diffusion. On a choisi de rechercher une transformation affine à 12 paramètres pour obtenir une bien meilleure mise en correspondance de ces deux images. En bas, on peut voir qu'il est alors possible de fusionner les deux images (les tenseurs sont représentées par des ellipsoïdes en couleur, superposés à l'image anatomique).*

choix large et varié. Dans cet état de l'art, nous nous référerons principalement à ces méthodes, immédiatement disponibles pour nos travaux.

3.2.1 Méthodes de recalage géométrique

Les méthodes de recalage géométriques semblent assez naturelles parce qu'elles reposent sur la mise en correspondance des objets dans les images (suivant leur forme). Du point de vue algorithmique, ces méthodes se décomposent en deux étapes : tout d'abord l'extraction de caractéristiques géométriques communes aux images, que l'on nomme généralement amers ou primitives géométriques. Puis, chaque image étant ramenée à une information géométrique, on recherche une transformation qui met «au mieux» les deux ensembles de primitives en correspondance.

La première étape correspond à une segmentation de chaque image. Les amers géométriques peuvent être des points, des lignes, des surfaces, des volumes, des repères orientés, ou même des

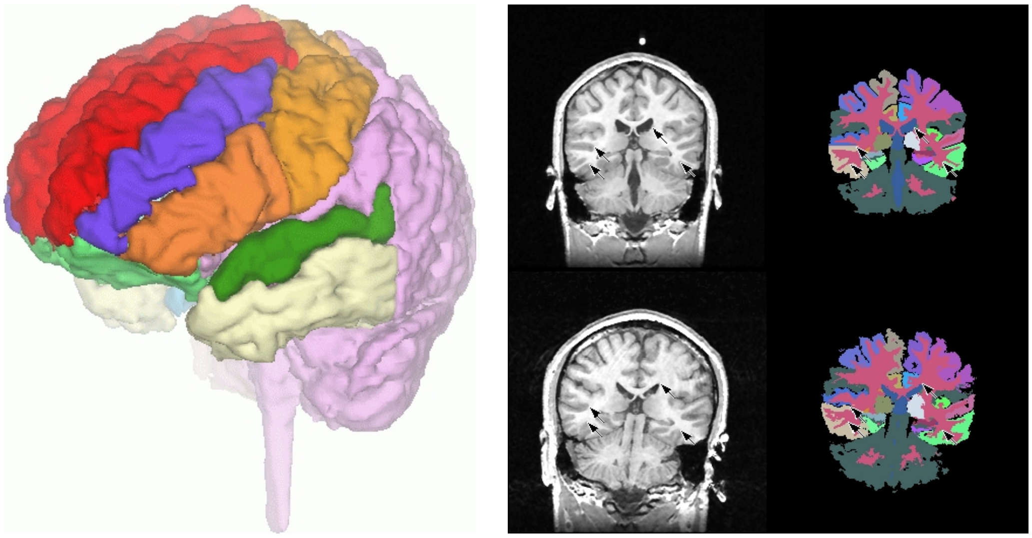


FIG. 3.4 – *Un exemple de recalage où les objets sont similaires, mais n'ont pas la même forme : deux cerveaux de patients différents. Un atlas étiqueté est propagé sur l'image d'un patient par le biais d'un recalage non rigide non paramétrique (une transformation point à point). À gauche : une vue 3D de l'atlas segmenté (merci à Ron Kikinis et à Gérard Subsol). À droite : l'atlas anatomique et sa segmentation en haut ; l'image anatomique et la segmentation déformée sur l'image du patient grâce au recalage non rigide entre les deux IRM anatomiques (merci à Jean-Philippe Thirion).*

descriptions structurées mettant en jeu des relations entre éléments ; ils doivent avoir des caractéristiques géométriques pertinentes, c'est-à-dire qui les caractérisent au mieux (elles sont par exemple maxima d'une certaine fonction de l'image), et doivent être stables, c'est-à-dire qu'on doit les retrouver dans les deux images à recaler avec les mêmes caractéristiques.

Il est possible d'utiliser un cadre stéréotaxique (voir figure 3.5), ou des marqueurs stéréotaxiques (vissés ou collés) qui apparaissent dans chaque image comme des amers géométriques évidents. De par leur structure et leur mode de fixation, ils assurent les deux contraintes nécessaires de pertinence et de stabilité. On peut aisément comprendre qu'il serait préférable de chercher des amers géométriques dans le reste de l'image pour éviter l'utilisation d'objets extérieurs invasifs. De plus, suivant le type d'organe à recaler, on ne peut pas facilement utiliser de tels artifices. Ceci amène à utiliser non plus des primitives extrinsèques comme précédemment (amers désignés par des repères physiques externes), mais des primitives intrinsèques (van den Elsen et al., 1993).

L'extraction d'amers intrinsèques (appartenant à l'objet) peut être réalisée manuellement par un expert (un neurologue pour les images de cerveau par exemple), grâce à des logiciels qui permettent de désigner des points, des lignes, etc. dans les deux images. L'expert utilisera ses connaissances anatomiques pour assurer les conditions de pertinence et de stabilité des amers. Cette étape demande souvent un temps de travail non négligeable et les médecins confieraient volontiers cette tâche à une machine.

On peut aussi chercher à automatiser cette extraction d'amers intrinsèques, essentiellement

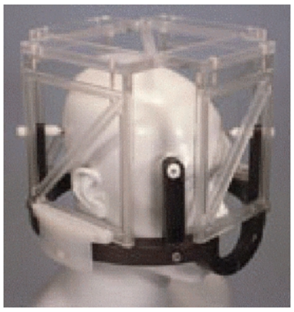


FIG. 3.5 – *Sur cette illustration, le patient a un cadre vissé dans le crâne permettant de repérer sa position dans l'IRM très facilement. Il existe d'autres solutions pour retrouver la position du patient dans ce repère, par exemple en fixant des marqueurs (qui vont très bien se voir dans l'image) sur la peau du patient (simplement collés, ou parfois vissés pour plus de précision).*

pour des raisons de reproductibilité, et parce que c'est généralement une tâche laborieuse pour les médecins. Une grande partie des difficultés du problème de recalage résident dans cette étape de segmentation dès lors qu'on veut l'automatiser. En effet, les contraintes de pertinence et de stabilité sont souvent difficiles à obtenir. Si les images sont bruitées ou peu contrastées, il peut s'avérer difficile d'extraire des amers géométriques pertinents. D'autre part, les images à recaler peuvent être très différentes (contrastes différents, protocoles d'acquisition différents, modalités différentes, patients différents, ...) : la stabilité est alors une contrainte difficile à respecter. Il faut s'assurer que les objets représentés dans les images conservent les propriétés géométriques que l'on extrait dans toutes les images à recaler. Ceci nécessite une connaissance *a priori* sur la représentation des objets dans les différentes images. En tout cas, les méthodes géométriques ne sont pas adaptées à tous les types de problème de recalage. On peut citer par exemple l'extraction automatiques de points extrémaux (Thirion, 1996), de lignes de crêtes (Subsol, 1998; Guéziec et Ayache, 1994), de surfaces (Pelizzari et al., 1989; Borgefors, 1988; Montagnat et Delingette, 1998), de volumes (Borgefors, 1988; Malandain et Rocchisani, 1993), des graphes relationnels distribués (Mangin et al., 1995; Amit et Kong, 1996; Fernández-Vidal et al., 2000).

La deuxième étape consiste à trouver une transformation qui aligne au mieux les deux sous-ensembles de points. Évidemment, cette phase est très dépendante de l'étape de segmentation. L'extraction automatique, bien que souvent délicate à mener présente l'avantage d'être tout à fait reproductible, à la différence d'une segmentation manuelle qui varie d'un expert à l'autre ou même d'une segmentation à l'autre effectuée par le même expert. Ceci peut entraîner une variabilité conséquente sur le résultat final du recalage.

Lorsque l'appariement entre les amers des deux images est connu (primitives labellisées) on utilise généralement des méthodes d'ajustement fondées sur la minimisation d'une distance donnée (par exemple la distance euclidienne), typiquement au sens des moindres carrés. Lorsque l'appariement n'est pas connu (primitives non labellisées), il existe des méthodes qui utilisent un appariement fictif et transitoire pour approcher la solution : prédiction-vérification (Thirion, 1996), minimisation d'une carte de distance (Borgefors, 1988; Malandain et Rocchisani, 1993), PPI (Point le plus Proche Itéré, ou en anglais ICP pour Iterative Closest Point) (Besl et McKay, 1992; Zhang, 1994), des algorithmes basés sur des correspondances floues (Rangarajan et al., 1997; Rangarajan et al., 1999; Granger et al., 2001).

3.2.2 Méthodes de recalage iconique

Les méthodes de recalage iconiques sont nettement moins naturelles en ce sens qu'elles ne sont pas fondées sur la géométrie des objets imagés, mais sur une comparaison locale de leur intensité. Dans ce cas, les primitives sont les intensités de chaque image que l'on va chercher à mettre en correspondance au mieux. On peut dire que si les algorithmes de recalage géométrique ont pour but de trouver une transformation entre les objets représentés dans les images, les méthodes iconiques cherchent quant à elles à retrouver une transformation entre les images contenant les objets.

Une manière pratique de voir le problème est d'imaginer qu'on veut superposer au mieux deux objets dessinés sur des calques. En posant les calques l'un sur l'autre, on peut voir en même temps les couleurs des deux objets. Le principe du recalage iconique est qu'on ne se sert pas directement de l'information géométrique des objets (par exemple leurs contours) ; effectuer une comparaison locale des intensités revient à regarder nos deux calques à la loupe (ou au microscope) en plusieurs endroits. Le processus de recalage consiste alors à faire glisser les deux calques l'un sur l'autre progressivement de manière à faire correspondre les points ayant des intensités similaires partout dans les images.

Dans cet exemple, c'est le jugement humain qui permet de déterminer si les intensités sont similaires. Notre perception nous permet de savoir si une couleur est proche ou éloignée d'une autre. Les méthodes iconiques sont basées sur l'utilisation d'un critère de ressemblance qu'on appelle aussi mesure de similarité, qui permet de déterminer le niveau de proximité entre deux intensités. De tels critères peuvent être choisis assez naturellement, comme par exemple la différence (au sens de la soustraction) des intensités. Ils peuvent prendre en compte des aspects beaucoup plus complexes et notamment permettre de réaliser un recalage entre des images ayant des intensités très différentes : corrélation, rapport de corrélation, information mutuelle (Roche, 2001). Le choix du critère dépend essentiellement du problème pratique de recalage (recalage mono-modal ou multi-modal par exemple).

On peut encore distinguer deux classes différentes d'approches :

- les méthodes iconiques pures qui ne réalisent un recalage que par comparaison entre les intensités des points de même coordonnées. La comparaison entre ces deux intensité permet de déduire un déplacement de l'image (Roche, 2001; Cachier et Rey, 2000; Johnson et Christensen, 2001; Gee et al., 1993).
- les méthodes iconiques mixtes qui cherchent en chaque point quel est le point le plus proche dans l'autre image au sens d'un critère sur l'intensité, dans un voisinage donné. De cet appariement entre amers temporaires découle un déplacement de chaque point. À partir de là, il est possible d'estimer des transformations paramétriques globales sur toute l'image, ou de

régulariser le champ de déplacements afin d'obtenir une transformation non rigide libre, mais le plus continue possible (Ourselin et al., 2000; Cachier et Pennec, 2000; Feldmar et al., 1997; Guimond et al., 2001).

Enfin, il existe des méthodes que nous qualifierons d'hybrides, parce qu'elles utilisent une information géométrique dans une des deux images, et une information iconique dans l'autre. C'est le cas notamment des méthodes basées sur des modèles déformables, appelés aussi contours actifs (Montagnat et Delingette, 1998). Dans ce cadre, il existe aussi des travaux qui permettent d'assister un recalage iconique grâce à une information géométrique, comme par exemple les sillons dans le cerveau (Cachier et al., 2001a; Hellier et Barillot, 2001).

Le tableau ci-dessous présente de manière synthétique des exemples typiques des différentes approches présentées ci-dessus. Rappelons que cette partie n'a pas la prétention d'établir un état de l'art exhaustif, mais plutôt de montrer qu'il existe une palette de choix possibles pour résoudre un problème de recalage donné, et que dans l'état actuel des travaux de la communauté, il n'existe pas d'algorithme universel fonctionnant pour toutes les applications pratiques avec des performances égales tant du point de vue temps de calcul que du point de vue précision du résultat (Hellier et al., 2001).

		Transformation rigide	**Transformation non rigide**
Méthodes Géométriques	Points	(Thirion, 1996) (Granger et al., 2001)	(Bookstein, 1989) (Chui et Rangarajan, 2000)
	Lignes	(Guéziec et Ayache, 1994)	(Subsol, 1998)
	Surfaces	(Pelizzari et al., 1989) (Borgefors, 1988) (Malandain et Rocchisani, 1993) (Granger et al., 2001)	(Feldmar et Ayache, 1996) (Borgefors, 1988)
	Volumes	(Borgefors, 1988) (Malandain et Rocchisani, 1993)	(Borgefors, 1988)
	Autres	(Mangin et al., 1995) (Amit et Kong, 1996) (Fernández-Vidal et al., 2000)	
Méthodes Iconiques	Pures	(Roche, 2001)	(Cachier et Rey, 2000) (Johnson et Christensen, 2001) (Gee et al., 1993)
	Mixtes	(Ourselin et al., 2000)	(Cachier et Pennec, 2000) (Guimond et al., 2001) (Feldmar et al., 1997)
Méthodes hybrides		(Montagnat et Delingette, 1998)	(Montagnat et Delingette, 1998) (Cachier et al., 2001a) (Hellier et Barillot, 2001)

3.3 Importance du rééchantillonnage

Le résultat final d'un recalage est la transformation trouvée entre les deux images. D'un point de vue pratique, on va généralement chercher à fusionner l'information contenue dans chacune des deux acquisitions, et on va pour cela appliquer la transformation à une des deux images pour la placer dans le même repère géométrique que l'autre. Cette étape mathématique d'apparence très simple pose cependant un problème dans le cas d'images numériques dont la discrétisation est réalisée sur une grille orthogonale régulière qui détermine les voxels. De là, appliquer une transformation continue à de telles images fait intervenir une étape de rééchantillonnage qui consiste à recalculer l'intensité en chaque voxel de l'image après transformation à partir des voxels de l'image initiale.

Le processus qui consiste à transformer les voxels de l'image source I vers l'image cible J revient à calculer la nouvelle position de chaque point de l'image I après transformation. En pratique, cette méthode fonctionne assez mal. En transformant les voxels de I, il arrive que certains points de J ne soient jamais définis, car aucun voxel transformé n'a atteint cette position (on comprend bien ce phénomène dans le cas d'une transformation non-rigide qui fait converger un ensemble de point dans un unique voxel). Il y a donc des zones lacunaires sans intensité, ce qui donne un résultat final assez peu satisfaisant. On peut imaginer des méthodes pour combler ces trous par propagation (interpolation ou extrapolation), mais elles restent difficiles à mettre en œuvre, et ne semblent pas donner de bons résultats. En pratique lorsqu'on connaît la transformation T d'une image I vers une autre image J, on balaye les voxels de J et on recherche leur antécédent dans I grâce à T^{-1}. On est alors certain de définir l'intensité de tous les points de l'image rééchantillonnée.

La méthode la plus simple, et qui vient à l'esprit en premier consiste à prendre pour intensité de chaque voxel de J l'intensité de son antécédent discret dans I. En plus d'être extrêmement peu coûteuse en terme de temps de calcul, cette méthode présente l'avantage de préserver les intensités de l'image de départ. Ceci peut présenter un intérêt particulier dans le cas d'images segmentées pour lesquelles chaque intensité représente une classe de tissus. Si les intensités ne sont pas préservées au cours du rééchantillonnage, on peut alors modifier le résultat de la segmentation lorsqu'on applique une transformation à une image segmentée. Un premier inconvénient majeur est que cette méthode ne permet pas d'utiliser la précision sous-voxellique d'une transformation. En d'autres termes, on peut dire que l'on n'utilise alors qu'une transformation discrète qui associe à chaque voxel de J son voxel antécédent dans I. La précision du résultat final du recalage après rééchantillonnage dépend dans ce cas de la taille des voxels. À partir de là, on risque de créer des décalage légers (inférieurs à la taille du voxel) des interfaces lors du rééchantillonnage. De plus, ce type de rééchantillonnage n'est pas du tout réversible, c'est-à-dire qu'on ne peut pas retrouver l'image originale en appliquant la transformation inverse.

Avec cet exemple simple, on peut voir que deux axes vont motiver notre choix quant à la méthode de rééchantillonnage à utiliser pour réorienter au mieux chaque image d'une série par rapport à une image de référence :

– l'image rééchantillonnée doit ressembler le plus possible à l'image qui aurait été obtenue si le patient avait eu la position imposée par la transformation que l'on applique. Cette ressemblance doit être vrai pour les intensités, mais surtout pour la position des interfaces ;

– le rééchantillonnage doit être le plus réversible possible pour éviter de favoriser le choix de l'image de référence (I) et de l'image qui est recalculée (J).

Il existe beaucoup de méthodes d'interpolation, et nous présentons maintenant les plus connues, et les plus utilisées. On peut calculer l'intensité de chaque voxel de J en interpolant les intensités du voisinage du point antécédent le plus proche. Pour cela, l'approche la plus simple consiste à calculer une moyenne pondérée des voisins du point antécédent. En général, on utilise un 27-voisinage dans le cas 3D (interpolation trilinéaire) ou un 9-voisinage dans le cas 2D (interpolation bilinéaire).

On peut réaliser une approximation plus fine en augmentant le nombre de degrés de liberté de la fonction interpolante, et la taille du voisinage pour pouvoir estimer correctement les paramètres de cette fonction. On passe alors à une interpolation par splines (fonction polynomiale par morceaux avec les bonnes caractéristiques de continuité et de dérivabilité (Subsol, 1995)) carrés ou cubiques, voire d'ordres supérieurs. Une fonction spline d'ordre 1 correspond au cas linéaire.

La figure 3.6 présente une comparaison visuelle de ces trois premières méthodes que sont celle du plus proche voisin, celle par interpolation linéaire, et enfin celle qui utilise des fonctions splines.

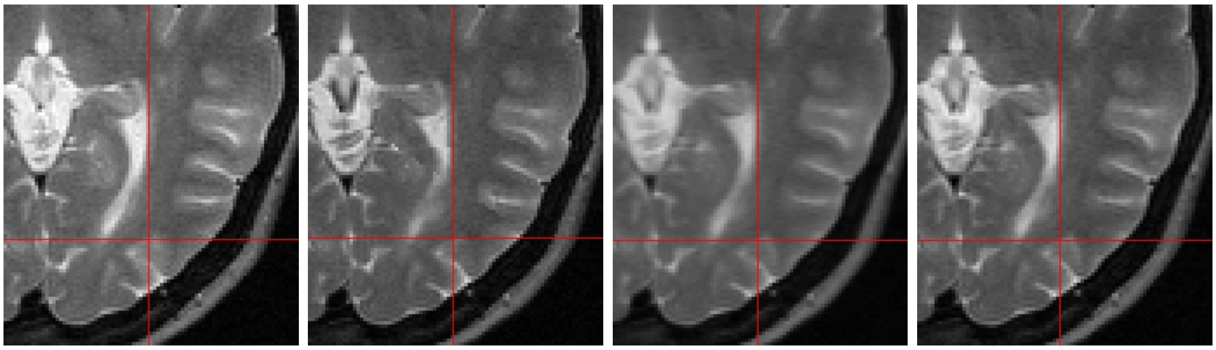


FIG. 3.6 – *a) Première acquisition temporelle 3D. b) Deuxième acquisition temporelle 3D du même patient, recalée rigidement avec un rééchantillonnage au plus proche voisin ; dans ce cas, l'image est aussi nette que l'originale, mais les contours peuvent être décalés par rapport à l'image de référence. c) Même chose que b, mais avec un rééchantillonnage trilinéaire ; dans ce cas, les contours se correspondent bien, mais l'image paraît beaucoup plus flou que l'originale. d) Même chose que b et c, mais avec un rééchantillonnage par fonctions splines ; dans ce cas, les contours se correspondent bien, et l'image est aussi nette que l'originale.*

Le rééchantillonnage par sinus cardinal *sinc* semble très adapté au recalage en IRM (Jain, 1989; Hajnal et al., 1995b; Hajnal et al., 1995a; Lemieux, 1997; Lemieux et al., 1998). Il possède de très bonnes propriétés de réversibilité. Cependant, sa mise en œuvre est plus difficile, et les temps de calcul nécessaires sont beaucoup plus importants.

Il est intéressant de noter que le problème du rééchantillonnage est présent dans beaucoup d'autres cas. Son importance est majeure pour la mise en œuvre des algorithmes de recalage iconiques qui sont généralement itératifs et utilisent à chaque étape un rééchantillonnage de l'image originale (Roche, 2001; Cachier, 2002; Ourselin, 2002). Notons qu'il est également possible dans ce cas d'utiliser une interpolation par volume partiel qui permet d'interpoler non pas l'image, mais directement le critère de ressemblance qui est utilisé pour le recalage. Le rééchantillonnage joue aussi un rôle dès lors qu'on veut créer des images intermédiaires dans une série par interpolation (voir l'annexe E).

Notons enfin que le rééchantillonnage d'une image modifie l'information initiale qu'elle contient. Il faut impérativement minimiser le nombre de rééchantillonnages d'une image pour éviter de trop la dégrader.

3.4 Recalage rigide dans le cadre de notre étude

Le cadre de notre étude pratique est assez restreint. Nous cherchons à trouver et à analyser les variations locales qui apparaissent dans les images acquises à des instants différents d'un même patient. La plupart des travaux expérimentaux menés pendant cette thèse ont consisté en l'analyse de séries d'images de patients atteints de sclérose en plaques. Dans ce cas précis, l'«objet» imagé est la tête d'un patient qui est une structure naturellement stable (sur une échelle de quelques mois pour un adulte). Les lésions, elles, changent d'aspect au cours du temps. Un recalage rigide est alors suffisant pour mettre en correspondance les structures anatomiques entre les images temporelles.

3.4.1 Objectifs du recalage

Tout d'abord, le recalage rigide va permettre de «reconstruire» l'empilement de coupes qui a été perturbé par un mouvement du patient : dans la section 1.2.2.2 nous avons évoqué certains problèmes liés à l'acquisition des IRM, et notamment ceux causés par le mouvement du patient. Pour l'acquisition dite entrelacée, les coupes sont acquises en deux passages, en sautant une coupe sur deux. Le recalage rigide des deux blocs composés par les images alternées permet de recomposer le bloc avec des coupes alignées sur toute la hauteur. Nous n'insistons pas ici sur cet aspect, même s'il est imporant en pratique de corriger les images dans lesquelles cet artefact est présent. Les résultats sont très convaincants lorsqu'on fait «défiler» les coupes sur un écran, mais ils sont difficiles à montrer de manière convaincante sur le papier.

Dans notre étude, l'enjeu le plus important est d'aligner deux images du même patient acquises à des instants différents, et, ce, de manière à pouvoir les comparer. Un médecin utilise ses connaissances anatomiques pour reconstruire et localiser mentalement les organes ou les structures anatomiques (vaisseaux, os, etc.) et pathologiques (lésions, tumeurs, etc.) du patient. Le recalage est implicitement réalisé par l'esprit humain, avec une relative efficacité ; la présentation des résultats de recalage (les images recalées ou leur soustraction) à des médecins peut significativement modifier leur point de vue (Tan et al., 2001; Tan et al., 2002; Stevenson et al., 2002). Autrement dit, la présentation d'images après recalage peut changer le jugement d'un expert médical ayant comparé les images originales (avant recalage) quant à l'évolution de la charge lésionnelle au cours du temps. Ceci peut avoir une importance déterminante, non seulement pour le diagnostic, mais surtout pour le choix des traitements à administrer au patient ; en effet, les traitements donnés à des sclérosés sont différents selon les symptômes cliniques (poussées), mais aussi selon l'évolution de la charge lésionnelle dans les IRM.

Au-delà de cet aspect, lorsqu'on va vouloir réaliser une analyse automatique des processus évolutifs, tels que les lésions de sclérose en plaques, le recalage rigide va être une étape indispensable au bon fonctionnement des méthodes programmées. En effet, un ordinateur peut très difficilement prendre en compte des notions anatomiques, en tout cas, pas de la même manière qu'un être humain. Un programme informatique procède plutôt de façon systématique et analytique, et l'alignement des images permet de régler une fois pour toutes le problème de la correspondance anatomique entre les images en faisant coïncider les coordonnées d'un même point physique.

Il est important de noter que le recalage est parfois une étape cruciale (le résultat doit alors être très précis) de certaines méthodes automatiques d'analyse comme par exemple les méthodes fondées sur l'étude des courbes d'intensité IRM en chaque point physique du cerveau (voir chapitre 6). Dans d'autres cas, le recalage rigide peut n'être qu'une simple initialisation nécessaire à la robustesse de certaines autres méthodes, notamment celles qui sont fondées sur des notions de déplacements apparents locaux (voir chapitre 5).

3.4.2 Le recalage 3D monopatient et monomodal

3.4.2.1 Description de la méthode choisie

Motivations En pratique, nous avons principalement utilisé une méthode de recalage rigide géométrique fondée sur l'extraction des *points extrémaux* et leur mise en correspondance par un algorithme de prédiction-vérification (Thirion, 1996).

Tout d'abord, notre étude nous amène à faire du recalage rigide de l'image de la tête d'un même patient, avec la même modalité d'imagerie. Les méthodes géométriques peuvent s'adapter très bien à ce genre de cas. La pertinence des amers géométriques est due à la forme du crâne et du cerveau, avec toutes les structures géométriques variées qui s'y trouvent : la forme ovale de la tête (et non pas sphérique), le nez, les yeux, les circonvolutions du cerveau, etc. (voir figure 3.7). La condition de stabilité de ces structures (et donc des amers géométriques) est vérifiée, particulièrement sur de courtes périodes durant lesquelles le patient n'a pas de fortes variations de corpulence (dans ce cas la couche de graisse sur la peau de la tête peut s'épaissir ou s'amincir et la forme globale de la tête devenir différente), ou de modification du cerveau (atrophie, ablation par intervention chirurgicale, etc.).

Il est donc sensé d'utiliser une méthode de recalage géométrique pour réaligner notre série d'images. Pour autant, cela ne justifie pas le choix d'une telle méthode en pratique ; les méthodes iconiques peuvent également fonctionner. La motivation principale a plutôt été un désir de robustesse. Les images que nous recalons contiennent des régions localisées dont l'intensité évolue : les lésions. Dans les méthodes iconiques, le rejet explicite de points aberrants augmente la robustesse (Ourselin, 2002; Roche, 2001), mais les méthodes géométriques prennent intrinsèquement très peu

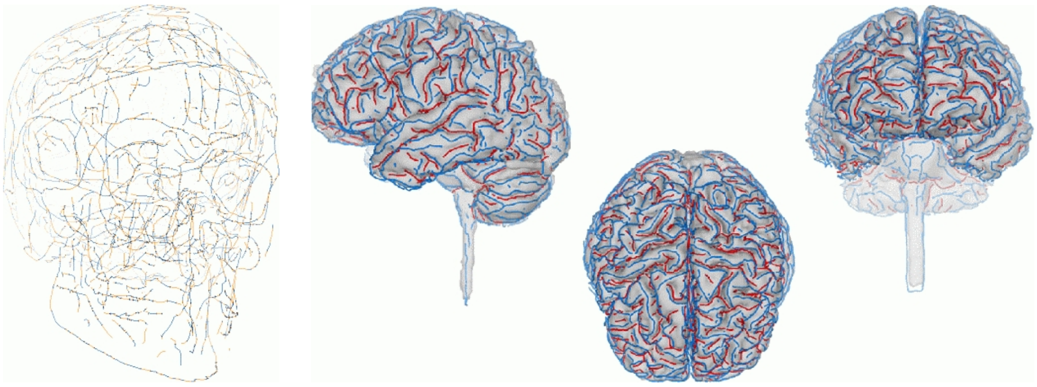


Fig. 3.7 – *Des exemples de lignes de crête sur le crâne et sur le cerveau.*

en compte l'information géométrique des lésions (suivant ce qui est utilisé pendant la phase de segmentation, la méthode géométrique peut complètement ignorer les lésions).

De plus, dans l'état d'avancement de la recherche au moment de cette thèse, la méthode utilisée permettait de réaliser des recalages avec une très bonne précision dans des temps de calcul très raisonnables (voir section 3.4.2.2).

Description L'algorithme doit d'abord segmenter les images en extrayant des amers géométriques pertinents et stables, puis une deuxième étape consiste à mettre en correspondance ces amers géométriques.

Dans le cas des images médicales, les iso-surfaces (surfaces de même intensité) ont un sens anatomiques, notamment en imagerie scannographique X et en imagerie par résonance magnétique, où les valeurs d'intensité correspondent à des mesures physiologiques : c'est le coefficient d'absorption en scanner X et la densité de protons pour l'IRM. L'utilisation de telles surfaces pour du recalage géométrique a donc un sens par rapport aux objets à mettre en correspondance. Les iso-surfaces correspondent approximativement aux régions formées de tissus homogènes (les os, les tissus mous, substance blanche, substance grise, etc.). Il est parfois possible d'extraire extrêmement simplement des surfaces anatomiques par seuillage, notamment pour les structures osseuses dans des images de scannographie X (dont l'échelle d'intensité est absolue). On peut également utiliser des outils plus poussés, comme par exemple des outils de morphologie mathématique, afin d'extraire ces iso-surfaces dans des IRM. Ces extractions sont généralement perturbées par le biais spatial dans les images (problème en IRM principalement, voir section 1.2.2.2). À part ces méthodes très simples, voire simplistes, il existe différentes autres techniques qui permettent d'extraire des iso-surfaces en 3D (voir (Kalvin, 1992)). Toutes ces méthodes reposent sur l'interpolation des intensités des voxels dans l'image ; une interpolation d'ordre 0 permet de décider si chaque voxel appartient ou pas à l'iso-surface de manière binaire, aboutissant à une iso-surface discrète (en d'autres termes, en marche d'escaliers); si on augmente l'ordre d'interpolation, on peut par exemple utiliser une interpolation linéaire[1] des intensités des voxels, avec des méthodes telles que celles dites des «Marching Cubes»

1. En 2D et en 3D, on a en fait des approximations bi-linéaires et tri-linéaires de l'intensité avec les méthodes

(Lorensen et Cline, 1987) qui permettent de retrouver une iso-surface de manière sous-voxellique dans une image. Un problème majeur est apparu en 3D quant à la continuité des surfaces obtenues (Dürst, 1988), et plusieurs solutions ont été proposées par la suite (Röll et al., 1995; Müller et Stark, 1993; Gelder et van Wilhelms, 1994).

L'originalité de la méthode de recalage utilisée réside dans l'extraction non pas de surfaces, mais de lignes, et même de points caractéristiques dans les images (Thirion, 1996; Thirion, 1993a). Ces représentations sont plus compactes et assurent en général une meilleure stabilité de la solution. De plus, elles offrent la possibilité d'utiliser des algorithmes de recalage plus évolués (Guéziec et Ayache, 1994) que pour les surfaces.

Les lignes et les points caractéristiques (*lignes de crête* et *point extrémaux*) qui sont à la base de la méthode de recalage que nous avons utilisée sont extraits à partir d'intersections de surfaces définies sous une forme implicite dans une image médicale. Le théorème des fonctions implicites (Ramis, E. and Deschamps, C. and Odoux, J., 1981) permet d'exprimer toutes les caractéristiques différentielles d'une surface d'iso-intensité en fonction des dérivées partielles des images. Si l'on considère une iso-surface $f(x,y,z) = I$, en supposant que $||\nabla f|| = \sqrt{f_x^2 + f_y^2} \neq 0$, le théorème des fonctions implicites fournit les formules des courbures principales (k_1 et k_2, avec $|k_1| > |k_2|$) et des directions principales associées ($\vec{t_1}$ et $\vec{t_2}$) en chaque point de l'image (Thirion, 1993c; Gourdon, 1995) (chaque point se trouve sur l'iso-surface implicite définie par son intensité). Les *lignes de courbure extrémales* sont définies comme étant l'intersection d'une iso-surface $f(x,y,z) = I$ avec la surface définie par $e_i(x,y,z) = 0$ $(i = 1,2)$, où $e_i(x,y,z) = \nabla k_i(x,y,z) \cdot \vec{t_i}$. Les *lignes de crête* correspondent aux maxima en valeur absolue du premier critère d'extrémalité, c'est-à-dire $e_1(x,y,z) = 0$ (voir figures 3.8 et 3.9). En pratique, les *lignes de crête* sont calculées grâce à un algorithme dit des «Marching Lines» (Thirion, 1993b; Thirion, 1993c; Gourdon, 1995). Cet algorithme procède de la même manière que les «Marching Cubes» mais il permet de retrouver directement l'intersection entre une iso-surface et la surface de courbure maximale ($e_1(x,y,z) = 0$) sous forme de lignes brisées, les *lignes de crête*.

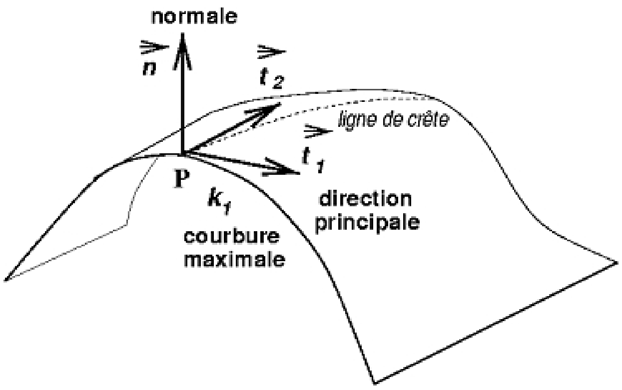


FIG. 3.8 – *Les lignes de crêtes sur une surface sont définies à partir des courbures maximales de la surface.*

usuellement utilisées.

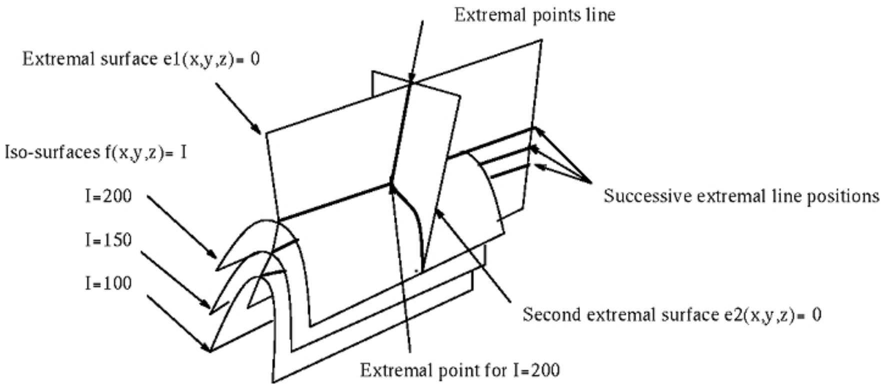


FIG. 3.9 – *On peut voir les lignes de crête comme des intersections entre surfaces implicites.*

Les *points de courbure extrémale* ou *points extrémaux* sont définis par l'intersection entre trois surfaces : l'iso-surface $f(x,y,z) = I$, la surface $e_1(x,y,z) = 0$ et la surface $e_2(x,y,z) = 0$ (voir figure 3.9). On peut distinguer quatre types de lignes extrémales : lignes maximales ou minimales selon le premier critère d'extrémalité, et lignes maximales ou minimales selon le deuxième critère d'extrémalité. De plus, les signes des deux courbures principales permettent de distinguer quatre sous-types supplémentaires de lignes extrémales, débouchant sur une classification complète possédant seize types. Le même raisonnement amène à la même conclusion quant aux *points extrémaux*, il en existe seize types distincts.

L'interprétation des *points extrémaux* n'est pas complètement évidente, car ils ne correspondent généralement pas aux points des lignes extrémales dont la courbure est localement maximale. Cependant, comme e_1 et e_2 sont des invariants de la surface implicite $f(x,y,z) = I$ en chaque point, ils sont préservés par les transformations rigides ; de là, la position relative des points extrémaux est invariante aux transformations rigides, notamment celle qui existe entre deux acquisitions temporelles d'un même patient. De plus, il est possible de calculer plusieurs invariants géométriques qui permettent d'identifier (puis d'associer) des amers similaires entre deux images.

On peut noter que ces *points extrémaux* sont définis de manière assez similaires aux *points de coin* (Kitchen et Azriel, 1982; Noble, 1988; Giraudon et Deriche, 1991).

En fait, c'est cette partie consistant à extraire les amers stables qui est la plus difficile. Il reste à trouver une transformation rigide qui aligne correctement les deux ensembles de points. Comme la précision et la stabilité des amers sont très bonnes, la méthode de recalage à proprement parler ne pose pas de problème majeur, et plusieurs solutions sont envisageables. Un schéma de prédiction-vérification a été utilisé par les auteurs de l'algorithme (Thirion, 1996), avec quelques modifications par rapport à la méthode proposée par (Besl et McKay, 1992) :

- L'étape de prédiction consiste à faire un appariement de triplets de points dans les deux sous-ensembles d'amers. Comme le nombre de triplets possibles est encore très important, on diminue la complexité du problème en utilisant le type des *points extrémaux* (au nombre de 16), certains invariants géométriques (courbures par exemple), et certaines grandeurs relatives à l'agencement des triplets (distance de chaque paire de points, orientation d'un triplet, ...).

Ceci permet d'éviter des appariements aberrants. Le nombre d'appariements possibles entre chaque triplet (après écrémage) fournit un ensemble de transformations possibles T.

- L'étape de vérification consiste à vérifier si la transformation 3D associée à chaque couple est valide pour l'ensemble. Sur l'ensemble des transformations possibles T, on ne garde que celle qui convient au plus grand nombre de triplets (utilisation d'une table de hachage pour réaliser un vote). Une fois qu'on a une solution approchée avec une assez bonne qualité (un nombre de votes suffisants en quelque sorte), on améliore le résultat avec un ajustement aux moindres carrés. Cette étape est répétée itérativement tant que la qualité du recalage est améliorée.

Autre méthode Plus récemment, des travaux sur la robustesse et l'amélioration des performances des méthodes iconiques ont permis d'aboutir à des algorithmes robustes et performants. Nous avons réalisé l'alignement d'une série complète d'images avec la méthode décrite dans (Ourselin et al., 2000; Ourselin, 2002), et ce avec une précision comparable à celle que nous obtenions jusqu'à maintenant. Les étapes de validation et de mesure de précision restent encore à mener avec cette approche, mais les premiers résultats semblent vraiment prometteurs.

3.4.2.2 Résultats et précision de la méthode choisie

Il est difficile de mesurer exactement la précision et la justesse d'un algorithme de recalage. En général, cette précision dépend du type de problème de recalage, ainsi que de la qualité des images, ou bien d'autres paramètres encore. La figure 3.10 présente le résultat d'un recalage obtenu avec la méthode décrite ci-dessus, et ne fournit qu'une idée visuelle et subjective du résultat qui peut quand même suffire à avoir la conviction qu'un algorithme est performant.

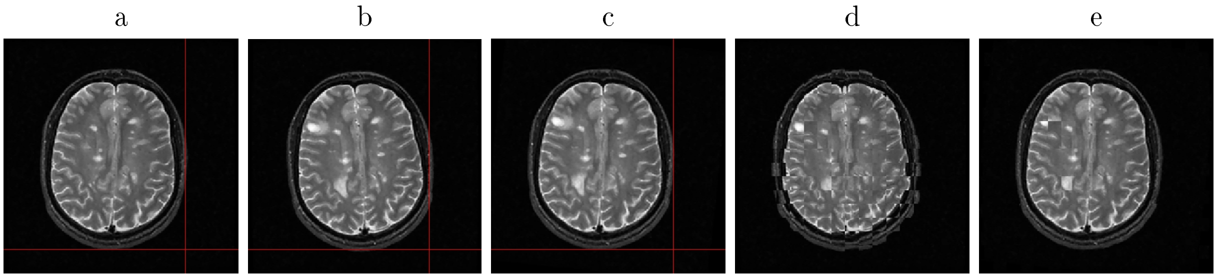


Fig. 3.10 – *Deux images avant et après recalage. a) Première image. b) Deuxième image avant recalage. c) Deuxième image après recalage. d) Mosaïque des deux images avant recalage ; l'alternance des deux images permet de bien voir qu'elles ne sont pas du tout alignées. e)Mosaïque des deux images après recalage ; seules les endroits où il y a des lésions ne se superposent pas correctement d'un point de vue des formes.*

Plusieurs travaux ont contribué à mesurer la précision et la robustesse de cet algorithme en tentant d'avoir une vision objective de la qualité des résultats que l'on peut espérer obtenir (Thirion et al., 1996; Pennec et Thirion, 1997).

Chapitre 4

Normalisation des intensités : correction du bruit, du biais spatial et du biais temporel

Les décalages géométriques les plus importants ont maintenant été corrigés. Les intensités sont elles aussi sujettes à des variations, tant spatiales que temporelles. Les principales sources de variation sont le bruit dans les images, le biais spatial (qui est à l'origine de différences d'intensité d'un même tissu dans deux régions différentes d'une IRM) et le biais temporel qui peut être vu comme une variation de l'échelle de niveau de gris d'une IRM à une autre. Dans ce chapitre, nous présentons un état de l'art des méthodes de correction du bruit et du biais spatial. Ensuite, nous proposons une méthode originale de correction du biais temporel entre deux IRM alignées. Enfin, nous montrons les résultats obtenus sur quatre séries d'IRM (ou quatre images 3D+t) où la première image a été utilisée comme référence géométrique et comme référence en intensité.

4.1 Modélisation du bruit et du biais dans une IRM

Dans la section 1.2.2.2, les principaux «défauts» des images IRM ont été présentés. Les capteurs physiques et les inhomogénéités magnétiques sont en particulier à l'origine d'un bruit aléatoire systématique, appelé bruit de mesure, et d'un biais spatial dans les images. La conséquence directe de ces deux problèmes est que deux voxels de composition biologique identique n'ont pas nécessairement la même intensité. De nombreux algorithmes cherchent à corriger *a posteriori* le biais et le bruit dans les images 3D obtenues par résonance magnétique. Ces algorithmes reposent généralement sur une modélisation de l'image en fonction de l'image réelle (Prima, 2001), c'est-à-dire celle que l'on obtiendrait s'il n'y avait ni bruit ni biais. En termes mathématiques, étant donné un voxel i de coordonnées v_i dand l'IRM, son intensité y_i est considérée comme étant reliée à l'intensité réelle x_i suivant :

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

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 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; Gonzalez Ballester et al., 2000). 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 substance grise et la substance 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 substance 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 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 :

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

4.2 Atténuation du bruit dans les images : lissage

Les algorithmes de correction du bruit cherche généralement à diminuer le bruit de mesure ε^{mes}. On peut considérer que dans les IRM qui sont utilisées aujourd'hui pour la sclérose en plaques, le rapport signal sur bruit est élevé (typiquement RSB > 3), et que par conséquent, on peut supposer que le bruit est additif, stationnaire et gaussien. Puisque ce bruit est additif, un lissage reposant sur des moyennes pondérées de points voisins (typiquement lissage gaussien[1]) est alors très bien adapté. Comme le bruit est également stationnaire, on peut avoir les mêmes paramètres de filtrage dans toute l'image. Le lissage gaussien a d'ailleurs été très largement utilisé en traitement du signal pour réduire le bruit. Cependant, il comporte des inconvénients : il brouille et délocalise les contours dans l'image.

D'autres travaux ont alors consisté à développer des filtres qui diminuent le bruit tout en conservant les contours. L'idée majeure est de lisser les zones homogènes fortement, et de ne pratiquement pas lisser les zones à fort gradient dans les images (les contours) ; en fait, on peut lisser les contours, mais principalement dans la direction perpendiculaire au gradient de l'intensité : c'est du lissage anisotrope (Gerig et al., 1992; Krissian, 2000; Montagnat et al., 2002).

La figure 4.1 montre des exemples de lissage sur une IRM de la tête.

4.3 Correction des biais spatial et temporel : problématique et état de l'art

4.3.1 Le biais dans une image 3D : biais spatial

4.3.1.1 Problématique

Une IRM (une image 3D) comporte du biais. À cause d'inhomogenéité du champ, de la forme ovale de la tête des patients, etc., les images sont biaisées spatialement, c'est-à-dire que la valeur

1. Le lissage gaussien revient à prendre pour chaque point une moyenne pondérée de points voisins avec des poids gaussiens, ce qui a pour effet d'augmenter le rapport signal sur bruit localement. En pratique, on convolue l'image avec une gaussienne. Ce filtrage est très utilisé, car de nombreuses propriétés, notamment la séparabilité spatiale, lui sont conférées.

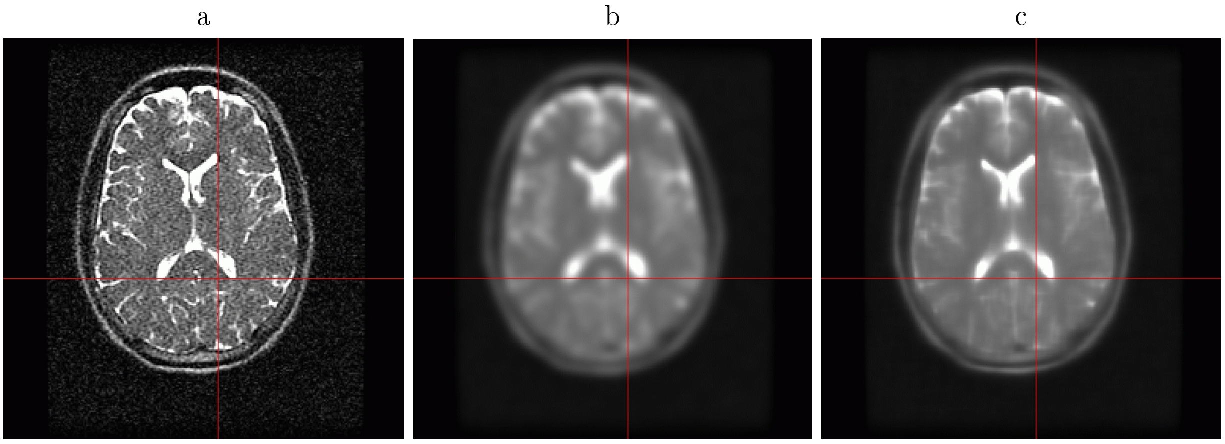


Fig. 4.1 – *a) Une IRM de la tête, pondérée en T2, avec une séquence d'acquisition rapide, très bruitée. b) La même IRM après lissage gaussien isotrope : les contours sont maintenant très flous et difficiles à localiser avec précision. Le lissage est volontairement très exagéré (σ = 3.0) de manière à bien montrer ses effets. c) Toujours la même IRM, mais lissée par un filtrage anisotrope (Montagnat et al., 2002) visant à diminuer le bruit dans l'image (avec des paramètres permettant de lisser les zones homogènes de manière équivalente au filtrage isotrope présenté), tout en préservant ses contours.*

de l'intensité subit une dérive dans l'image ; en d'autres termes, certaines parties de l'image sont plus claires ou plus foncées que d'autres (voir section 1.2.2.2). Par conséquent, un tissu donné (substance blanche, substance grise, liquide céphalo-rachidien, ...) peut avoir une valeur moyenne différente dans des régions différentes de l'image. Le biais spatial est une fonction à variations lentes dans l'image ; ces écarts sont même souvent difficiles à voir directement, c'est-à-dire en utilisant une échelle de niveaux de gris usuelle 4.2.

Même s'il a généralement peu d'impact sur l'interprétation visuelle des images, il perturbe en revanche la plupart des algorithmes de traitement automatiques (seuillage, recalage, analyse quantitative, etc.). En effet, pour le seuillage, le problème est évident, puisque l'intensité d'un tissu n'est pas identique dans toute l'image. L'extraction d'iso-surfaces en tant que surfaces anatomiques n'est alors plus du tout possible.

4.3.1.2 Méthodes de correction du biais spatial

Dans la section 1.2.2.2 on a déjà vu que le biais vient principalement des diverses imperfections de l'aimant et des perturbations locales des différents champs magnétiques dues aux interactions avec le sujet (Sled et Pike, 1998). Des méthodes sont utilisées au cours de l'acquisition de manière à réduire ces variations (Narayana et al., 1988), mais même si elles corrigent en grande partie les défauts dûs aux inhomogénéités du champ, elles ne prennent pas en compte le biais qui provient de l'interaction avec le sujet placé dans l'imageur.

L'algorithme EM (Wells et al., 1996; Van Leemput et al., 1999a; Prima, 2001) ou l'algorithme

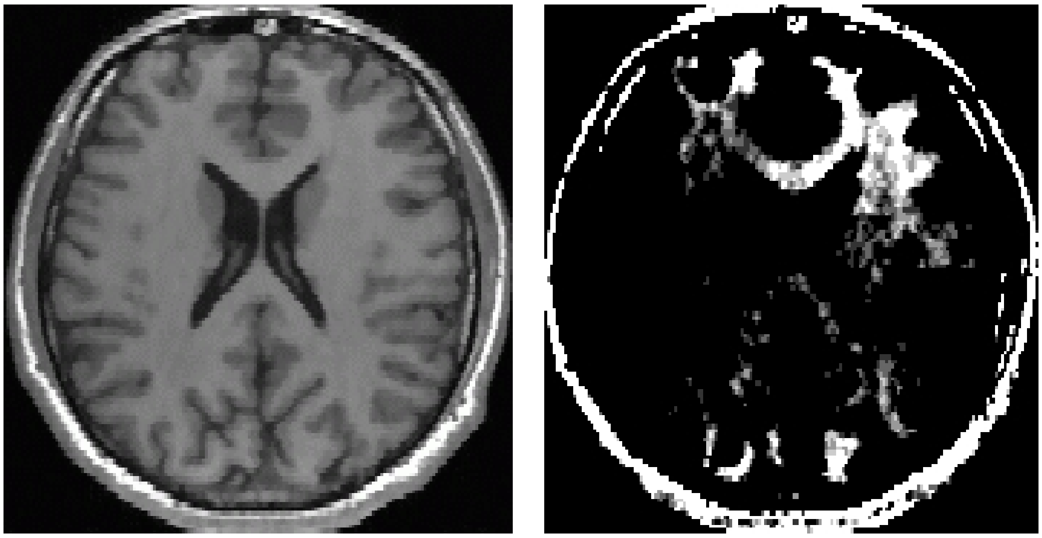


Fig. 4.2 – *Une IRM (ici, une IRM de la tête, pondérée en T1) peut contenir un biais spatial en intensité. En général, le biais spatial est une fonction à variations lentes dans l'image. À gauche, l'IRM visualisée avec une échelle de gris usuelle. À droite, l'IRM visualisée avec une échelle de gris montrant le biais spatial.*

«hyperstack» (Vincken, K., 1995; Koster, 1995), utilisant le concept multiéchelle, sont des exemples de méthodes *basées régions* qui permettent de corriger le biais spatial dans les images *a posteriori*, c'est-à-dire une fois l'acquisition et la reconstruction des images terminées.

4.3.2 Le biais dans une image 4D : biais spatial et temporel

4.3.2.1 Problématique

On peut voir une série d'images 3D au cours du temps comme une image 3D + t. De là, on pourrait imaginer qu'il est facile de généraliser les algorithmes de correction de biais spatial en passant de la dimension 3 à la dimension 4. En réalité, il n'en est rien : si le biais en dimension 3 peut être considéré comme une fonction lente de l'espace, cela n'est plus vrai en 4D si on s'intéresse à des acquisitions temporelles espacées dans le temps. Dans ce cas, qui est celui de notre étude, on peut observer de grandes variations d'intensité d'un instant à l'autre le long de la quatrième dimension. En effet, les conditions d'acquisition IRM (température, taux d'humidité, etc.) peuvent être différentes, et bien que la machine et le protocole d'acquisition soient les mêmes, il est quasiment impossible d'obtenir des images de même intensité lors de deux acquisitions différentes. À la différence de la scannographie X où une calibration (à partir des valeurs physiques d'absorption des différents tissus) est possible, il n'existe pas pour l'IRM d'échelle absolue d'intensité[1].

Nous proposons donc de traiter séparément les deux problèmes. Autrement dit, on va chercher des méthodes spécifiques à la correction du biais temporel (qui n'est en général pas autre chose

1. L'échelle d'intensité en scannographie X est l'échelle de Hounsfield.

qu'un changement d'échelle de niveaux de gris dans le cas des IRM temporelles).

En fait, ces deux problèmes pourraient être traités conjointement, en corrigeant le biais d'une image à une autre, à la fois temporellement et spatialement au cours du même processus, avec des méthodes spécifiques qui ne reposeraient pas sur l'hypothèse de variations lentes. Nous avons choisi de les traiter de façon complètement indépendante en corrigeant d'abord le biais spatial de chaque image, puis le biais temporel de la série. Cette deuxième possibilité nous paraît plus judicieuse dans notre cas, car on peut choisir d'effectuer ou pas un type de correction suivant la qualité des images (la plupart des jeux d'images sur lesquelles nous avons testé nos algorithmes contenaient des IRM dont le biais spatial n'est pas marqué de manière nette).

4.3.2.2 Méthodes *ad-hoc* de correction du biais temporel

Le biais temporel est essentiellement dû à l'acquisition des images par résonance magnétique. Ce type d'imagerie n'est pas stable au cours du temps. Au cours de nombreuses discussions avec des spécialistes du domaine, et notamment avec le Dr. Stéphane Chanalet du service de radiologie de l'hôpital Pasteur à Nice, l'IRM semble être une modalité d'imagerie extrêmement sensible à de nombreux facteurs extérieurs. Ceci explique en grande partie la variabilité qu'on peut constater entre deux images d'un même patient acquises à deux instants différents avec le même protocole et sur la même machine. Il n'existe pas à proprement parler de calibration de la machine qui garantisse la stabilité des images au cours du temps. De là, un même point anatomique peut avoir deux intensités différentes dans deux acquisitions temporelles, même si l'image n'est pas biaisée spatialement. Ce biais semble difficile à modéliser de manière physique, et en général, les méthodes qui permettent de corriger partiellement ce problème sont plutôt fondées sur la comparaison des histogrammes de deux images, ou sur l'analyse de leur histogramme conjoint.

Si aucun recalage n'a été réalisé dans un premier temps, ou si le recalage a été effectué approximativement, il est difficile d'utiliser directement l'histogramme conjoint des images pour corriger leurs écarts d'intensité. On utilisera dans ce cas l'information propre à chaque image que l'on essaiera d'ajuster.

- Si le biais spatial a été corrigé précédemment et que cette correction permet d'aboutir à une classification des différents tissus (Van Leemput et al., 1999b; Prima, 2001), il est possible d'utiliser les informations propres à chaque classe dans chacune des images et de les ajuster en appliquant une transformation affine par morceaux (par exemple) sur les intensités d'une des deux images.
- Si cette correction n'a pas été effectuée, ou si elle n'aboutit pas à la classification des tissus de l'image, il est toujours possible d'utiliser les histogrammes des images, en essayant de les égaliser. L'idée est de modéliser ces histogrammes afin de faire correspondre les paramètres estimés sur chacun d'eux. On peut dans des cas simples ajuster une gaussienne (ou un mélange de gaussiennes) sur chaque histogramme, et normaliser une des deux images en utilisant la moyenne et l'écart-type estimés sur les histogrammes. Ce genre de méthodes peut être complexifié de manière à corriger des images de nature différente (Hildebolt et al., 1996;

Gibson et Gaydecki, 1996; Castleman, 1996; Wang et al., 1998; Molyneux et al., 1998; Nyùl et Udupa, 1999; Bardinet et Malandain, 2002).

4.3.2.3 Une nouvelle méthode de correction du biais temporel

Si les images ont été préalablement recalées avec une assez bonne précision, c'est-à-dire que les points anatomiques ont les mêmes coordonnées tout au long de la série temporelle, il est possible d'utiliser l'histogramme conjoint entre deux images pour corriger leurs différences d'intensité. Dans ce cas, un point donné doit conserver son intensité au cours du temps hormis en quelques points pour lesquelles il peut y avoir un changement pathologique, par exemple une lésion de sclérose en plaques qui évolue. Rappelons brièvement ce qu'est l'histogramme conjoint entre deux images. Son abscisse et son ordonnée représentent respectivement l'échelle des intensités de chacune des deux images, par exemple l'image I_1 a son intensité représentée sur l'axe x, et l'image I_2 sur l'axe y (typiquement des axes allant de 0 à 255). La troisième dimension de l'histogramme conjoint (l'altitude en quelque sorte) indique le nombre d'occurrences rencontrées pour chaque point de la grille d'intensités (combien de voxels ont à la fois $I_1 = 0$ et $I_2 = 0$, puis combien de voxels ont à la fois $I_1 = 0$ et $I_2 = 1$, etc.). L'histogramme d'une image avec elle même donne un morceau de plan dans la diagonale $y = x$ (voir figure 4.3).

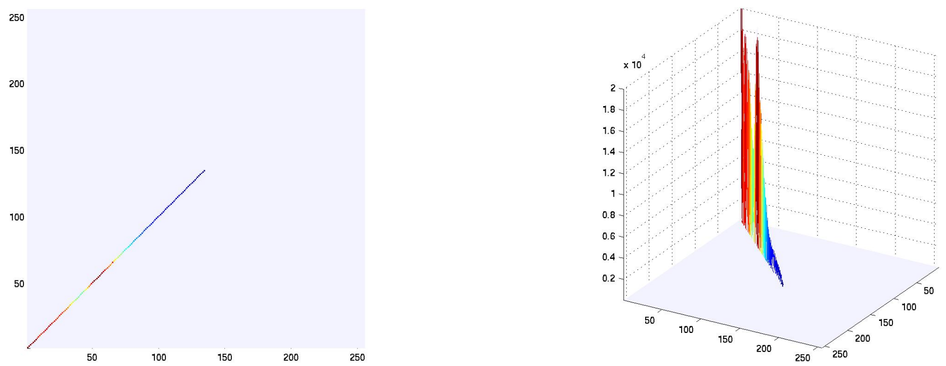


FIG. 4.3 – *L'histogramme conjoint permet de représenter la correspondance des intensités de deux images. L'histogramme conjoint d'une image avec elle même donne un morceau de plan aligné dans la diagonale de l'abscisse et de l'ordonnée. À gauche, l'histogramme conjoint d'une image avec elle même, vu de dessus. À droite, le même histogramme conjoint vu en 3D.*

Les différents histogrammes conjoints d'IRM intra-patients acquis sur une machine donnée avec un protocole donné semblent toujours être un nuage de points centré sur un plan dont l'intersection avec le plan des intensités est une droite $y = ax + b$. Sans biais, et à part les quelques points appartenant à des lésions évolutives, l'histogramme conjoint devrait être exactement un plan dont l'intersection avec le plan des intensités serait $y = x$ (voir figure 4.3). Notre méthode consiste à rechercher quels sont les paramètres a et b de la droite intersection, grâce à un ajustement robuste et symétrique aux moindres carrés (voir figure 4.4). Dans ce cas, on cherche à minimiser la somme des distances orthogonales de chaque point i de coordonnées (x_i,y_i) à la droite de régression d'équation $y = ax + b$:

$$d_i = \frac{|y_i - (a + bx_i)|}{\sqrt{1+b^2}}$$

Le critère à minimiser est alors $R_\perp = \sum_i d_i = \sum_i \frac{|y_i - (a + bx_i)|}{\sqrt{1+b^2}}$.

Malheureusement, comme la fonction valeur absolue n'a pas une dérivée continue, on ne peut pas calculer une solution analytique directement. En pratique, on cherche donc à minimiser la somme des carrés des distances d_i ; autrement dit, on cherche les minima du critère noté $R_\perp^2$:

$$R_\perp^2 = \sum_i d_i^2 = \sum_i \frac{(y_i - (a + bx_i))^2}{1+b^2}$$

En dérivant cette fonction $R_\perp^2$ par rapport à a et b, on retrouve ses minima[1] :

$$a = \frac{\overline{y}\sum_i x_i^2 - \overline{x}\sum_i y_i^2}{\sum_i x_i^2 - n\overline{x}^2}$$

et

$$b = \frac{\sum_i x_i y_i - n\overline{xy}}{\sum_i x_i^2 - n\overline{x}^2}$$

où $\overline{x} = \frac{1}{n}\sum_i x_i$ et $\overline{y} = \frac{1}{n}\sum_i y_i$.

Pour rendre la méthode de correction du biais temporel robuste aux lésions évolutives (pour lesquelles les points de mêmes coordonnées changent d'intensité à cause non pas du biais, mais de la modification de tissu), nous avons itéré l'ajustement en rejetant à chaque fois un certain pourcentage de points les plus éloignés de la droite estimée.

Enfin, notons que les points du fond de chaque image sont très largement majoritaires. Il est préférable de n'appliquer la méthode qu'aux points dont l'intensité est au dessus d'une certaine valeur (typiquement 10 pour une IRM normalisée sur 256 niveaux de gris) de manière à éviter une trop forte contrainte pour la droite de passer par le point de coordonnées (0,0) dans l'histogramme conjoint.

Ensuite, on peut facilement corriger une des deux images en appliquant la transformation affine sur ses intensités (voir figure 4.5).

Alexis Roche a introduit une méthode de correction assez similaire de manière itérative dans ses algorithmes de recalage iconique. Au fur et à mesure que l'image est recalée, la correction d'intensité devient meilleure, ce qui permet alors de faciliter le processus de recalage (Roche, 2001).

1. http://mathworld.wolfram.com/LeastSquaresFitting.html

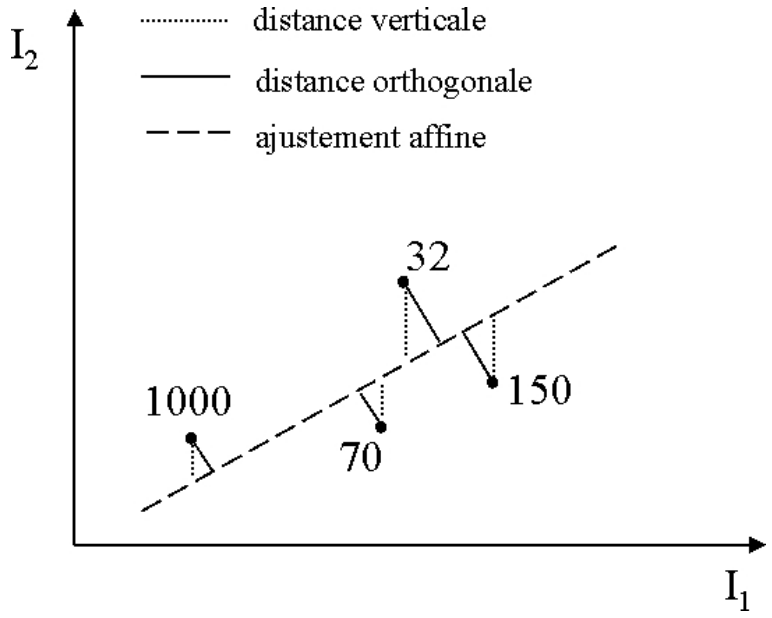


FIG. 4.4 – *Sur un nuage de points (le nombre de points de même coordonnées apparaît sur la figure), on peut ajuster une droite par exemple (régression linéaire) en minimisant une distance entre l'ensemble des points et la droite recherchée. Généralement, on utilise une minimisation aux moindres carrés, et si l'on considère que les images ont les mêmes distributions de bruit (ce qui est notre cas), on va utiliser la plus courte distance à la droite (distance orthogonale) et non pas une distance verticale qui privilégie une des images.*

4.3.3 Résultats sur des séries d'images de patients atteints de sclérose en plaques

Les figures 4.6 à 4.17 présentent des résultats de réalignement en 3D et de correction des IRM en 3D du biais temporel sur 4 séries temporelles de patients atteints de sclérose en plaques. Le premier exemple est obtenu sur un jeu de données du Brigham & Women's hospital de Boston[1], les 3 derniers exemples sont obtenus sur des séries d'images acquises dans le cadre du projet européen Biomorph[2]

1. Merci à Charles Guttmann et à Ron Kikinis.
2. http://www.ia.unc.edu/public/styner/biomorph/biomorph.html

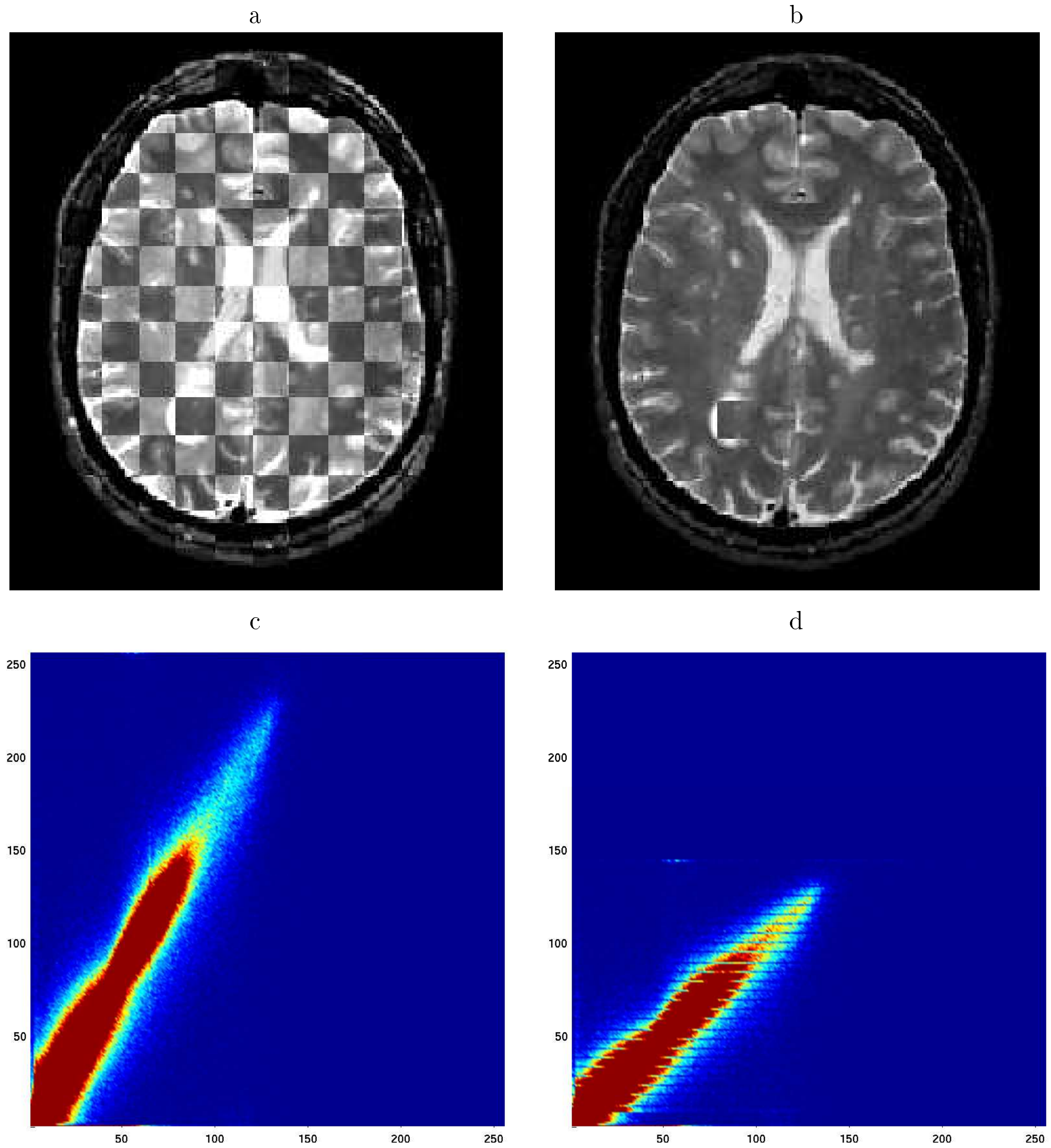


Fig. 4.5 – *Les deux images du haut sont représentées en damier avec une alternance de cubes de l'une et l'autre images. a) L'image 1 avec l'image 2 réalignée rigidement. b) L'image 1 avec l'image 2 réalignée rigidement et après correction des intensités par la méthode utilisant leur histogramme conjoint : il est très difficile de distinguer les cubes alternés, sauf dans les régions où il y a des lésions évolutives. Les deux images en bas montrent les vues de dessus des histogrammes conjoints avant et après corection de l'échelle de niveaux de gris.*

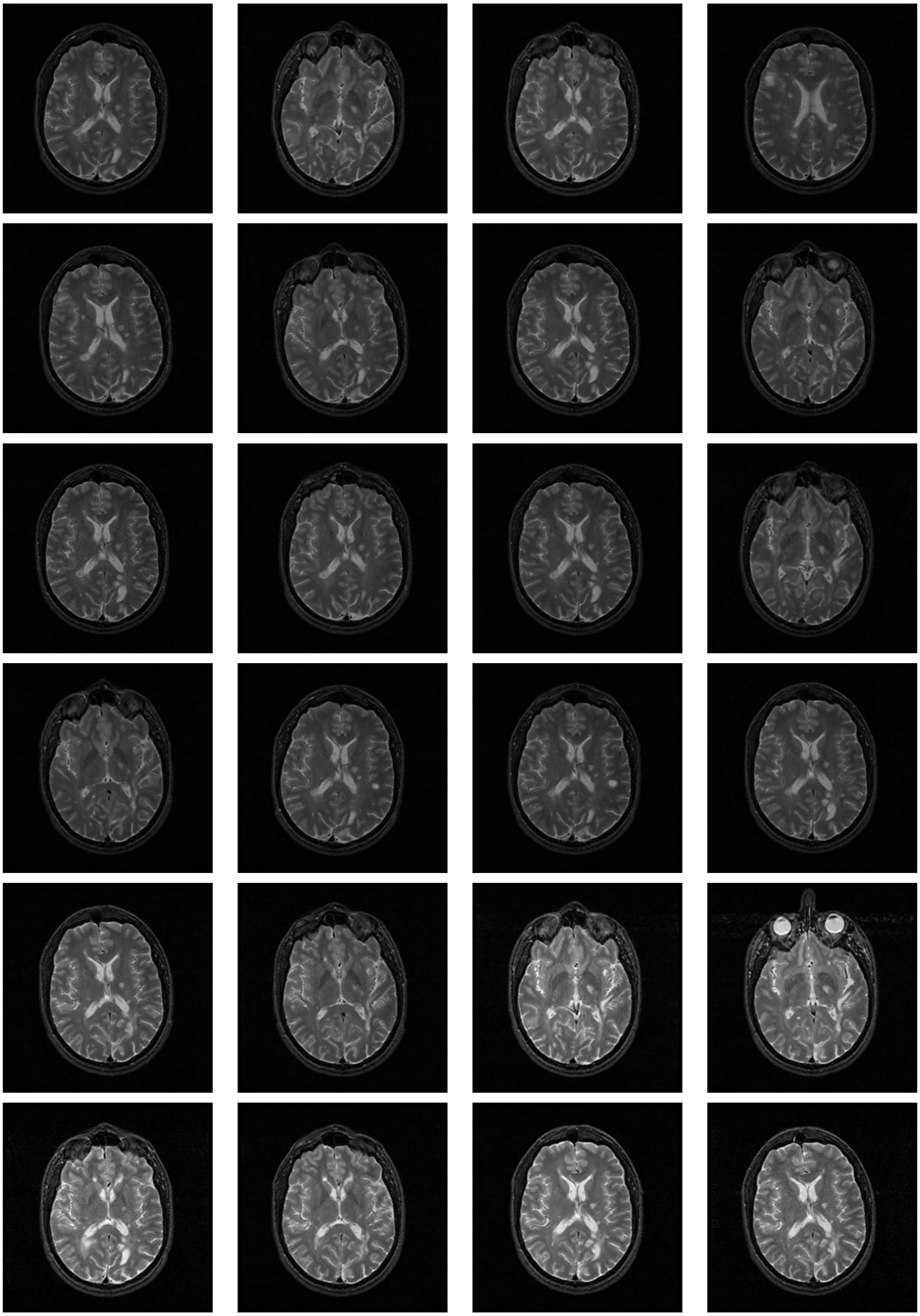


FIG. 4.6 – *Une coupe axiale d'une image 3D + t (une série d'images 3D acquises au cours du temps). Les points anatomiques ne se correspondent pas sur les images. De plus, on voit que l'échelle de gris n'est pas conservée au cours des acquisitions.*

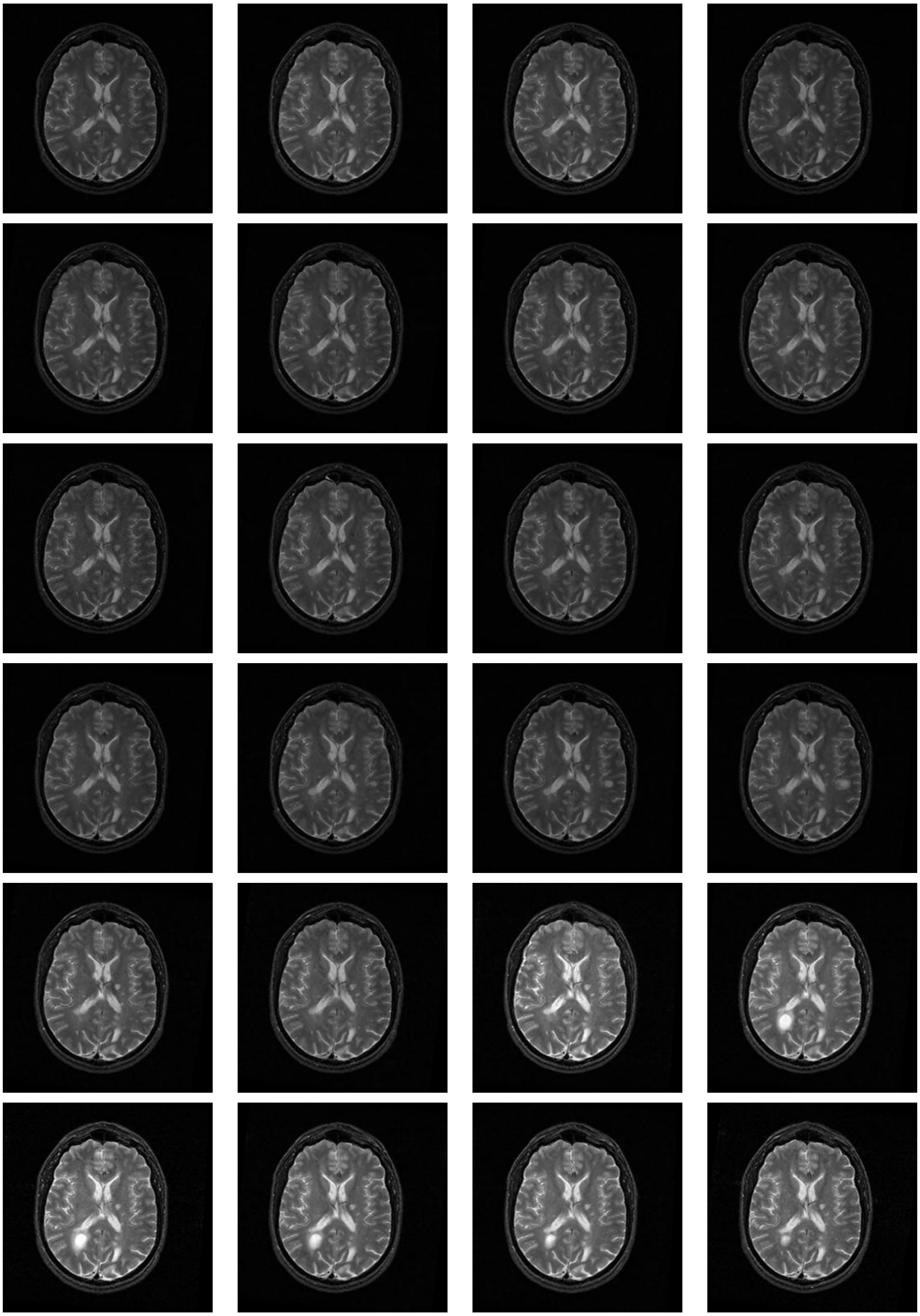


FIG. 4.7 – *La même série d'images que sur la figure 4.6 après réalignement. Les points anatomiques ont maintenant les mêmes coordonnées dans chaque image. Par contre, l'échelle de gris n'est pas conservée au cours des acquisitions.*

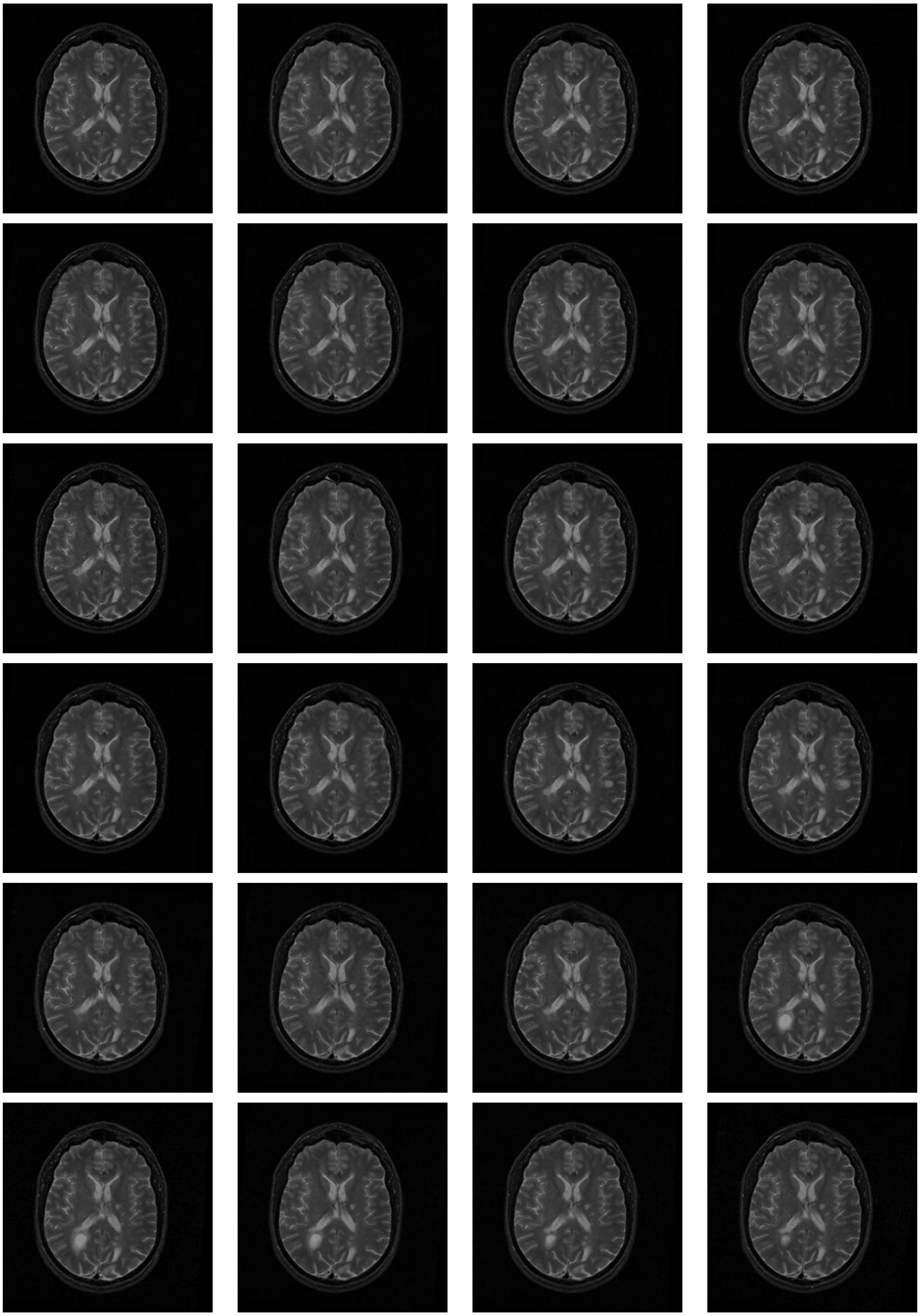


FIG. 4.8 – *La même série d'images que sur la figure 4.6 après réalignement et correction des niveaux de gris. Les points anatomiques ont maintenant les mêmes coordonnées dans chaque image et l'échelle de gris est la même pour toutes les acquisitions.*

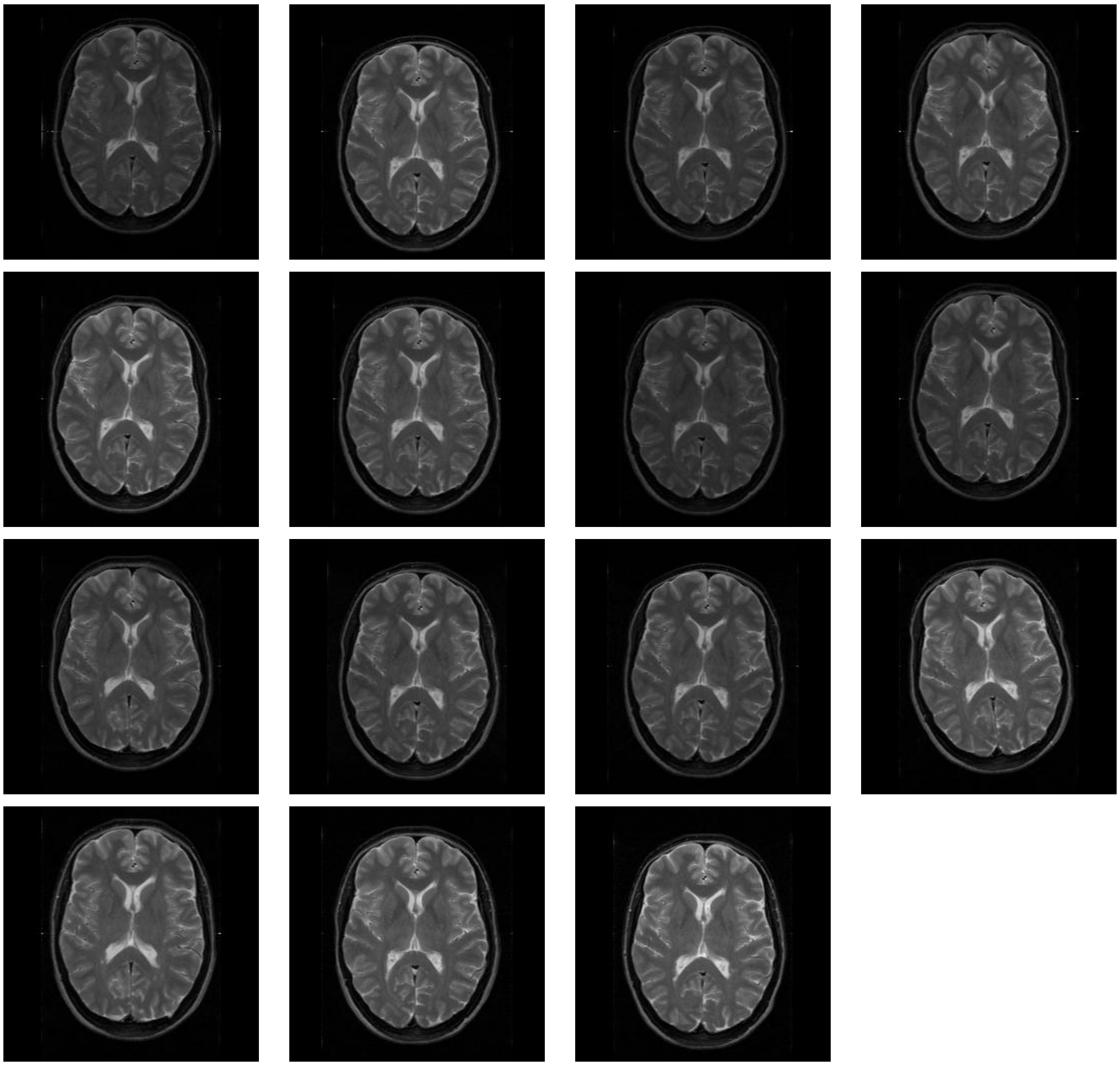


FIG. 4.9 – *Une coupe axiale d'une image 3D + t (une série d'images 3D acquises au cours du temps). Les points anatomiques ne se correspondent pas sur les images. De plus, on voit que l'échelle de gris n'est pas conservée au cours des acquisitions.*

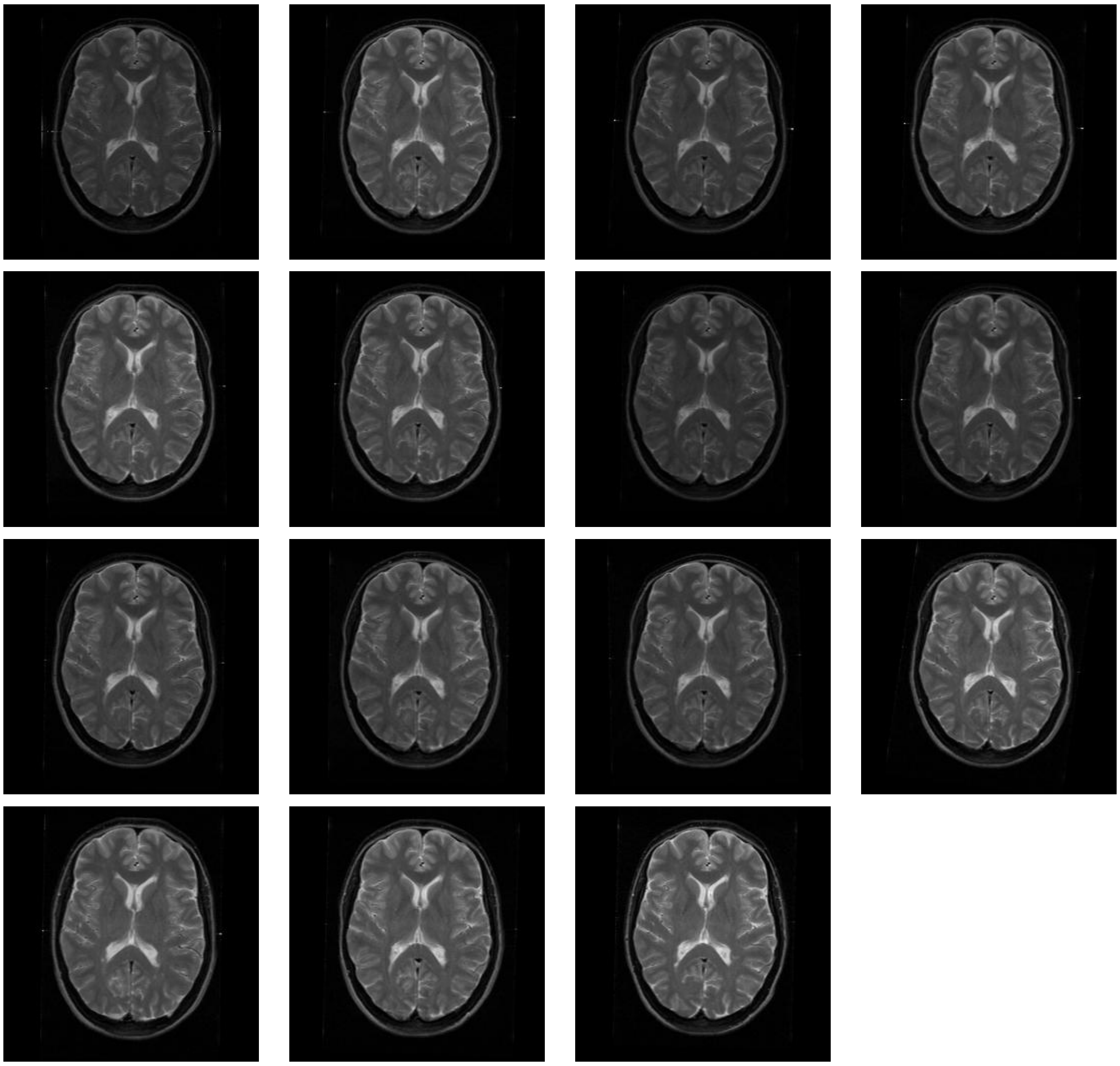


FIG. 4.10 – *La même série d'images que sur la figure 4.9 après réalignement. Les points anatomiques ont maintenant les mêmes coordonnées dans chaque image. Par contre, l'échelle de gris n'est pas conservée au cours des acquisitions.*

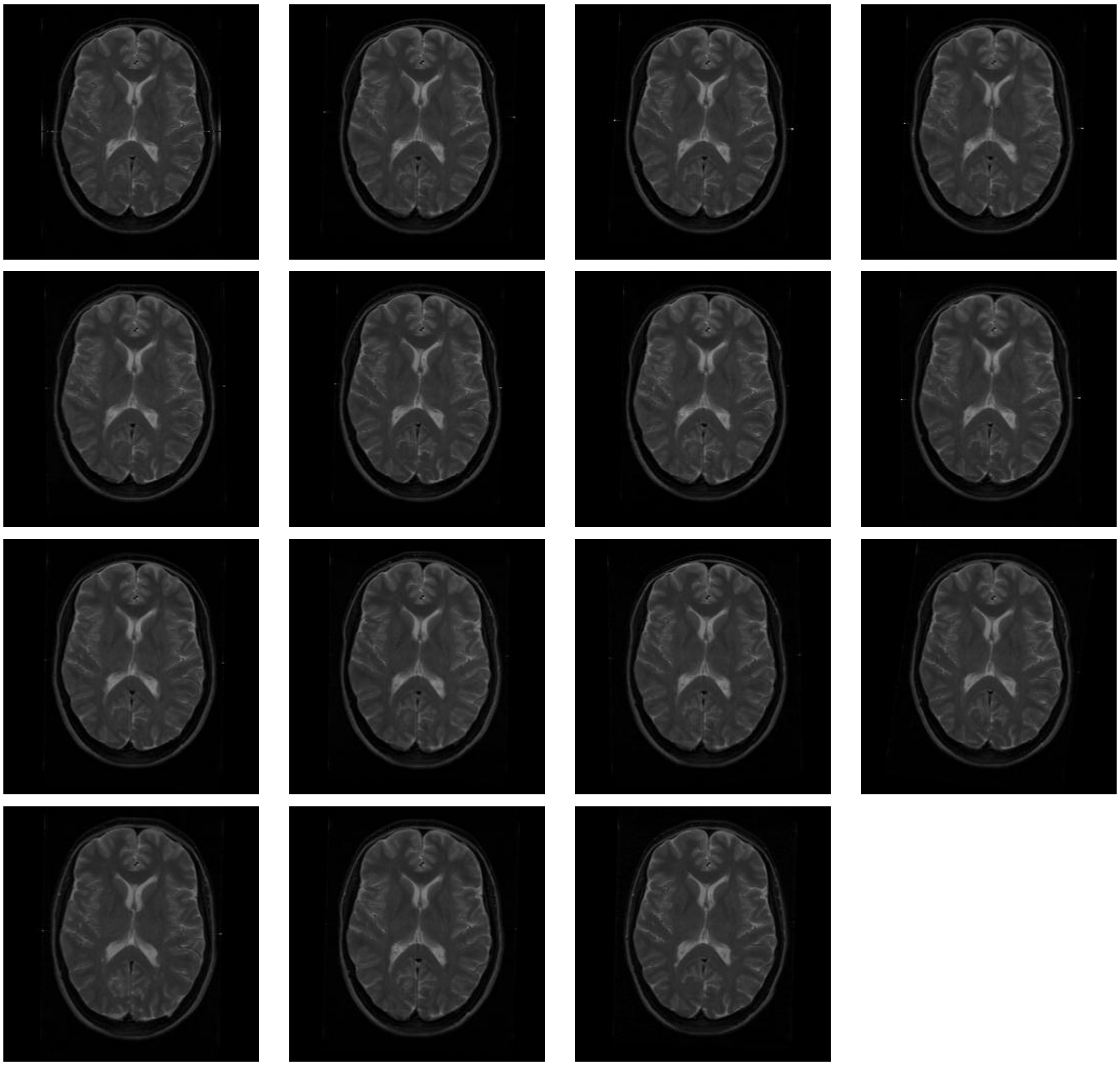


FIG. 4.11 – *La même série d'images que sur la figure 4.9 après réalignement et correction des niveaux de gris. Les points anatomiques ont maintenant les mêmes coordonnées dans chaque image et l'échelle de gris est la même pour toutes les acquisitions.*

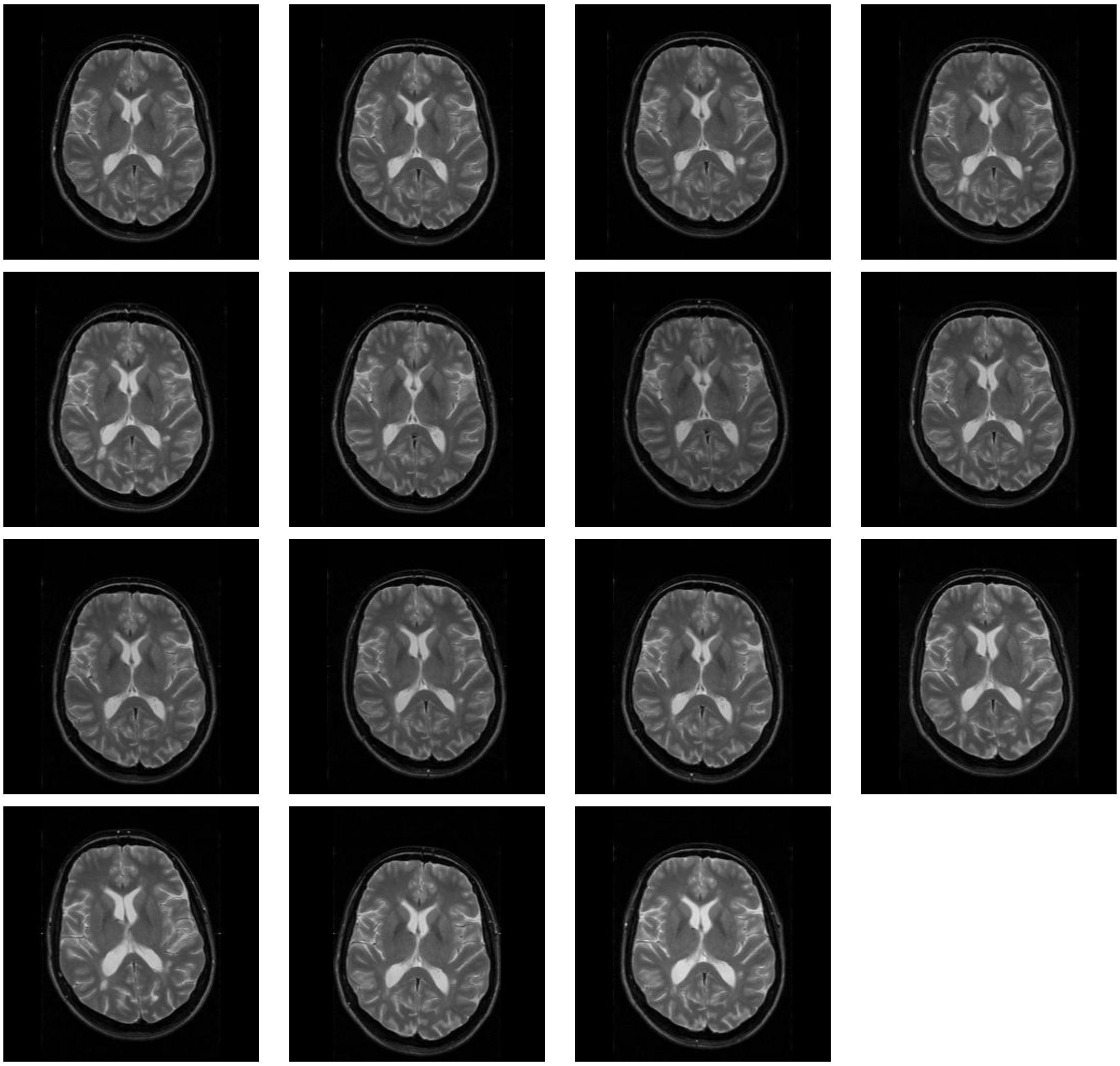


FIG. 4.12 – *Une coupe axiale d'une image 3D + t (une série d'images 3D acquises au cours du temps). Les points anatomiques ne se correspondent pas sur les images. De plus, on voit que l'échelle de gris n'est pas conservée au cours des acquisitions.*

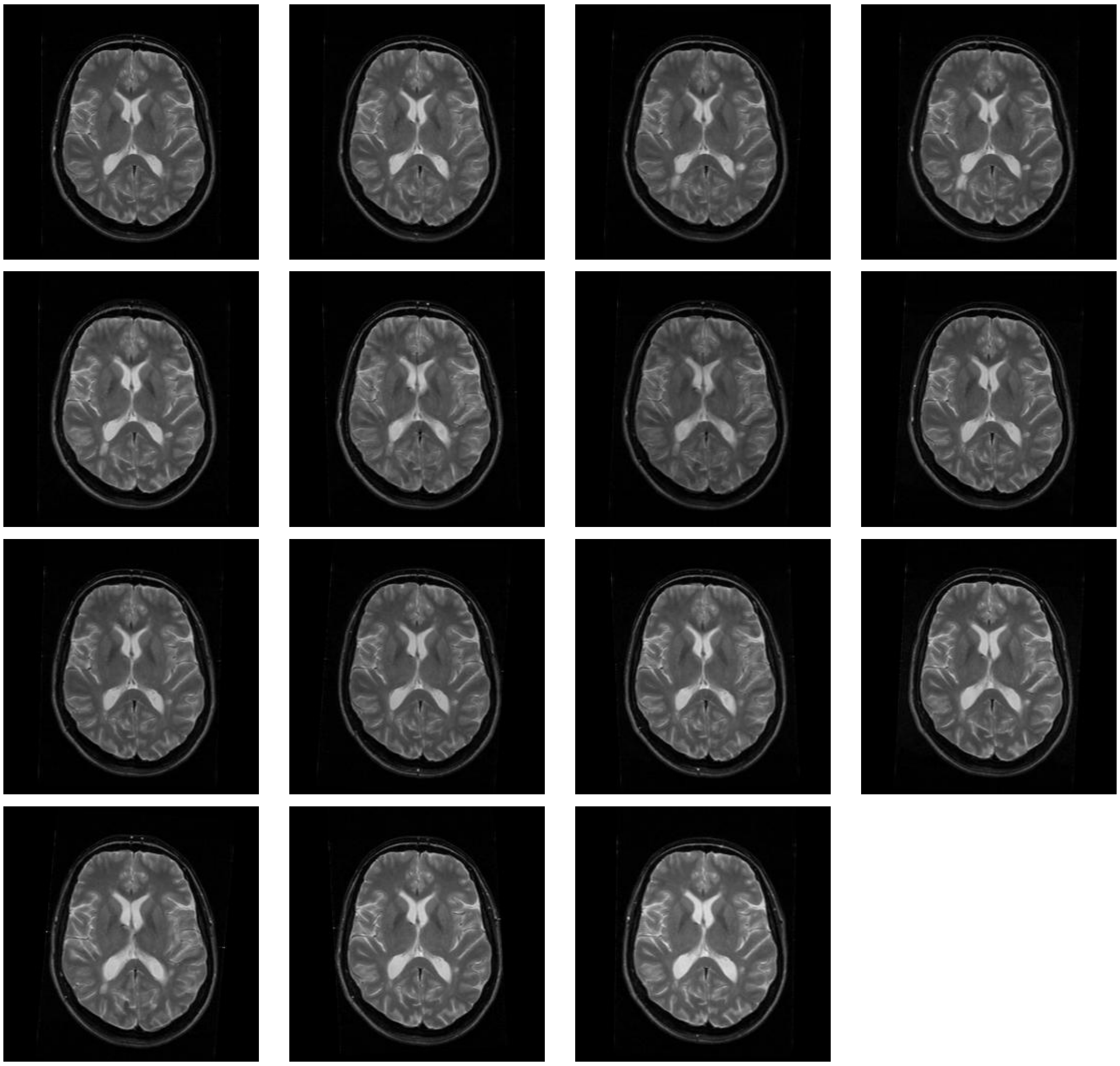


FIG. 4.13 – *La même série d'images que sur la figure 4.12 après réalignement. Les points anatomiques ont maintenant les mêmes coordonnées dans chaque image. Par contre, l'échelle de gris n'est pas conservée au cours des acquisitions.*

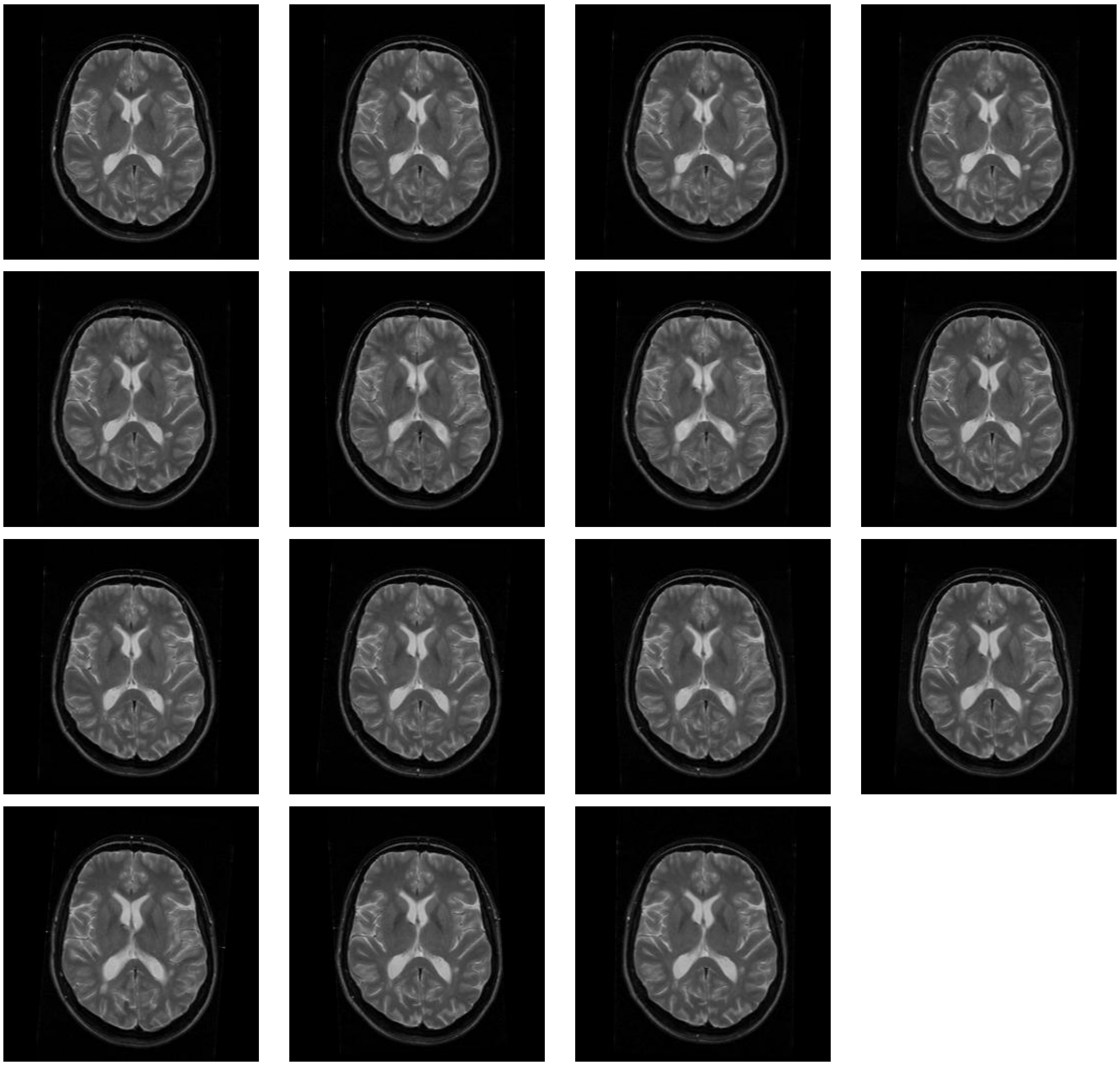


FIG. 4.14 – *La même série d'images que sur la figure 4.12 après réalignement et correction des niveaux de gris. Les points anatomiques ont maintenant les mêmes coordonnées dans chaque image et l'échelle de gris est la même pour toutes les acquisitions.*

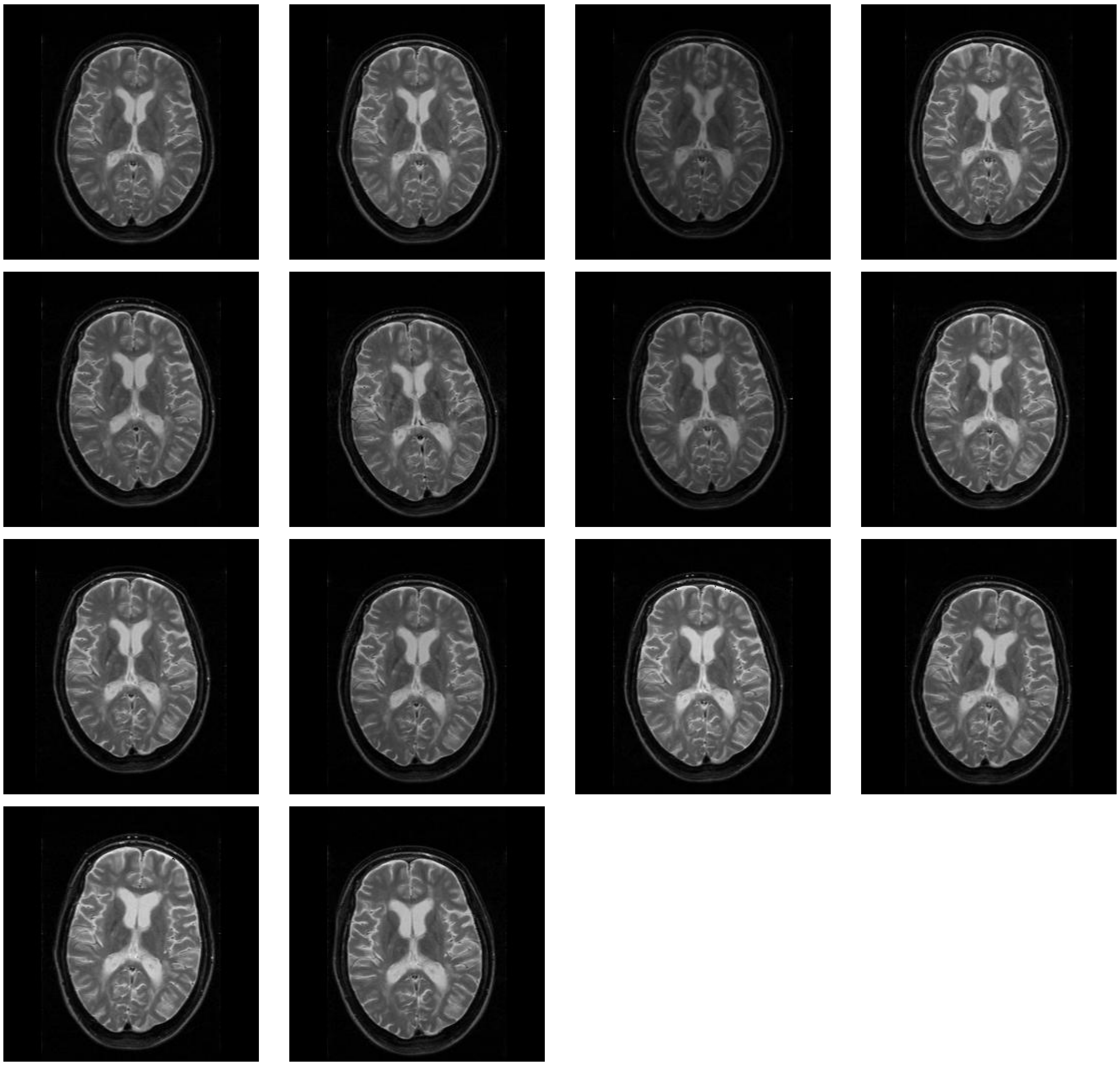


FIG. 4.15 – *Une coupe axiale d'une image 3D + t (une série d'images 3D acquises au cours du temps). Les points anatomiques ne se correspondent pas sur les images. De plus, on voit que l'échelle de gris n'est pas conservée au cours des acquisitions.*

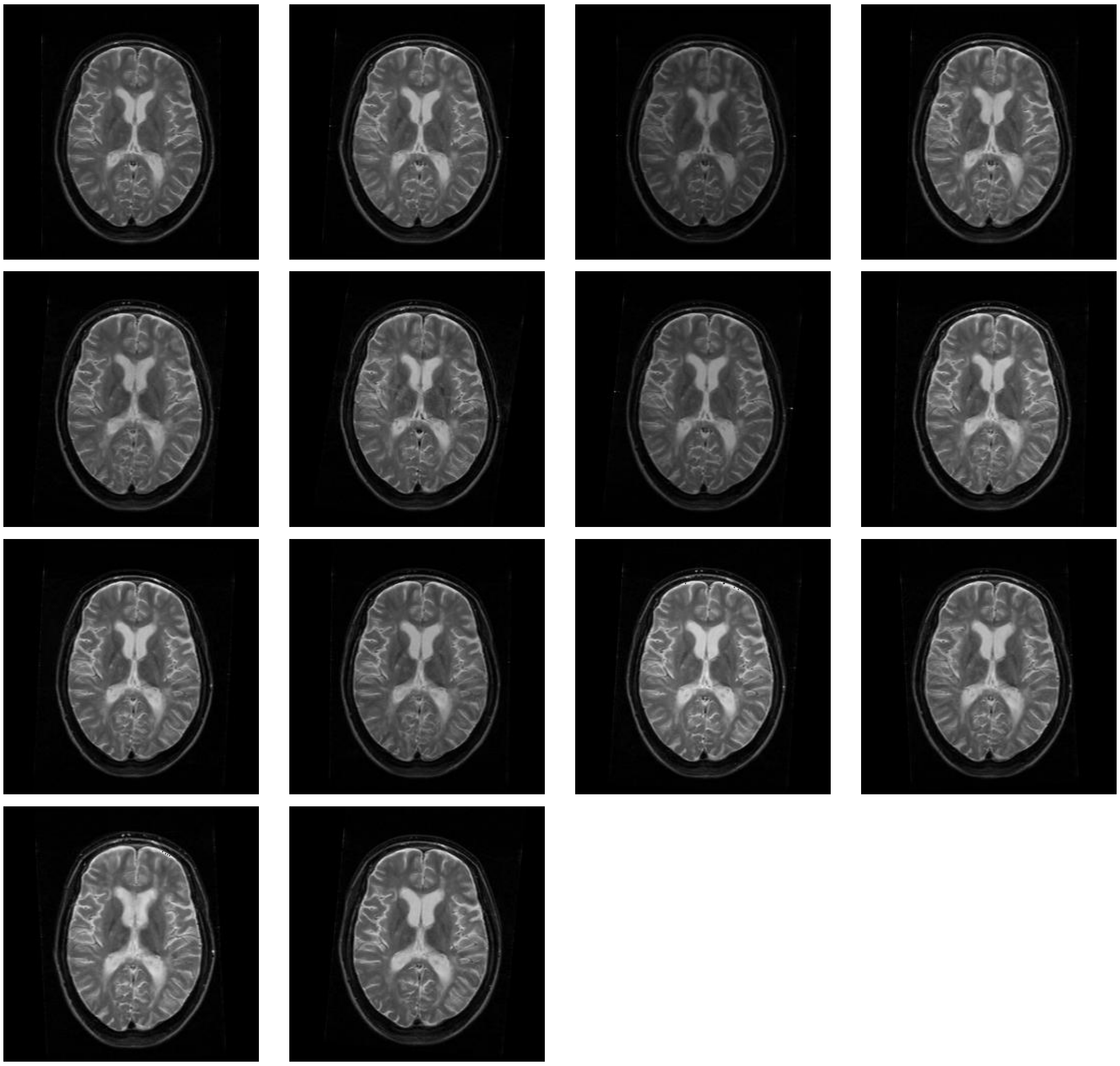


FIG. 4.16 – *La même série d'images que sur la figure 4.15 après réalignement et correction des niveaux de gris. Les points anatomiques ont maintenant les mêmes coordonnées dans chaque image et l'échelle de gris est la même pour toutes les acquisitions.*

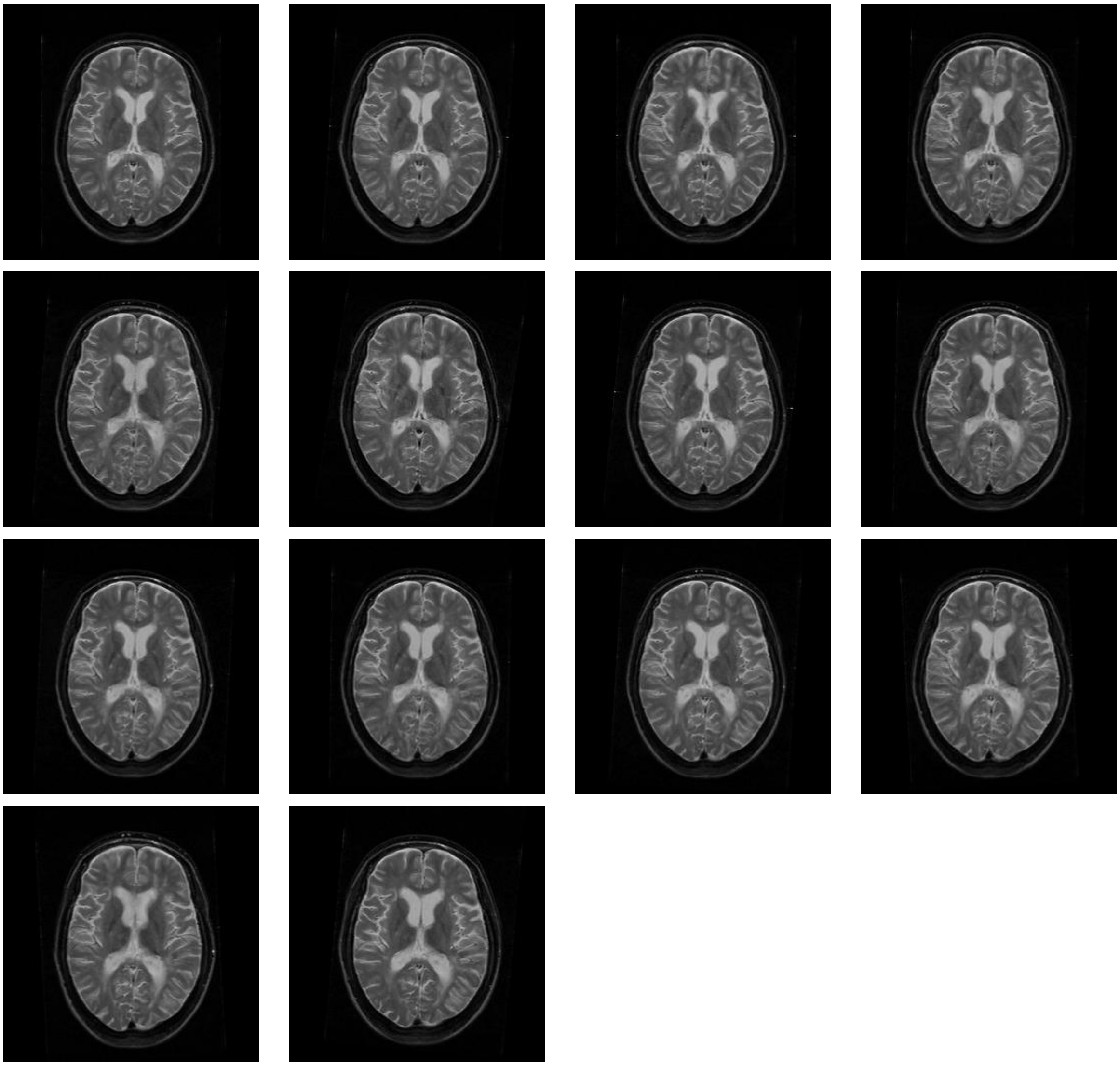


FIG. 4.17 – *La même série d'images que sur la figure 4.15 après réalignement et correction des niveaux de gris. Les points anatomiques ont maintenant les mêmes coordonnées dans chaque image et l'échelle de gris est la même pour toutes les acquisitions.*

Troisième partie

Méthode d'analyse 3D+t

Introduction de la troisième partie

Les contributions méthodologiques sont exposées dans les deux chapitres qui forment cette troisième partie. Nous sommes en possession d'une série d'images du même patient ; ces images ont été renormalisées de manière à être comparables (voir chapitres 3 et 4), les seules zones a avoir changé de façon significative étant les régions pathologiques évolutives, soit dans notre cas les lésions de sclérose en plaques (évolutives). Les chapitres 5 et 6 sont axés autour de deux méthodologies différentes.

La première méthode repose sur la comparaison de deux images en s'intéressant au déplacement spatial des points d'une IRM vers l'autre, en supposant qu'il y a conservation de l'intensité entre ces deux acquisitions (maintenant normalisées). Cette première méthode est essentiellement spatiale, le temps est fixé (on compare deux instants donnés), un point conserve son intensité et on essaie de suivre son mouvement de la première vers la deuxième image. Les déplacements apparents sont calculés grâce à des algorithmes de recalage non-rigide.

Quant à la deuxième méthode, elle est temporelle : on utilise n images ($n > 10$) et on va s'intéresser à l'intensité de chaque point anatomique au cours du temps. Dans la sclérose en plaques, les lésions sont causées par des modifications des tissus du cerveau (plus exactement de la substance blanche), qui entraînent des modifications ponctuelles de l'intensité dans les IRM. On travaille ici dans un système de coordonnées fixes et on analyse des courbes discrètes de l'intensité (n valeurs pour chaque point).

Chapitre 5

Analyse par champ de vecteurs

Dans ce chapitre, nous présentons la première méthode mise au point pendant la thèse. On fait l'hypothèse que les points conservent leur intensité et on cherche à calculer et à analyser leur mouvement entre deux images. Cette méthode privilégie la cohérence spatiale des images, l'aspect temporel étant limité à deux instants fixés. Notons que dans le cas de la sclérose en plaques les évolutions lésionelles ne sont pas causées par des déplacements réels de matière, mais par une modification des tissus. Nous calculons et analysons alors des déplacements apparents, ce qui se justifie par le fait que la lecture des IRM par un médecin repose également sur le déplacement apparent des contours. La méthode se décompose en quatre grandes étapes : calcul du champ des déplacements apparents entre deux images par des algorithmes de recalage non rigide (proche des algorithmes de flot optique) ; calcul d'opérateurs inspirés de la mécanique des milieux continus ; détection des régions évolutives â partir de ces opérateurs (principalement le jacobien d'un tenseur de déformations) ; quantification des évolutions détectées.

5.1 Description de la méthode par champ de vecteurs

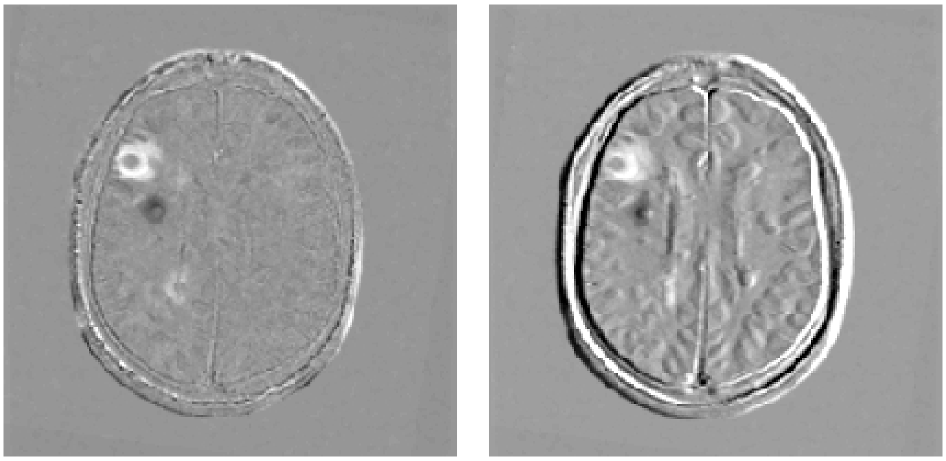
5.1.1 Comparaison de deux images

Dans le cadre du diagnostic ou du suivi d'un patient atteint de sclérose en plaques (voir section 2.2), il est souvent très important de comparer une nouvelle IRM à la précédente acquisition (voire à une plus ancienne), de façon à voir ce qui a changé par rapport à un examen précédent. On supposera par la suite que l'on compare des IRM qui sont acquises selon le même protocole (voire sur la même machine) et qui ont été soumises aux prétraitements décrits dans les chapitres précédents les rendant comparables (spatialement et en intensité).

Ce chapitre expose une méthode d'analyse temporelle restreinte à deux images. Le but est de comparer deux acquisitions temporelles afin d'en dégager les zones évolutives. Normalement, parmi ces zones, se trouvent les lésions évolutives de sclérose en plaques. La comparaison de deux IRM temporelles peut être vue sous deux angles différents.

- On peut chercher à comparer les intensités des mêmes points anatomiques deux à deux pour retrouver les voxels de l'image qui sont devenus différents (Lemieux, 1997; Lemieux et al., 1998). La méthode la plus évidente est sans doute la soustraction de ces deux images. Ce type de méthodes par comparaison de l'intensité en chaque point présente deux difficultés majeures d'un point de vue clinique : tout d'abord, les résultats obtenus sont directement dépendants de la qualité de l'alignement des images entre elles ; par ailleurs, mettre en évidence les variations d'intensité ne permet pas directement de retrouver les variations de forme, et de ce fait, on détecte préférentiellement les grandes variations en intensité plutôt que les grandes variations de forme comme l'illustre la figure 5.1.
- On peut, par ailleurs, chercher à retrouver les évolutions géométriques (Davatzikos et al., 96; Thirion et Calmon, 1997a; Thirion et Calmon, 1997b; Calmon et al., 1998a; Thirion et Calmon, 1999; Calmon et al., 1998b). En d'autres termes, on cherche à retrouver les zones de l'image qui se sont déplacées (en supposant qu'elles ont gardé une intensité constante au cours du temps). Pour la plupart des pathologies, et notamment la sclérose en plaques, cette méthode repose sur une hypothèse de déplacement de matière qui est fausse, et en réalité, on détecte des déplacements apparents. Cependant, la notion intuitive de lésion ayant augmenté ou diminué de volume est utilisée de maniére déterminante en clinique pour la sclérose en plaques ; c'est exactement ce que font les méthodes fondées sur l'analyse des déplacements apparents en détectant les évolutions spatiales ou géométriques dans les images.

En résumé, on peut dire que deux grandes méthodologies s'opposent. D'une part, on peut détecter les points anatomiques qui changent de nature (et par consquent d'intensité dans les images) ; ces méthodes privilégient les lésions à fort contraste, et ne permettent pas de différencier les origines du changement : déplacement, déformation (et en particuleir grossissement et diminution) d'une structure. D'autre part, on peut détecter le mouvement apparent des points ; dans ce cas, on peut utiliser des opérateurs sur le déplacement qui vont privilégier la détection des déformations, et qui vont permettre de différencier les mouvemenets rigides des mouvements non-rigides. Une des soustraction de deux images correctement réalignées | soustraction de deux images réalignées approximativement



expérience de soustraction sur des images artificielles

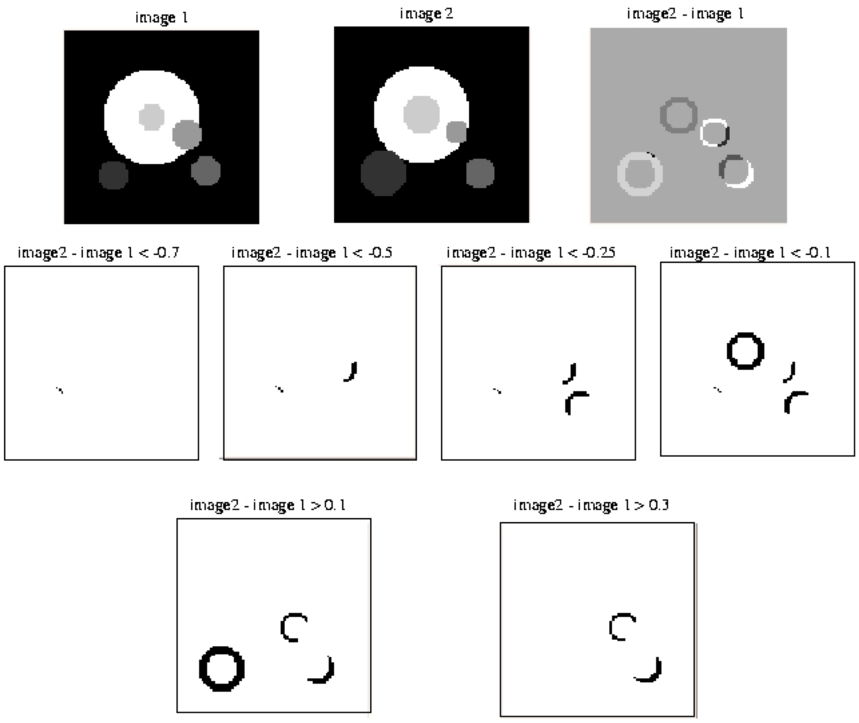


FIG. 5.1 – *Limites de la soustraction. En haut : avec un réalignement correct, on voit apparaître les lésions évolutives, tandis qu'avec un alignement approximatif les lésions se distinguent mal des contours de l'image. En bas : une expérience sur des images synthétiques montrent que la soustraction n'est pas reliée à l'amplitude des évolutions spatiales : dans cet exemple, on détecte d'abord les lésions évoluant peu en forme mais présentant un fort contraste, tandis que des lésions évoluant beaucoup mais avec un faible contraste sont détectées avec un seuil plus faible.*

difficultés majeures des méthodes de détection d'évolutions fondées sur le mouvement réside dans le calcul d'un champ de vecteurs exprimant les déplacements des points entre deux images.

5.1.2 Méthode par champ de vecteurs

Globalement, l'idée principale consiste à trouver, en chaque voxel de la première image, un vecteur qui exprime son déplacement au cours du temps (vers la deuxième image) ; la prise en compte de la cohérence spatiale est due à l'influence du mouvement de chaque point sur ces points voisins. Lors de cette thèse, nous avons cherché à formaliser et à améliorer les méthodes de détection fondées sur l'étude d'un champ de vecteurs entre deux acquisitions temporelles. Ceci a permis d'isoler et de peaufiner les différentes étapes importantes conduisant à la détection et à la quantification des lésions évolutives de sclérose en plaques.

Les grandes étapes sont les suivantes (voir figure 5.2) :

- prétraitements que nous avons présentés dans les chapitres précédents permettent notamment de préparer les images pour l'étape de recalage non-rigide ;
- recherche des déplacements apparents entre les deux images grâce à un algorithme de recalage non-rigide ;
- calcul d'opérateurs sur le champ de vecteurs des déplacements apparents : on peut soit appliquer un opérateur vectoriel (un filtre) de manière préliminaire à l'analyse, soit un opérateur scalaire qui a pour but de simplifier l'information contenue dans le champ de vecteurs (ce champ est un objet trop complexe pour être exploité directement) ;
- détection, segmentation et quantification ; c'est l'étape la plus attendue, durant laquelle on va chercher à exploiter au mieux les images résultant de l'application des opérateurs précédents.

Par rapport à l'état de l'art, il a semblé particulièrement pertinent d'améliorer le plus possible la qualité des prétraitements (ce qui a été présenté précédemment), de développer et/ou d'utiliser des opérateurs ayant un sens physique pertinent et intuitif, de trouver un moyen d'automatiser la détection automatique des zones évolutives et enfin de trouver des moyens d'évaluer quantitativement les évolutions temporelles entre deux images (facteur de grossissement de chaque lésion, déformation, etc.).

Dans ce chapitre, nous commençons par présenter rapidement la méthode de recalage non-rigide que nous avons choisi d'utiliser, en détaillant l'objet de ce choix. Puis nous verrons de quelle manière on peut exploiter ce champ par l'intermédiaire d'opérateurs différentiels ; la théorie de la mécanique des milieux continus fournit un cadre formel sur lequel on peut s'appuyer pour développer de nouveaux opérateurs. Nous montrerons ensuite de quelle manière nous pouvons exploiter ces images d'opérateur, et en particulier le jacobien du champ des déplacements apparents, pour détecter, segmenter et quantifier automatiquement les régions évolutives entre les deux images. Enfin, nous discuterons de l'influence du calcul du champ de vecteur sur nos outils de détection et de quantification.

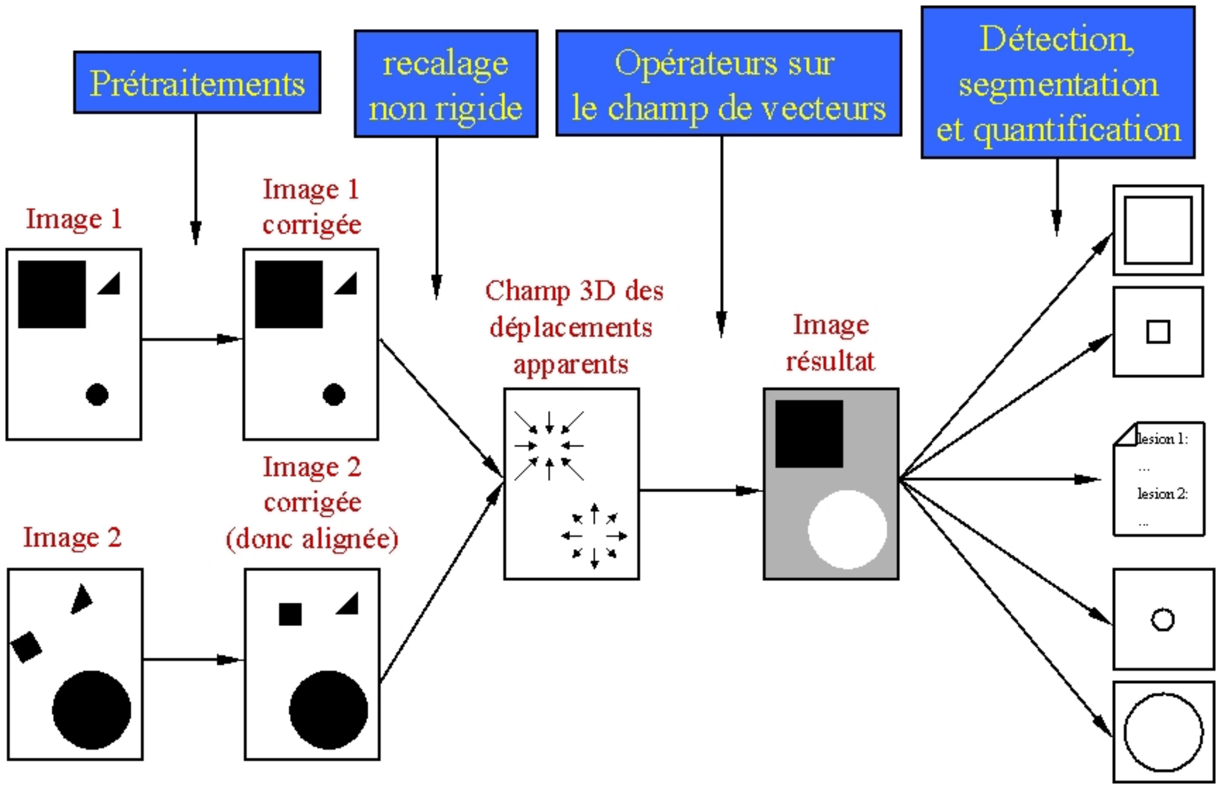


FIG. 5.2 – *Vue d'ensemble de la méthode de détection et de quantification proposée dans ce chapitre. Les deux IRM temporelles sont traitées de manière à extraire et à analyser les zones évolutives spatialement entre les images.*

5.2 Recalage non-rigide

Cette section a pour but de présenter ce qu'est le recalage non-rigide, et à quoi il sert dans notre étude. Un état de l'art non exhaustif sera présenté, et nos choix d'utilisation précisés. Le recalage non-rigide consiste à rechercher une correspondance anatomique avec très peu de contraintes spatiales, c'est-à-dire qu'*a priori* chaque point d'une des deux images peut correspondre à n'importe quel autre point dans l'autre. En pratique, le recalage non-rigide appliqué à l'imagerie médicale est généralement contraint (par régularisation par exemple), de façon à éviter des appariements qui seraient peu réalistes. De là, la recherche d'une solution d'appariements est souvent localisée, et nécessite une étape préliminaire d'alignement global des images. Dans notre cas, un recalage rigide suffit (réalisé en prétraitements, comme décrit dans le chapitre 3), mais on peut être amené à rechercher des transformations non-rigides globales (transformation affine par exemple) de façon à s'approcher de l'appariement final.

5.2.1 Mise en correspondance et champ de vecteurs

5.2.1.1 Transformations, déformations et déplacements

En recalage non-rigide *free form*[1], le nombre de paramètres de la transformation est très grand. Il est en fait égal au nombre de points de référence dans l'image multiplié par la dimension de l'image. Beaucoup d'algorithmes recherchent un appariement pour tous les points de l'image : dans ce cas, le nombre de paramètres de la transformation recherchée est égal aux nombre de voxels dans l'image, et il devient nécessaire de régulariser les solutions obtenus car le problème à résoudre est mal posé. On ne peut pas vraiment synthétiser tous ces résultats sous forme d'une équation, et le plus simple est de considérer le résultat d'un tel algorithme sous la forme d'un champ tridimensionnel de vecteurs 3D indiquant le déplacement de chaque voxel d'une image vers l'autre. Ces vecteurs n'ont généralement pas des coordonnées entières. En d'autres termes, l'appariement est de précision sous-voxellique.

Dans le cas du recalage d'une image I vers une image J, un point $P(x,y,z)^t$ de I est associé à un vecteur $U(U_x(P),U_y(P),U_z(P))$ qui indique son déplacement apparent (voir figure 5.3). $T(T_x(P),T_y(P),T_z(P))$ est la fonction qui transforme le point $P(x,y,z)^t$ en $P'(x',y',z')^t$. Le recalage

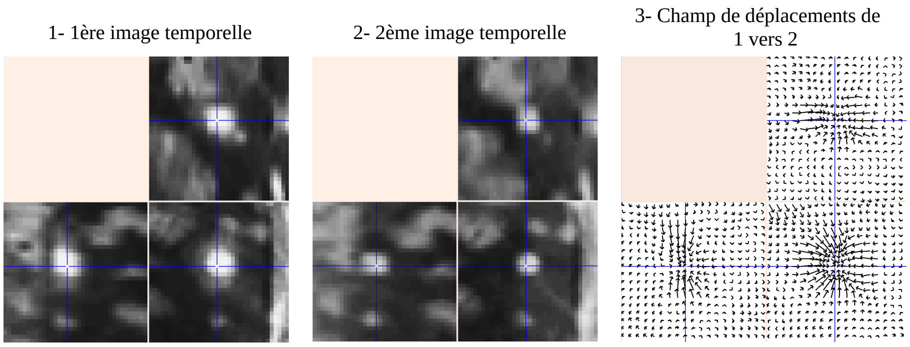


FIG. 5.3 – *Un exemple de champ de vecteurs des déplacements apparents entre deux IRM (les images et le champ de vecteurs sont tridimensionnelles).*

a pour but de trouver T telle que $I = J \circ T = J \circ (Id + U)$. Dans le domaine du traitement des images médicales, T est appelée la transformation. Cette même fonction est appelée fonction de déformation et est notée $\varphi(\varphi_x(P),\varphi_y(P),\varphi_z(P))$ en mécanique des milieux continus. Selon le contexte, nous utiliserons l'une ou l'autre des notations. Nous avons donc :

$$\left\{ \begin{array}{lllllll} x' & = & x + U_x(x,y,z) & = & \varphi_x(x,y,z) & = & T_x(x,y,z) \\ y' & = & y + U_y(x,y,z) & = & \varphi_y(x,y,z) & = & T_y(x,y,z) \\ z' & = & z + U_z(x,y,z) & = & \varphi_z(x,y,z) & = & T_z(x,y,z) \end{array} \right.$$

On a vu dans la section 3.2 que différentes méthodes, géométriques ou iconiques, permettent de rechercher une transformation non-rigide. La plupart de ces méthodes peuvent s'appliquer au cas

1. Ce terme anglais permet de préciser qu'on cherche une transformation très générale, dont la forme n'est pas pré-supposée (par opposition aux recalages non-rigides paramétriques, par exemple affine, homothétique, ...).

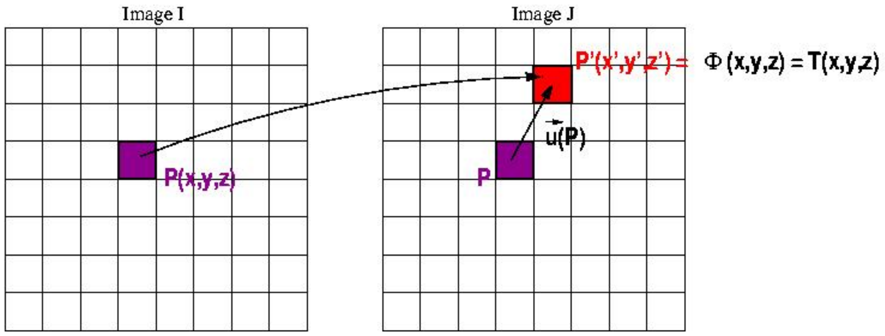


FIG. 5.4 – *Dans le cas du recalage d'une image I vers une image J, un point $P(x,y,z)$ de I est transformé en point $P'(x',y',z')$ de J. Le vecteur $U(U_x(P),U_x(P),U_x(P))$ est le vecteur de déplacement apparent du point $P(x,y,z)$ dans I vers le point $P'(x',y',z')$ dans J.*

du recalage non-rigide *free form*. Notons que de récents travaux consistent à comparer différentes méthodes (Hellier et al., 2001; Barillot et al., 2002).

Nous avons essentiellement utilisé la méthode des «démons» (Thirion, 1998), ainsi que des méthodes inspirées de cette dernière, décrites dans un formalisme plus général (Cachier, 2002).

5.2.1.2 Déplacements réels et déplacements apparents

Certains images contiennent une information quant à la déformation réelle de l'objet imagé. C'est le cas notamment de l'IRM taggué (Allouche, 2002). Par ailleurs, lorsqu'on cherche les déplacements entre deux images IRM anatomiques, il est important de comprendre que la seule indication que l'on a est apparente. À partir de deux images, notre œil cherche à mettre en correspondance les lignes de fort gradient (les contours), concluant intuitivement à un mouvement de ces contours ; nous faisons généralement l'hypothèse qu'il y a conservation des intensités entre les deux images, et que le changement de position des contours correspond alors à un mouvement réel. Les méthodes de flot optique (Horn et Schunk, 1981) reproduisent cette démarche naturelle en cherchant à apparier les points de même intensité.

Dans certains cas, l'hypothèse de conservation de l'intensité entre deux images est vraie, et les déplacements apparents sont proches des déplacements réels : c'est le cas par exemple de certaines tumeurs qui repoussent les tissus environnants. Dans d'autres cas, l'hypothèse de conservation de l'intensité n'est pas vraiment respectée, et les déplacements réels et apparents sont en fait très différents ; c'est le cas des lésions de sclérose en plaques dont l'évolution correspond à une modification des tissus cérébraux (donc à une modification de l'intensité dans les images), et non à un mouvement de matière. Il est intéressant de noter qu'il existe quand même un léger mouvement réel appelé effet de masse (Gonül et al., 2001) ; pour la plupart des lésions, l'effet de masse est quasiment négligeable. Dans le cas de la sclérose en plaques, l'utilisation d'un champ de vecteurs est alors un artifice pour obtenir des zones apparemment évolutives ; il correspond néanmoins à une réalité diagnostic puisque ce mouvement apparent est celui de l'augmentation ou de la diminution de taille des lésions.

Notons également qu'il est possible d'introduire de la connaissance *a priori* sur des mouvements anatomiques réels qui vont contraindre le calcul des déplacements, soit grâce à la participation d'un expert, soit par des méthodes automatiques : lignes de crête (Subsol, 1995), contraintes sulcales (Cachier et al., 2001a).

5.2.1.3 Motivation du choix de la méthode

La complexité d'un problème de recalage non-rigide *free form* est importante (beaucoup de paramètres à estimer), et de là, les temps de calcul des algorithmes correspondants sont souvent longs. Pour réaliser un recalage entre deux IRM dont la résolution actuelle est de l'ordre de $256 \times 256 \times 50$, les temps de calculs peuvent être vraiment un problème majeur pour réaliser un recalage non-rigide *free form*. Nous avons cherché à privilégier des algorithmes dont les temps de calcul sont raisonnables, mais avec une exigence de résultats en terme de précision. L'analyse d'image dans le domaine médical demande une qualité de résultats particulièrement élevée. De plus, la généricité de l'algorithme nous est apparue comme un atout supplémentaire qui permet de développer une méthodologie applicable à des problèmes pratiques variés. Essentiellement pour le bon rapport performances/précision, nous avons choisi d'utiliser l'algorithme dit «des démons» (Thirion, 1998). Par la suite, d'autres travaux complémentaires ont été menés dans le même sens de recherche de précision dans des temps de calcul raisonnables, notamment dans le cadre du projet européen *ROBOSCOPE* (Pennec et al., 2001; Cachier et al., 1999) durant lequel les recherches en terme de recalage non-rigide ont visé à s'approcher le plus possible de la très difficile contrainte de *temps réel*.

5.2.1.4 Description de la méthode de type «démons»

L'idée originale de cette méthode (Thirion, 1995; Thirion, 1998) a consisté à considérer le recalage non-rigide comme un processus de diffusion d'une image I dans une autre image J. Par analogie avec les démons de Maxwell en thermodynamique, des entités nommées «démons» sont placées sur I et poussent les points de J en fonction de caractéristiques locales des deux images. La formulation de la force $\vec{f}$ que chaque démon applique est inspirée des équations de flot optique (Horn et Schunk, 1981) :

$$\vec{f} = \frac{(J-I)\vec{\nabla} I}{\vec{\nabla} I^2 + (J-I)^2} \tag{5.1}$$

Les démons peuvent être placés sur des points particuliers de l'image comme le contour d'un organe par exemple, ce qui implique une étape de segmentation préalable, mais ils peuvent également être placés en tout point du volume image, et dans ce cas, les calculs des forces (entre autres) doivent être les plus simples possibles, de manière à conserver des performances raisonnables en temps de calcul. De là, cette méthode de recalage non-rigide est assez différente des méthodes basées sur des modèles déformables (Montagnat et Delingette, 1998; Terzopoulos, 1988), ou sur des méthodes fondées sur des amers géométriques comme les lignes de crête (Declerck, 1997; Subsol, 1995).

La méthode utilisée requiert une hypothèse assez forte de conservation de l'intensité des points de l'image. Cette hypothèse est en général assez bien respectée lorsqu'on a des images de même modalité acquises sur la même machine avec un protocole fixe. Le fait de recaler deux images du même patient comportant seulement quelques différences (causées par les lésions évolutives dans notre cas) renforce l'idée que les intensités sont relativement identiques d'une image à l'autre, en ce sens qu'hormis les zones évolutives, les structures cérébrales vont garder les mêmes caractéristiques physiques, et vont être imagées de manière très proche. En pratique, le biais temporel qui justement modifie l'intensité de chaque point physique au cours des acquisitions peut être problématique. Sa correction est donc un pré-traitement indispensable au bon fonctionnement de l'algorithme des démons.

À partir de là, on obtient un champ de vecteurs déplacements en chaque point où un démon a été défini (c'est-à-dire dans toute l'image dans notre cas). Or, avec une telle manière de procéder, on calcule des champs de vecteurs complètement irréguliers, car chaque point peut être apparié à tout point de même intensité, sans tenir compte de la déformation calculée pour les points voisins. Pour régulariser la transformation, de façon à éviter des déplacements non réalistes, on procède à une étape de régularisation. La méthode utilisée pour régulariser dans (Thirion, 1995; Thirion, 1998) est un lissage gaussien du champ de vecteurs. Le champ de vecteur obtenu est le résultat d'un compromis entre faire correspondre les points d'intensité la plus proche possible dans un certain voisinage, et avoir une transformation régulière. De là, le déplacement final ne fait généralement pas correspondre des points de même intensité : d'une part l'appariement des points est réalisé au mieux dans un certain voisinage (on cherche le point le plus proche, mais on n'est pas assuré que le point correspondant dans l'autre image a exactement conservé son intensité), et d'autre part la méthode prend en compte la cohésion spatiale du mouvement.

La méthode est itérative : on part de la transformation $T = Id$, puis on itère le calcul des forces, suivi du calcul des déformations élémentaires impliquées (comprenant la régularisation des déplacements), et enfin l'application de ces déformations élémentaires. Le nombre d'itérations est fixé suivant l'application pratique.

Enfin, une approche multi-résolution permet de retrouver des déplacements assez importants et accélère les temps de calcul et de convergence de l'algorithme.

5.2.1.5 Cadre généralisé

Dans un premier temps, il a été montré que cette méthode pouvait être vue comme la résolution d'un problème aux moindres carrés avec comme critère la différence d'intensité entre les images (Cachier et al., 1999; Pennec et al., 1999). De plus, ces travaux montrent l'importance du choix de la méthode de régularisation qui va nettement influencer la qualité du résultat.

Puis, un cadre plus général a été établi (Cachier et al., 2001b; Cachier, 2002). Les méthodes de recalage non-rigide *free form* sont :

- *standard*, le recalage est le résultat de la minimisation d'une énergie ambivalente qui comprend un terme de mesure de similarité entre les images et un terme de régularisation de la transformation :
$$E(T) = E_{sim}(I,J,T) + \lambda E_{reg}(T)$$
- *mixtes* (ou amer-iconiques), deux minimisations successives permettent tout d'abord d'apparier chaque point avec son homologue local appelé C, puis de régulariser la transformation T obtenue lors de la deuxième optimisation :
$$E(C,T) = E_{sim}(I,J,C) + \sigma \int ||C - T||^2 + \sigma\lambda E_{reg}(T)$$
Cette énergie à minimiser dépend à la fois de C et de T, que l'on peut voir comme deux transformations non-rigides. C donne les correspondances (appariements) entre les points de I et J, et la mesure de similarité en dépend ($E_{sim}(I,J,C)$). T est une estimation du mouvement, et doit à la fois être régulière et proche des appariements C. Le paramètre σ est rattaché au niveau de bruit dans les images, et pondère le terme d'attache aux données (contraint T à rester proche de C). Le paramètre λ pondère le lissage de T. Certaines méthodes d'optimisation peuvent permettre d'estimer C et T en une seule fois, mais pour des raisons de performances, il est préférable d'estimer d'abord les correspondances en minimisant l'énergie par rapport à C, puis d'estimer le mouvement apparent en optimisant l'énergie par rapport à T.

L'algorithme des démons fait partie de la deuxième catégorie de méthodes qui consistent à trouver alternativement les correspondants (des amers locaux) dans l'autre image, puis à régulariser la transformation trouvée (C) afin d'en obtenir une plus lisse (T), de manière à éviter des résultats clairement discontinus ou tout simplement trop irréguliers.

Nous avons également utilisé l'algorithme `MAMAN` (Cachier et al., 2001b; Cachier, 2002) pour réaliser le recalage non-rigide dans certaines de nos expériences.

5.2.1.6 Exemples de champs de vecteurs et visualisation

Il est difficile de visualiser le résultat du recalage non-rigide entre deux images. En effet, si nous avons deux images de taille $256 \times 256 \times 50$, nous devons visualiser un parallélépipède rectangle composé de plus de trois millions de vecteurs. Cette quantité d'information n'est pas vraiment visualisable de manière globale, mais plutôt par zone d'intérêt.

Petite zone d'intérêt en 3D. On peut par exemple extraire une petite zone d'intérêt en 3D dans laquelle on sait qu'il va y avoir une lésion évolutive (voir figure 5.5). La visualisation du champ de vecteurs en 3D reste difficile, et est toujours l'objet de nombreux travaux de recherche.

Visualisation des projections sur une coupe en 2D. Par ailleurs, on peut restreindre la visualisation sur une coupe de notre image volumique, en affichant la projection des vecteurs su-

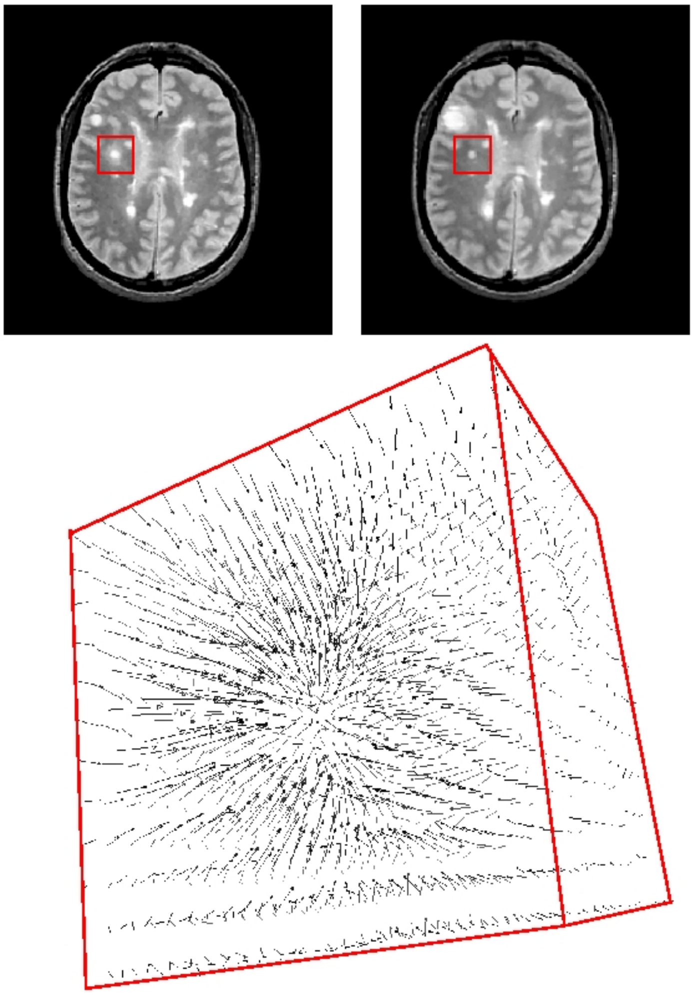


FIG. 5.5 – *Visualisation d'un champ de vecteurs en 3D autour d'une région d'intérêt.*

perposée à la coupe de l'image originale, ou une zone d'intérêt en 2D de cette coupe (voir figure 5.6).

Il existe deux principaux problèmes liés à la visualisation projective des vecteurs :

- les vecteurs dont la projection (la norme en 2D) est grande se chevauchent, rendant la visualisation difficile ;
- on ne sait jamais si la projection est représentative du vecteur ou pas.

Nous proposons pour cela d'utiliser des conventions de couleur et d'intensité qui sont reliées à la fois à la norme du vecteur, et à la norme de sa projection dans le plan de coupe. Pour éviter que les dessins des vecteurs ne se chevauchent, nous choisissons une fonction qui sature la taille de la représentation du vecteur (voir figure 5.7). On peut alors facilement distinguer les «petits» vecteurs des «grands» ; cependant, à partir d'une certaine norme de vecteurs, toutes les représentations

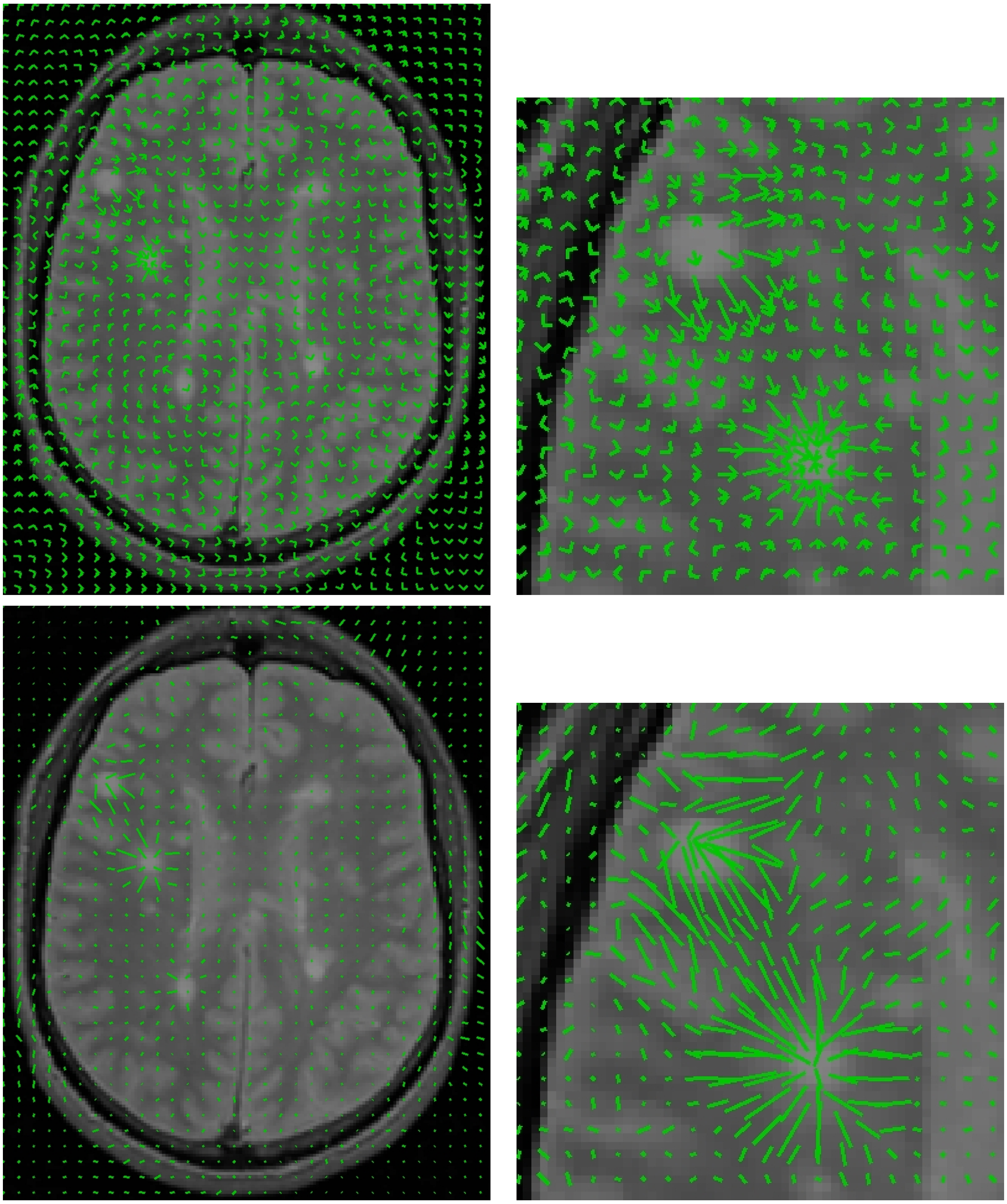


FIG. 5.6 – *On peut visualiser le champ de vecteurs en regardant les projections sur la coupe axiale par exemple superposées sur l'image originale.*

sont identiques sur l'image. Nous proposons alors de coder la norme 3D de chaque vecteur par une couleur allant du bleu (pour les petites normes 3D) au rouge (pour les grandes normes 3D) : c'est la teinte de la représentation qui varie (voir figure 5.8). Pour le deuxième problème, nous suggèrons de coder le rapport entre la norme projetée (en 2D) et la norme réelle (en 3D) par la luminance de la représentation du vecteur (voir figure 5.9) : ce rapport vaut entre 0 et 1, et la représentation ira du noir (vecteur orthogonal à la coupe) à la teinte pure (image parfaitement dans le plan de coupe).

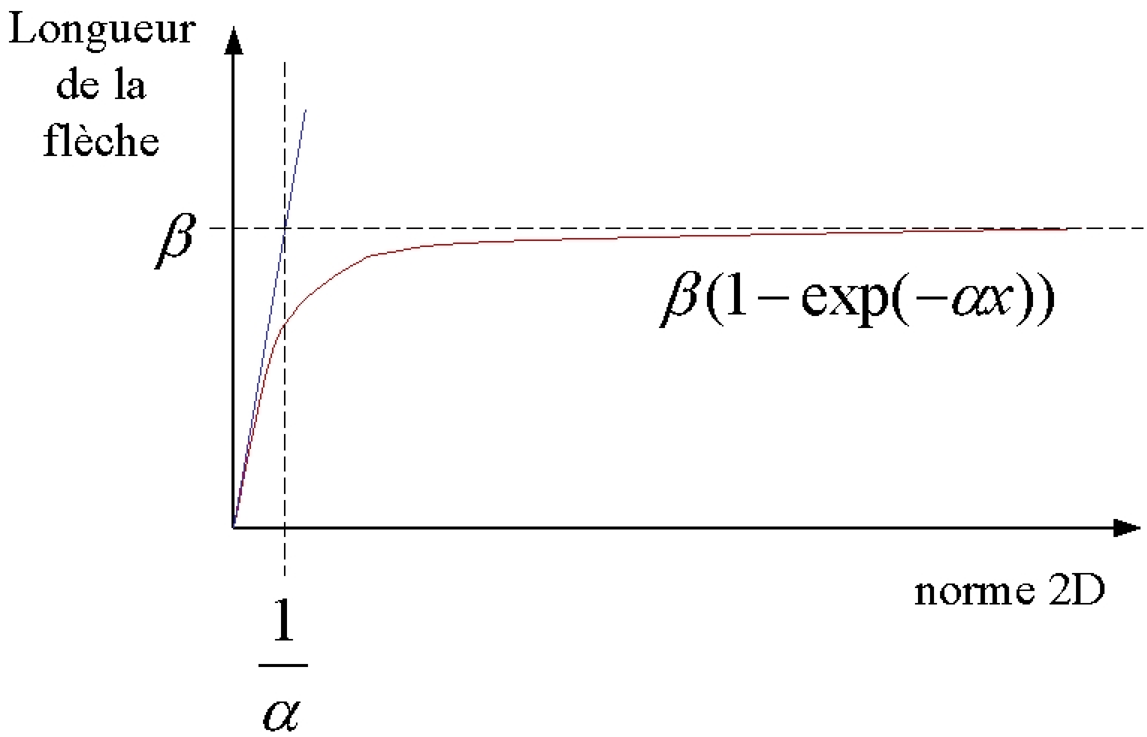


Fig. 5.7 – *Pour éviter que le dessin des vecteurs ne se chevauchent, nous choisissons une fonction qui sature la taille de la représentation du vecteur. Les valeurs α et β sont des paramètres à régler lors de la visualisation.*

Pour résumer, nous avons saturé la taille des vecteurs dans l'image (voir figure 5.7), et l'information se retrouve grâce à un codage teinte, saturation, luminance (HSV en anglais) en fonction de la norme 3D et de la norme 2D de chacun d'eux :

- saturation fixe égale à 1 ;
- codage de la norme 3D par la teinte : de bleu à rouge (voir figure 5.8) ;
- luminance variant de 0 à 1 en fonction du rapport entre la norme projetée (2D) et la norme 3D (voir figure 5.9).

Ainsi, on peut comparer le résultat présenté à la figure 5.6 avec celui obtenu en utilisant une convention sur les couleurs à la figure 5.10.

Enfin, il est intéressant de présenter les résultats obtenus après recalage non-rigide en visualisant non pas le champ de vecteurs directement, mais son effet sur une grille 3D régulière (voir figure 5.11). Cette méthode permet également d'obtenir une visualisation coupe à coupe des déformations.

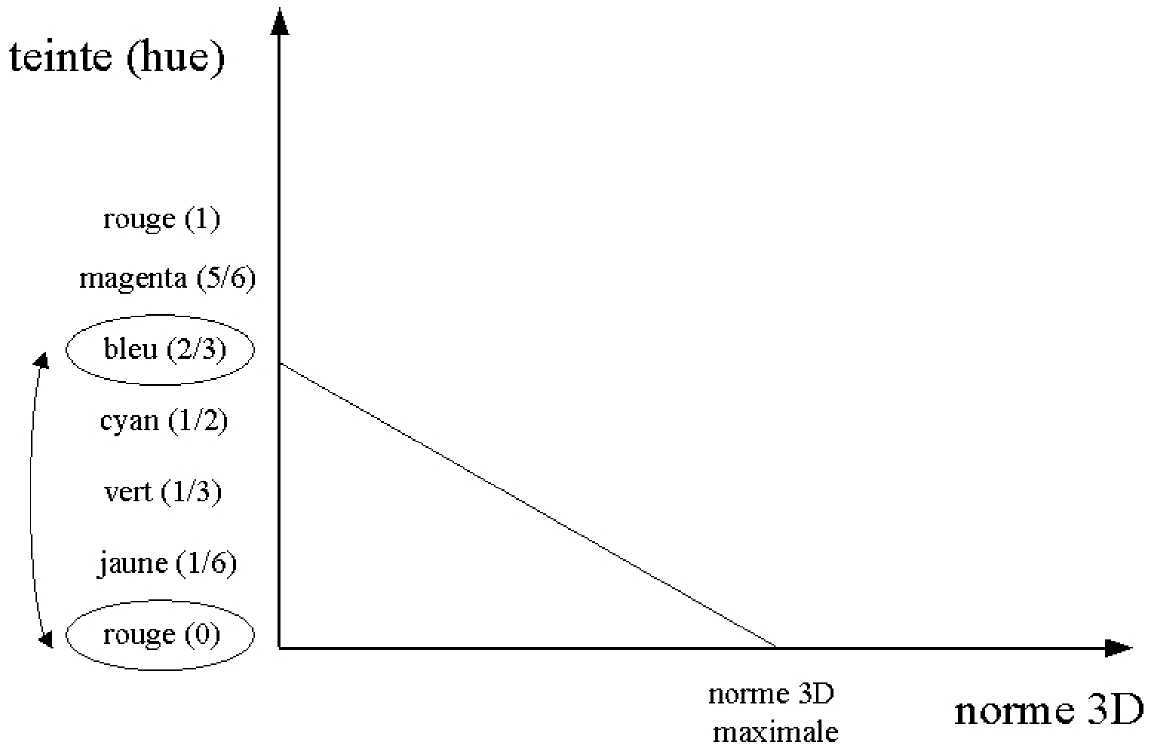


FIG. 5.8 – *Nous proposons alors de coder la norme 3D de chaque vecteur par une couleur allant du bleu (pour les petites normes 3D) au rouge (pour les grandes normes 3D) : c'est la teinte de la représentation qui varie.*

5.3 Opérateurs sur des champs de vecteurs

Le champ des déplacements apparents entre deux images est maintenant obtenu. Comme nous avons pu le voir, un champ de vecteurs est une source d'informations très dense et très riche, et du même coup difficile à interpréter tant visuellement qu'automatiquement. On voudrait trouver un moyen de synthétiser cette information de manière à en extraire certaines données pertinentes.

Le gradient d'une fonction f de $\mathbb{R}^3$ dans $\mathbb{R}^3$ au point $P(x,y,z)$ est une matrice 3×3 appelée matrice jacobienne de f :

$$\nabla_p f = \nabla_p(f_x,f_y,f_z) = \begin{pmatrix} \dfrac{\partial f_x}{\partial x} & \dfrac{\partial f_x}{\partial y} & \dfrac{\partial f_x}{\partial z} \\ \dfrac{\partial f_y}{\partial x} & \dfrac{\partial f_y}{\partial y} & \dfrac{\partial f_y}{\partial z} \\ \dfrac{\partial f_z}{\partial x} & \dfrac{\partial f_z}{\partial y} & \dfrac{\partial f_z}{\partial z} \end{pmatrix}$$

Un tel gradient est appelé matrice jacobienne de f.

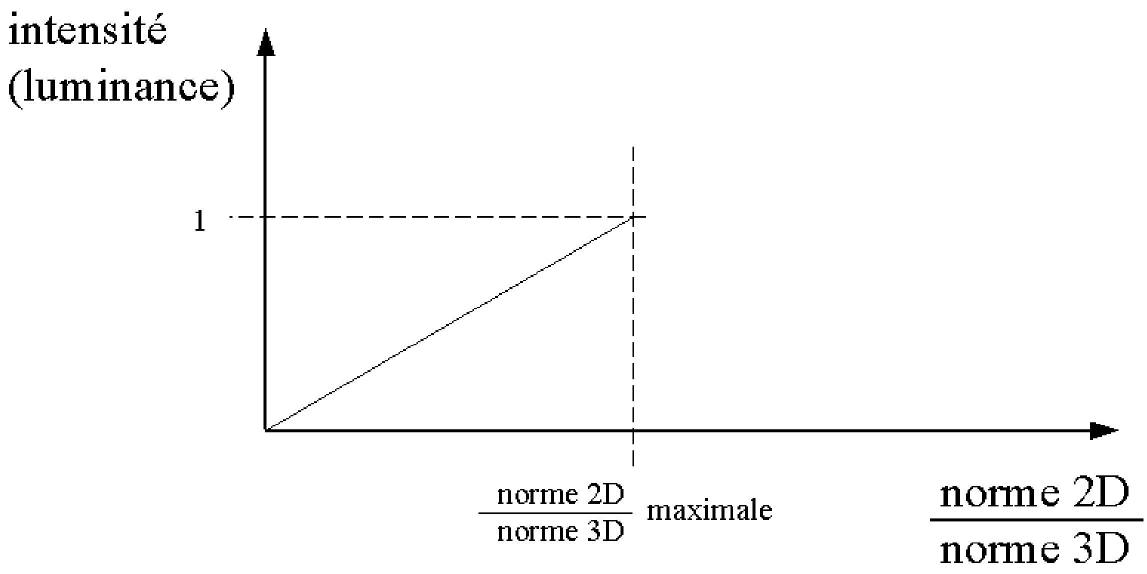


FIG. 5.9 – *Nous suggèrons de coder le rapport entre la norme projetée (en 2D) et la norme réelle (en 3D) par la luminance de la représentation du vecteur (voir figure : ce rapport vaut entre 0 et 1, et la représentation ira du noir (vecteur orthogonal à la coupe) à la teinte pure (image parfaitement dans le plan de coupe).*

5.3.1 Données synthétiques

Dans cette section, nous présenterons des résultats sur deux champs de vecteurs de déplacements très simples. Ces résultats ont uniquement un but pédagogique, et il est bien évident que les difficultés rencontrées lors d'une étude sur des images médicales sont de loin bien plus grandes que sur ces exemples simplistes. Le premier champ correspond à la diminution d'une boule de diamètre d vers une boule de diamètre $\frac{d}{2}$; les contours sont mis en correspondance, les centres également (ils sont communs) ; de là, le fond de l'image contient des vecteurs nuls, et l'intérieur de la grande boule contient des vecteurs dont la norme décroît linéairement de son contour jusqu'à son centre (voir figure 5.12).

Le deuxième fait correspondre les deux boules de la même manière, mais avec des vecteurs dont la norme décroît de manière quadratique, rapidement vers les contours puis plus doucement vers le centre (voir figure 5.13)

5.3.2 Premiers opérateurs

Le moyen le plus simple qui vient à l'esprit est de calculer la norme du champ des déplacements apparents obtenu. Malheureusement, cet opérateur ne permet pas de différencier les composantes rigides et non-rigides du déplacement. Ainsi, la norme peut être aussi forte dans des zones qui se déforment que dans des zones qui sont en translation. Dans le cas d'une rotation (qui est une transformation rigide), les zones proches du centre de rotation ont de faibles normes, et les zones éloignées de fortes normes ; pour autant, l'objet ne s'est pas plus déformé dans les coins que vers

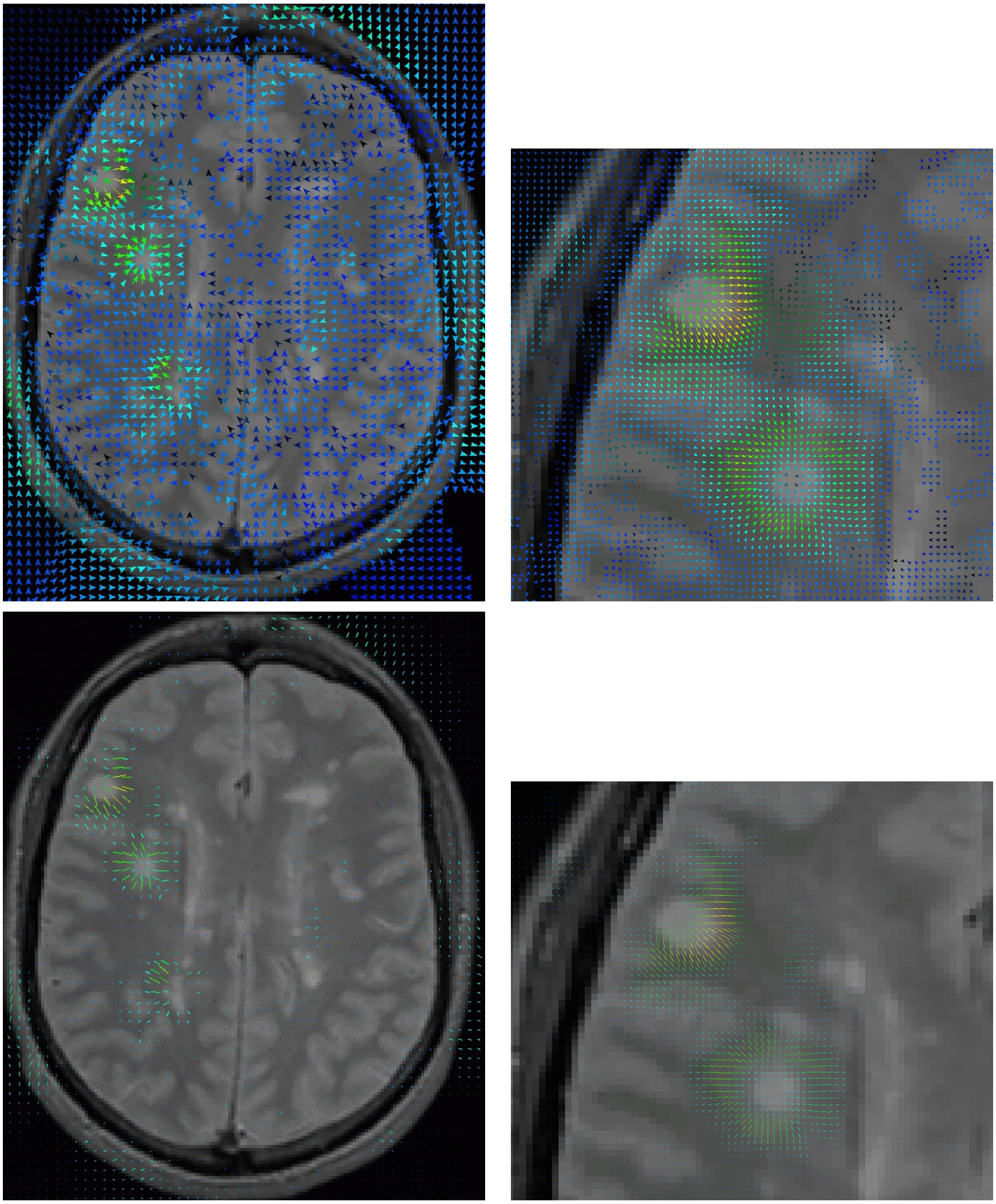


FIG. 5.10 – *On peut visualiser le champ de vecteurs en regardant ses projections sur la coupe axiale par exemple superposées sur l'image originale, et en utilisant un code de couleur ajoutant de l'information sur la nature tridimensionnelle du champ. Ici, nous avons choisi* $\alpha = 1$ *et* $\beta = 1$.

le centre.

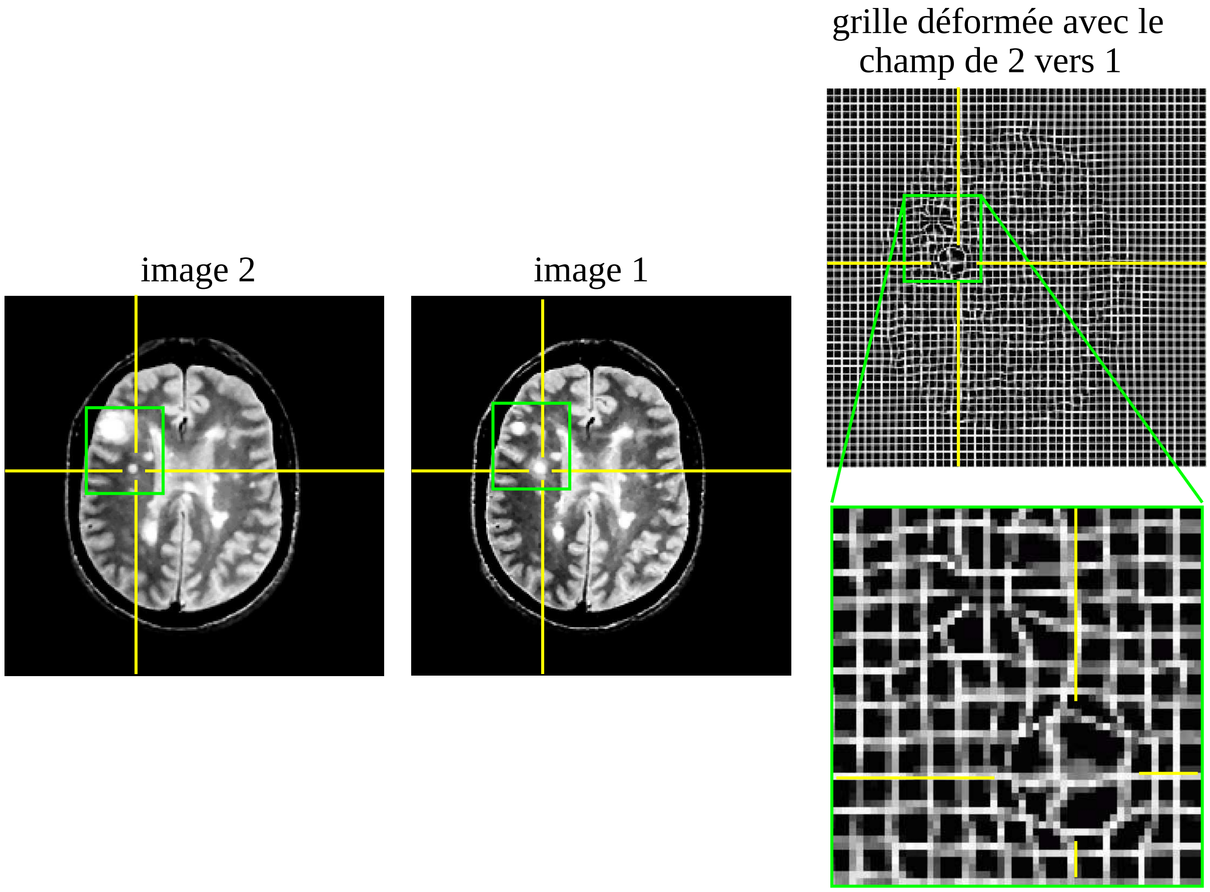


FIG. 5.11 – *Visualisation indirecte d'un champ de vecteurs appliqué à une grille 3D régulière. Cette méthode permet d'obtenir une visualisation coupe à coupe des déformations.*

Il est alors beaucoup plus pertinent de s'intéresser aux variations de déplacements, de manière à extraire des zones de déformation. Pour mesurer la déformation locale de forme (au point P(x,y,z), le gradient de la déformation (sa matrice jacobienne) est utilisé :

$$\nabla_p \varphi = \nabla_p(\varphi_x, \varphi_y, \varphi_z) = \begin{pmatrix} \frac{\partial \varphi_x}{\partial x} & \frac{\partial \varphi_x}{\partial y} & \frac{\partial \varphi_x}{\partial z} \\ \frac{\partial \varphi_y}{\partial x} & \frac{\partial \varphi_y}{\partial y} & \frac{\partial \varphi_y}{\partial z} \\ \frac{\partial \varphi_z}{\partial x} & \frac{\partial \varphi_z}{\partial y} & \frac{\partial \varphi_z}{\partial z} \end{pmatrix}$$

On peut également exprimer le gradient de la déformation en fonction des termes du gradient

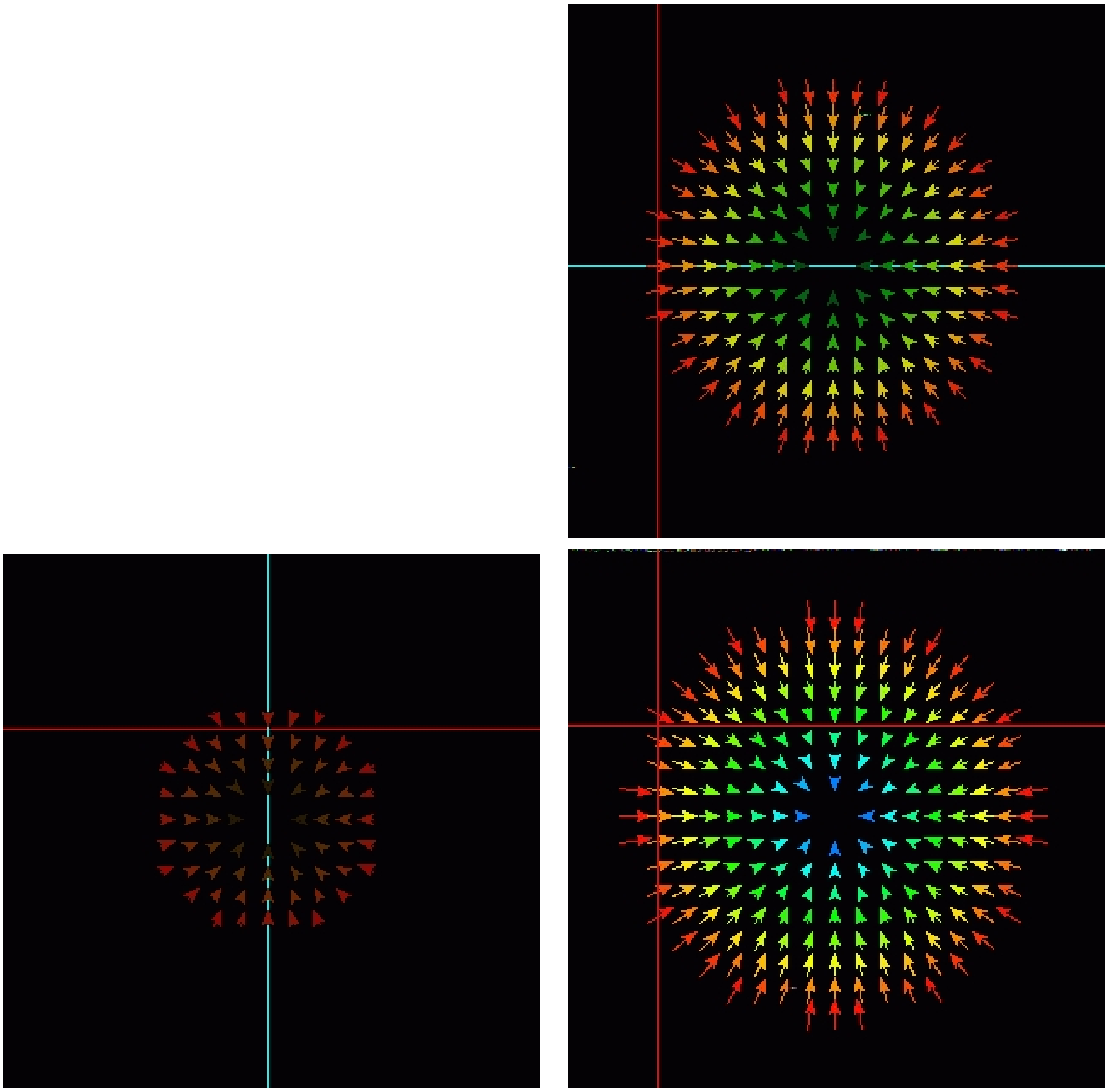


FIG. 5.12 – *Le premier champ synthétique est contenu dans une boule de diamètre d (le fond de l'image contient des vecteurs nuls) : les vecteurs sont radiaux, dirigés vers le centre de la boule ; les vecteurs externes ont une norme de $\frac{d}{4}$; le vecteur central a une norme nulle ; tous les vecteurs ont une norme variant linéairement entre ces deux valeurs. Ce champ transforme alors une boule de diamètre d vers une boule de diamètre $\frac{d}{2}$; les contours sont mis en correspondance, les centres également (ils sont communs).*

des déplacements :

$$\nabla_p \varphi = Id + \nabla U = Id + \nabla_p(U_x,U_y,U_z) = \begin{pmatrix} 1+\dfrac{\partial U_x}{\partial x} & \dfrac{\partial U_x}{\partial y} & \dfrac{\partial U_x}{\partial z} \\ \dfrac{\partial U_y}{\partial x} & 1+\dfrac{\partial U_y}{\partial y} & \dfrac{\partial U_y}{\partial z} \\ \dfrac{\partial U_z}{\partial x} & \dfrac{\partial U_z}{\partial y} & 1+\dfrac{\partial U_z}{\partial z} \end{pmatrix}$$

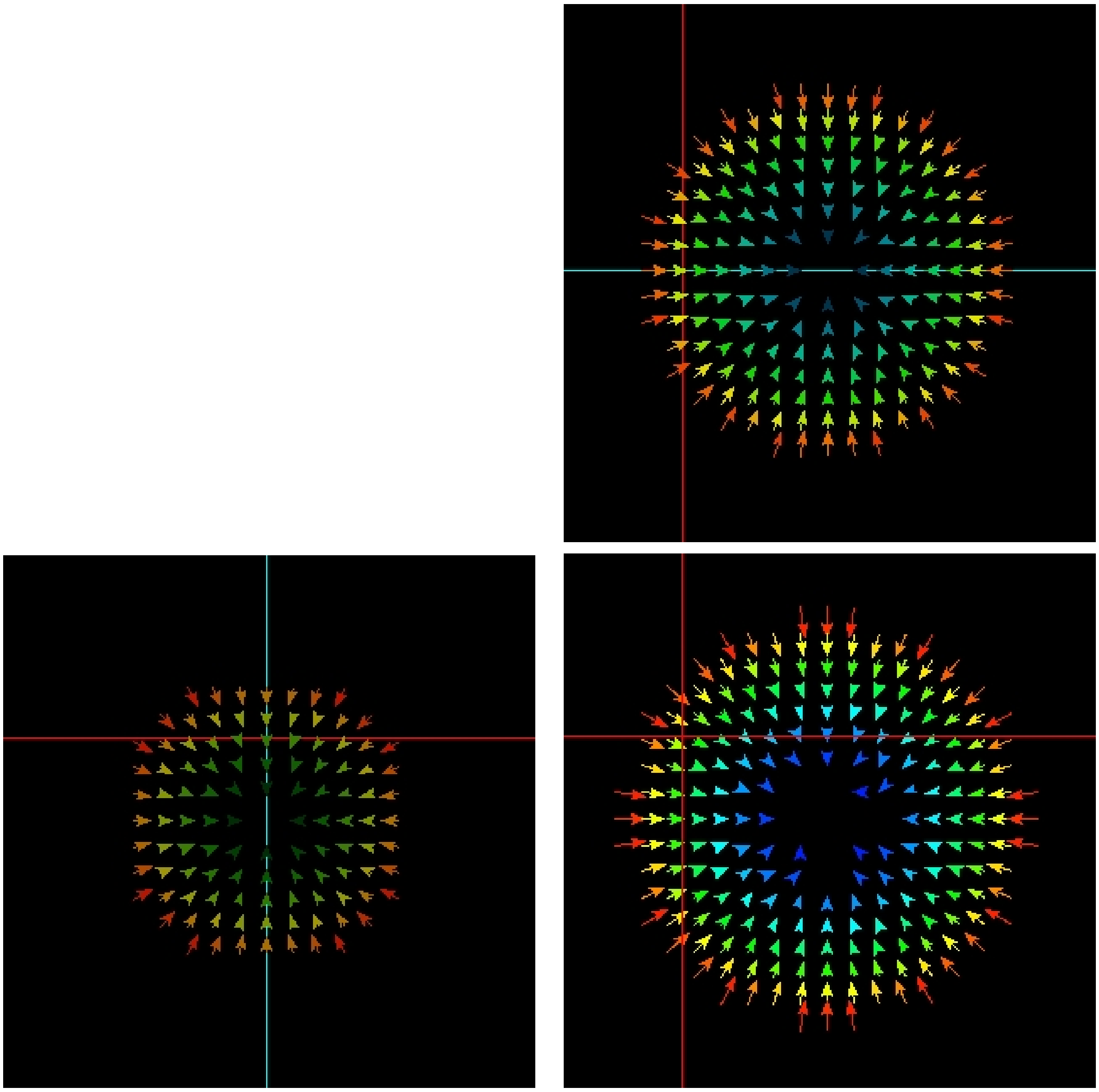


FIG. 5.13 – *Le deuxième champ synthétique est contenu dans une boule de diamètre d (le fond de l'image contient des vecteurs nuls) : les vecteurs sont radiaux, dirigés vers le centre de la boule ; les vecteurs externes ont une norme de* $\frac{d}{4}$ *; le vecteur central a une norme nulle ; tous les vecteurs ont une norme variant de façon quadratique entre ces deux valeurs (rapidement vers les contours puis plus doucement vers le centre). Ce champ transforme alors une boule de diamètre d vers une boule de diamètre* $\frac{d}{2}$ *; les contours sont mis en correspondance, les centres également (ils sont communs).*

De précédents travaux ont consisté à utiliser des opérateurs différentiels qui permettent de prendre en compte les variations de déplacements, de manière à extraire des zones de déformation. Dans de précédents travaux, Jean-Philippe Thirion et Guillaume Calmon ont proposé d'utiliser la divergence de la fonction de déformation (Thirion et Calmon, 1997a; Thirion et Calmon, 1997b;

Calmon et al., 1998a; Thirion et Calmon, 1999; Calmon et al., 1998b) :

$$div_p(\varphi) = \mathrm{tr}(\nabla_p\varphi) = \mathrm{tr}(Id + \nabla_p U) = 3 + \mathrm{tr}(\nabla_p U) \tag{5.2}$$

Cet opérateur vaut 0 en absence de déformation, et on peut considérer son signe comme un indicateur de la différence entre la quantité de flux entrant et sortant d'un volume élémentaire. En d'autres termes, les zones à valeurs négatives correspondent à des zones de contraction locale, et les zones à valeurs positives correspondent à des zones en expansion locale. Un problème réside dans cette analyse : il est souvent difficile de bien comprendre le sens physique des opérateurs différentiels de la fonction de déformation (typiquement la divergence du gradient de la déformation). Ceci complique nettement les processus de détections de zones évolutives (choix arbitraire de seuils par exemple) et d'analyse.

La mécanique des milieux continus fournit un cadre d'étude de champs de déplacements et de fonctions de déformation qui permet de s'intéresser aux déformations locales, tout en rattachant les diverses mesures effectuées au comportement du matériau. Le sens physique de l'opérateur sur le champ des déplacements est alors explicite.

5.3.3 Mécanique des milieux continus

Il est important d'insister sur le fait que l'utilisation du cadre d'étude de la mécanique des milieux continus est artificielle ; en effet, le champ que nous avons calculé est un champ des déplacements apparents, qui ne traduit en aucun cas un mouvement réel de matière. Toutes les notions rattachées au matériau considéré (matériau élastique, matériau homogène, énergie de déformation, ...) sont donc purement virtuelles. Cependant, le sens physique de chacun des opérateurs issus de cette théorie, bien qu'artificiel dans notre cas, est pertinent par rapport à l'aspect visuel des évolutions. Typiquement, on peut mesurer la variation de volume apparente, qui bien que ne correspondant pas à une variation de volume effective des zones du cerveau, est simple à appréhender et à exploiter pour de la détection et de la quantification d'évolution.

Nous avons noté φ ou T la fonction de déformation, et U le champ des déplacements, avec :

$$\left\{\begin{array}{lllllll} x' & = & x + U_x(x,y,z) & = & \varphi_x(x,y,z) & = & T_x(x,y,z) \\ y' & = & y + U_y(x,y,z) & = & \varphi_y(x,y,z) & = & T_y(x,y,z) \\ z' & = & z + U_z(x,y,z) & = & \varphi_z(x,y,z) & = & T_z(x,y,z) \end{array}\right.$$

Beaucoup de publications présentent la théorie des milieux continus, et il peut être intéressant de s'y référer pour avoir plus de détails sur ce point ; voir par exemple (Ciarlet, 1985; Bro-Nielsen, 1997; Boudet et Chauvin, 1996).

5.3.3.1 Fonction de déformation, champ des déplacements et tenseurs associés

La mécanique des milieux continus introduit des tenseurs de déformations qui permettent de se placer dans un cadre de résolution bien particulier. Le tenseur *des déformations de Cauchy-Green* *droit*, généralement appelé C, et noté C_p au point P(x,y,z), est défini par :

$$C_p = \nabla_p \varphi^T \nabla_p \varphi \tag{5.3}$$

Et, le tenseur des déformations de *Green-St. Venant*, appelé E, et noté E_p au point P(x,y,z), est défini par :

$$\begin{aligned}
E_p &= \frac{1}{2}(C_p - Id) = \frac{1}{2}(\nabla_p \varphi^T \nabla_p \varphi - Id) && (5.4)\\
&= \frac{1}{2}((Id + \nabla_p U)^T (Id + \nabla_p U) - Id) && (5.5)\\
&= \frac{1}{2}(Id + \nabla_p U^T + \nabla_p U + \nabla_p U^T \nabla_p U - Id) && (5.6)\\
&= \frac{1}{2}(\nabla_p U^T + \nabla_p U + \nabla_p U^T \nabla_p U) && (5.7)
\end{aligned}$$

5.3.3.2 Propriétés des tenseurs de déformation C et E

Un intérêt, quant à notre cadre de recherche, est l'invariance aux composantes rigides des déplacements (ou de la fonction de déformation). En effet, cette propriété des tenseurs permet une bonne robustesse par rapport à l'étape de recalage rigide préliminaire. Il est facile de montrer cette propriété sur le tenseur C (et par conséquent sur φ). Considérons maintenant la décomposition de la déformation en sa composante rigide (R,t) et sa composante résiduelle non-rigide u_{def}. La matrice R est une matrice de rotation 3×3 orthogonale, dont une des propriétés est que $R^T = R^{-1}$. On a :

$$\varphi(x) = R(x + u_{def}) + t \tag{5.8}$$

D'où :

$$\nabla \varphi(x) = \nabla(R(x + u_{def}(x)) + t) = R\nabla((Id + u_{def})(x)) = R\nabla \varphi_{def}(x) \tag{5.9}$$

Et enfin :

$$\nabla \varphi = R \nabla \varphi_{def} \tag{5.10}$$

Ainsi, pour le tenseur C on a :

$$\begin{aligned}
C &= \nabla \varphi(x)^T \nabla \varphi(x) = (R\nabla \varphi_{def})^T (R \nabla \varphi_{def}) && (5.11)\\
&= \nabla \varphi_{def}^T R^T R \nabla \varphi_{def} && (5.12)\\
&= \nabla \varphi_{def}^T \nabla \varphi_{def} && (5.13)\\
&= C_{def} && (5.14)
\end{aligned}$$

Pour E, la démonstration est triviale, étant donné sa définition en fonction de C. De là, les valeurs extraites de ces deux tenseurs ne dépendront pas de la composante rigide du mouvement entre les deux images, ce qui se traduit en pratique par une robustesse aux erreurs de recalage rigide effectué lors des prétraitements.

Par ailleurs, il est important de noter que lorsqu'il n'y a aucune déformation, cela s'exprime par $C = Id$ et $E = 0_{\mathbb{R}^3}$ (matrice 3×3 nulle).

De plus, ces deux tenseurs ont l'avantage d'être symétriques à valeurs réelles. À partir de là, ils sont diagonalisables, à valeurs propres réelles. Nous noterons $c_1 < c_2 < c_3$ les valeurs propres de C et $e_1 < e_2 < e_3$ les valeurs propres de E.

Enfin, les termes de ces deux matrices s'interprètent facilement. Les termes diagonaux du tenseur C sont les carrés des allongements dans les trois directions de la base dans laquelle il est exprimé. Il s'agit des carrés des allongements relatifs quand on s'intéresse aux termes du tenseur E. Les termes extradiagonaux correspondent à des valeurs de cisaillement (déformation induite dans des directions orthogonales lorsqu'on déforme selon l'une des trois directions de la base). Ces termes extradiagonaux ne nous intéressent pas particulièrement, car dans notre cas, l'analogie avec un matériau à comportement élastique est artificielle. Nous nous placerons donc dans la base des vecteurs propres des tenseurs C et E dans laquelle ces deux matrices sont diagonales. Supposons un cube de côtés l_0^x, l_0^y et l_0^z avant déformation et l_1^x, l_1^y et l_1^z dans cette base de vecteurs propres. On a alors les trois valeurs propres c_x,c_y,c_z avec $c_1 = min(c_x,c_y,c_z)$, $c_3 = max(c_x,c_y,c_z)$ et c_2 la troisième valeur propre :

$$\left\{ \begin{array}{rcl} c_x & = & \left(\frac{l_1^x}{l_0^x}\right)^2 \\ c_y & = & \left(\frac{l_1^y}{l_0^y}\right)^2 \\ c_z & = & \left(\frac{l_1^z}{l_0^z}\right)^2 \end{array} \right. \tag{5.15}$$

Et on a les trois valeurs propres e_x,e_y,e_z avec $e_1 = min(e_x,e_y,e_z)$, $e_3 = max(e_x,e_y,e_z)$ et e_2 la troisième valeur propre :

$$\left\{ \begin{array}{rcl} e_x & = & \left(\frac{l_1^x - l_0^x}{l_0^x}\right)^2 \\ e_y & = & \left(\frac{l_1^y - l_0^y}{l_0^y}\right)^2 \\ e_z & = & \left(\frac{l_1^z - l_0^z}{l_0^z}\right)^2 \end{array} \right. \tag{5.16}$$

Notons v_1, v_2 et v_3 les trois vecteurs propres correspondants à $c_1 < c_2 < c_3$ (et à $e_1 < e_2 < e_3$), l_0^{v1}, l_0^{v2} et l_0^{v3} les longueurs avant allongement et l_1^{v1}, l_1^{v2} et l_1^{v3} les longueurs après allongement.

5.3.3.3 3 invariants canoniques

Les valeurs qui vont être intéressantes à extraire de ces deux tenseurs sont celles qui sont invariantes aux changements de base. En d'autres termes, elles ne doivent pas dépendre du choix d'une image de référence, qui impose le repère dans lequel est calculé le champ des déplacements apparents. Les trois invariants généralement utilisés sont :

$$\left\{\begin{array}{lllll} i_1 & = & \mathrm{tr}C & = & 3+2\mathrm{tr}E \\ i_2 & = & \frac{1}{2}((\mathrm{tr}C)^2-\mathrm{tr}C^2) & = & 3+4\mathrm{tr}E+2((\mathrm{tr}E)^2-\mathrm{tr}E^2) \\ i_3 & = & \det C=|C| & = & |2E+Id| \end{array}\right. \tag{5.17}$$

En fonction des valeurs propres de C et de E :

$$\left\{\begin{array}{lllll} i_1 & = & c_1+c_2+c_3 & = & 3+2(e_1+e_2+e_3) \\ i_2 & = & c_1c_2+c_2c_3+c_1c_3 & = & 3+4(e_1e_2+e_1e_3+e_2e_3+e_1+e_2+e_3) \\ i_3 & = & c_1c_2c_3 & = & (2e_1+1)(2e_2+1)(2e_3+1) \end{array}\right. \tag{5.18}$$

Ces trois invariants sont indépendants, et toute combinaison de ces derniers est un invariant. En réalité, les différentes fonctions faisant intervenir les valeurs propres de C (ou de E) de manière symétrique sont des invariants aux changement de base.

5.3.4 Des opérateurs issus de la mécanique des milieux continus

À partir de ces invariants, on peut définir des opérateurs de $\mathbb{R}^3$ dans $\mathbb{R}$ qui vont évaluer, par un scalaire indépendant du repère de l'image de référence, le champ des déplacements (ou la fonction de déformation). Nous présentons dans cette section une palette d'opérateurs non exhaustive, et nous présentons rapidement quelles sont leurs propriétés majeures. Ces différents travaux ont été publiés dans (Rey et al., 1999a).

5.3.4.1 Trace de C (premier invariant canonique)

Le premier invariant est la trace de C ou de E ($\mathrm{tr}C = 3+2\mathrm{tr}E$). C'est respectivement la somme des carrés des allongements ou des carrés des allongements relatifs le long des directions propres. Le sens physique de cet invariant n'est pas évident, mais on peut rattacher cette valeur à la divergence du champ des déplacements U et de la fonction de déformation φ. En effet :

$$tr(E) = \mathrm{tr}(\frac{1}{2}(\nabla U^T + \nabla U + \nabla U^T \nabla U)) \tag{5.19}$$

$$\simeq \frac{1}{2}\mathrm{tr}(\nabla U^T + \nabla U) \text{ au premier ordre} \tag{5.20}$$

Cette approximation au premier ordre est valable pour de petits déplacements. On peut raisonnablement faire cette hypothèse dans notre cas (au maximum 15 à 20 voxels sur une image de $256 \times 256 \times 256$ voxels). On a alors :

$$tr(E) \simeq \frac{1}{2}(\mathrm{tr}(\nabla U^T) + \mathrm{tr}(\nabla U)) = tr(\nabla U) \tag{5.21}$$

$$tr(E) \simeq \mathrm{tr}(\nabla U) = \mathrm{div}(U) = \mathrm{div}(\varphi) - 3 \tag{5.22}$$

On voit donc qu'au premier ordre, cet invariant est le même que celui utilisé plus tôt, la divergence de la fonction de déformation.

Pour terminer sur cet opérateur, sa valeur en l'absence de déformation (c'est-à-dire pour $C = Id$) est 3.

En pratique, nous n'avons pas utilisé cet opérateur dont les valeurs nous ont paru difficiles à exploiter.

5.3.4.2 Déterminant de C (troisième invariant canonique)

Un autre invariant intéressant est le déterminant de C ou de E ($|C| = |2E + Id|$). De la même manière que pour la trace, c'est respectivement le produit des carrés des allongements ou des carrés des allongements relatifs le long des directions propres. De la même façon, on peut rattacher cette valeur à une mesure directe sur le champ des déplacements apparents U et de la fonction de déformation φ :

$$|C| = |\nabla\varphi^T \nabla\varphi| = |\nabla\varphi^T||\nabla\varphi| = |\nabla\varphi||\nabla\varphi| = |\nabla\varphi|^2 = (\mathrm{jac}(\varphi))^2 \tag{5.23}$$

Par ailleurs, en terme d'allongements on a :

$$|C| = c_1 c_2 c_3 = \left(\frac{l_0^{v1}}{l_1^{v1}}\right)^2 \left(\frac{l_0^{v2}}{l_1^{v2}}\right)^2 \left(\frac{l_0^{v3}}{l_1^{v3}}\right)^2 = \left(\frac{l_0^{v1}}{l_1^{v1}}\frac{l_0^{v2}}{l_1^{v2}}\frac{l_0^{v3}}{l_1^{v3}}\right)^2 \tag{5.24}$$

Ce petit calcul nous permet de voir que le déterminant de C (ou de E) mesure le carré de la variation de volume locale. De plus, on se rend compte que cette valeur est égale au carré du jacobien (carré du déterminant de la matrice jacobienne) de la fonction de déformation φ. On retrouve d'ailleurs l'interprétation physique de la variation de volume par un calcul direct sur le jacobien de φ.

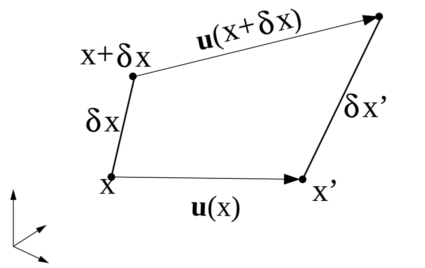


FIG. 5.14 – *Le point x au premier instant est couplé à un vecteur 3D de déplacement apparent $u(x)$ qui donne le point x' au deuxième instant. On s'intéresse alors à la variation de longueur entre ces deux instants pour le couple de point $(x,x+\delta x)$ qui sont très proches.*

En utilisant les notations de la figure 5.14, chaque point x de l'image de référence (premier instant) est couplé à un vecteur 3D de son déplacement apparent $U(x)$ qui donne le point x' correspondant à la deuxième image (deuxième instant). Comparons directement la variation de longueur entre ces deux images d'un couple de points $(x,x+\delta x)$ considérés comme proches.

$$\delta x' = \delta x + u(x+\delta x) - u(x) = \delta x + \nabla u \cdot \delta x + o(\|\delta x\|^2) \quad \text{(pour } \delta x \text{ petit)} \tag{5.25}$$

$$\delta x' \simeq (Id + \nabla u) \cdot \delta x = (\nabla\varphi) \cdot \delta x \quad \text{(au premier ordre)} \tag{5.26}$$

Ce résultat permet de calculer la variation de volume localement autour du point x comme suit :

$$\delta V' \quad = \quad \det[\delta x',\delta y',\delta z'] \simeq \det[\nabla\varphi\cdot\delta x,\nabla\varphi\cdot\delta y,\nabla\varphi\cdot\delta z] = \det[\nabla\varphi]\cdot\det[\delta x,\delta y,\delta z] \tag{5.27}$$

$$\delta V' \simeq \mathrm{jac}_p\,(\varphi)\cdot\delta V \tag{5.28}$$

Donc, l'évolution d'un volume élémentaire au cours du temps $\frac{\delta V'}{\delta V}$ peut être mesurée par le jacobien de la fonction de déformation φ. Ce résultat correspond bien à celui évoqué précédemment dans le cadre de la mécanique des milieux continus.

Sa valeur en l'absence de déformation (pour $C = Id$) est $\mathrm{jac}_p\,(\varphi) = 1$. De plus, quand $\mathrm{jac}_p\,(\varphi) > 1$, il s'agit d'une expansion, $\mathrm{jac}_p\,(\varphi) < 1$ il s'agit d'une contraction locale au point P.

En pratique, les champs de déplacements que nous calculons sont lissés, de manière à éviter de trop fortes discontinuités, mais surtout des inversions de matière qui provoqueraient des allongements négatifs n'ayant pas de sens dans notre application à la sclérose en plaques. Les méthodes de recalage non-rigide que nous avons utilisées ne permettent pas d'éviter à coup sûr ces situations incohérentes, mais en choisissant une régularisation bien adaptée des champs de vecteurs résultants, on parvient dans la plupart des expériences à éviter ce problème, et à obtenir un jacobien de la fonction de déformation en chaque point tel que $jac(\varphi) \in [0, +\infty[$.

Il est intéressant de noter que l'échelle des valeurs de variation de volume n'est pas linéaire. En effet, les valeurs correspondant à des variations de volume négatives sont comprises entre 0 et 1, tandis que les valeurs correspondant à des variations de volume positives sont comprises entre 1 et $+\infty$. Le logarithme du jacobien permet d'obtenir une échelle de valeurs entre $-\infty$ et $+\infty$, avec la valeur 0 correspondant à aucune déformation.

Les figures 5.15 et 5.16 présentent les images obtenues en calculant la racine carrée du déterminant de la matrice C, puis directement le jacobien de la déformation.

5.3.4.3 Deuxième invariant

Cet opérateur est obtenu à partir de la somme des produits deux à deux des valeurs propres du tenseur C : $c_1c_2 + c_2c_3 + c_1c_3$. Le sens physique de cet invariant est peu clair, et il semble difficile à utiliser dans un but d'analyse du champ de vecteurs. Les figures 5.15 et 5.16 présentent des images résultats sur notre exemple synthétique.

Par contre, comme nous l'avons évoqué précédemment, toute fonction des trois valeurs propres les faisant intervenir de manière symétrique est un invariant. Nous avons donc également utilisé d'autres opérateurs tels que le maximum des trois valeurs propres, $max(c_1,c_2,c_3) = c_3$, ou encore le minimum de ces trois valeurs propres $min(c_1,c_2,c_3) = c_1$; ces deux opérateurs nous indiquent respectivement la plus forte et la plus faible valeur de l'allongement au carré. On peut aussi regarder le rapport entre ces deux valeurs extrêmes, de façon à distinguer les zones dans lesquelles une des trois directions propres d'allongement est privilégiée. D'autre part, cette idée d'une direction propre dans laquelle l'allongement est plus important nous a orientés vers l'utilisation d'une telle information pour filtrer le champ des déplacements apparents en ne conservant que la direction propre d'allongement maximale. Le sens des vecteurs peut être conservé en utilisant le produit scalaire avec le champ original (on garde le vecteur pour lequel le produit scalaire avec le vecteur original est positif).

5.3.4.4 Énergie de déformation

La limite de l'utilisation de la mécanique des milieux continus est atteinte dès que l'on emploie des opérateurs qui utilisent les caractéristiques réelles des matériaux. C'est le cas notamment lorsqu'on s'intéresse à des quantités telles que l'énergie de déformation élastique. En effet, dans notre cas d'étude de lésions de scléroses en plaques, il est complètement artificiel de mesurer de telles valeurs, puisque notre champ est calculé à partir des intensités des images, qui n'ont pas de rapport avec la déformation réelle du cerveau. L'utilisation d'une telle méthode fondée sur des images médicales conduira généralement aux mêmes conclusions. À partir de là, on peut quand même calculer un opérateur tel que l'énergie de déformation de St Venant-Kirchhoff notée W, mais on se rend compte qu'il devient extrêmement difficile de mener une étude automatique à partir d'une telle source d'information qui repose sur des données physiques telles que les coefficients de Lamé (λ et μ), qui d'une part sont mal connus pour le cerveau (Miller et Chinzei, 1997; Miga et al., 1998a; Miga et al., 1998b; Miga et al., 1997; Kyriacou et al., 1999) et d'autre part ne sont valables que pour des champs de déplacements réels :

$$W = \frac{\lambda}{2}(\mathrm{tr}E)^2 + \mu\mathrm{tr}(E^2) \tag{5.29}$$

Pour terminer avec cet opérateur, notons que dans les zones où il n'y a pas de déformation ($E = 0$), l'énergie de déformation vaut 0.

5.3.4.5 Conclusion sur les opérateurs

Il nous a semblé intéressant de mener cette prospection au sein des différents opérateurs envisageables, tout du moins en limitant notre recherche au cadre un peu particulier de la mécanique des milieux continus (Bro-Nielsen, 1997; Boudet et Chauvin, 1996), de manière à profiter du fort sens physique sous-jacent à cette théorie pour faciliter l'étape d'analyse de notre méthode. Selon cet argument, il nous a semblé judicieux d'utiliser principalement le jacobien de la déformation qui est à la fois simple à calculer, simple à appréhender, et dont les valeurs ont un sens à toute échelle : la variation de volume a un sens aussi bien localement sur un petit voisinage que sur une zone plus grande, par exemple une lésion. Notons que cet opérateur avait déjà été utilisé dans une application médicale sur des images 2D (Davatzikos et al., 96).

5.3.5 Le jacobien de la fonction de déformation

Comme nous venons de le voir, un calcul direct à partir de la fonction de déformation, et donc du champ des déplacements apparents est possible au point P :

$$\mathrm{jac}_p\varphi = \det\nabla_p\varphi = \det\nabla_p(U - Id) \tag{5.30}$$

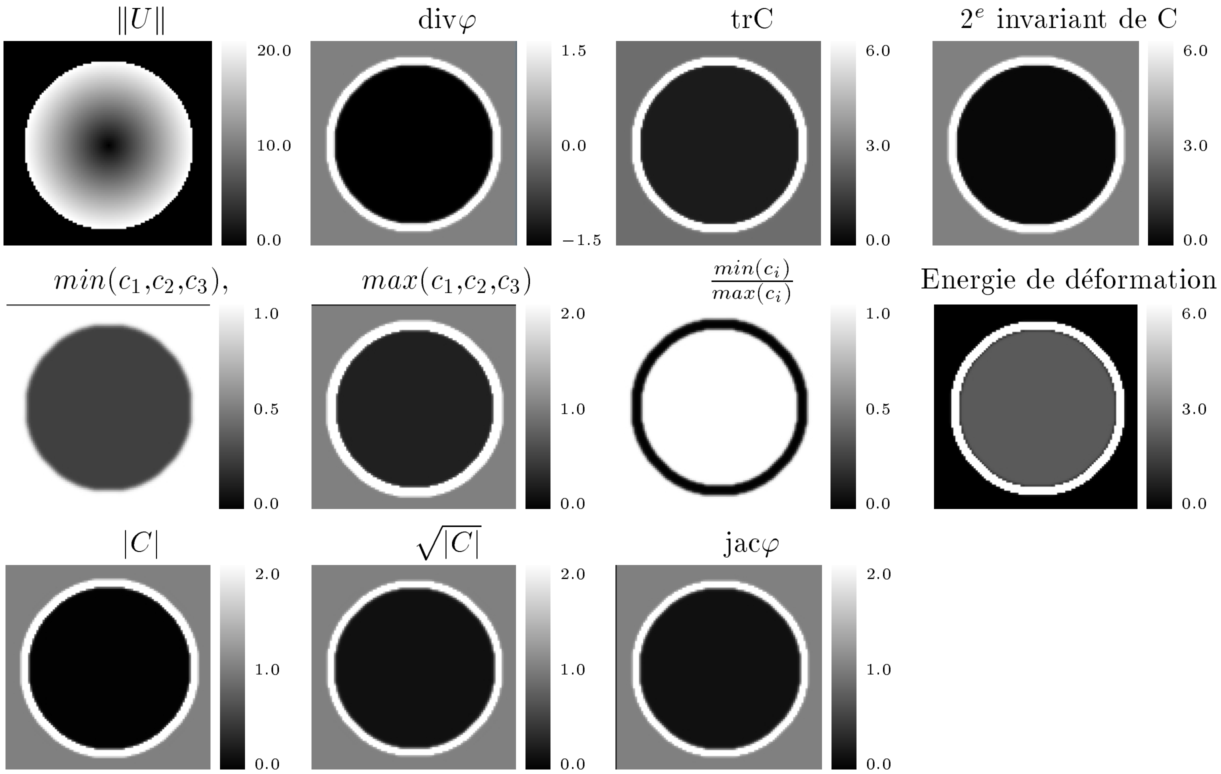


FIG. 5.15 – *Opérateurs calculés sur un champ $\|U\|$ qui décroît linéairement (voir figure 5.12).*

5.3.5.1 Calcul du jacobien par dérivation

Un calcul direct du jacobien nécessite de calculer les neuf dérivées premières du champ des déplacements apparents U: $\frac{\partial u_x}{\partial x}, \frac{\partial u_x}{\partial y}, \frac{\partial u_x}{\partial z}, \ldots, \frac{\partial u_z}{\partial z}$. Ces dérivées sont calculées par convolution avec les dérivées d'une gaussienne par exemple. Pour un calcul rapide en machine, on utilise la propriété séparabilité de la gaussienne. On pourrait de plus utiliser des filtres récursifs (Deriche, 1993; Monga et al., 1989; Monga et Deriche, 1988) ; un paramètre de lissage (le sigma de la gaussienne) permet de calculer le jacobien à des échelles différentes (en prenant compte d'un voisinage plus ou moins grand). En pratique, nous avons choisi de calculer le jacobien à une échelle très locale dans la plupart de nos expériences ($\sigma = 1.0$). Ceci nécessite le stockage de neuf images de dérivées pour calculer le jacobien. Pour une image isotrope $256 \times 256 \times 180$, cela demande environ 425 M-octets de mémoire. Pour éviter la consommation excessive de mémoire, il est possible de calculer le jacobien sur plusieurs sous-images, puis de fusionner les résultats. Ceci pourrait permettre également de réaliser un calcul en parallèle sur plusieurs machines, de manière à accélérer les calculs.

5.3.5.2 Calcul du jacobien par l'intermédiaire d'une transformation affine

Plutôt que de calculer directement le jacobien du champ de vecteurs, nous pouvons l'estimer à partir d'une transformation paramétrique locale. En chaque point, nous calculons une approximation du champ des vecteurs par une transformation affine tridimensionnelle, dont la forme matricielle

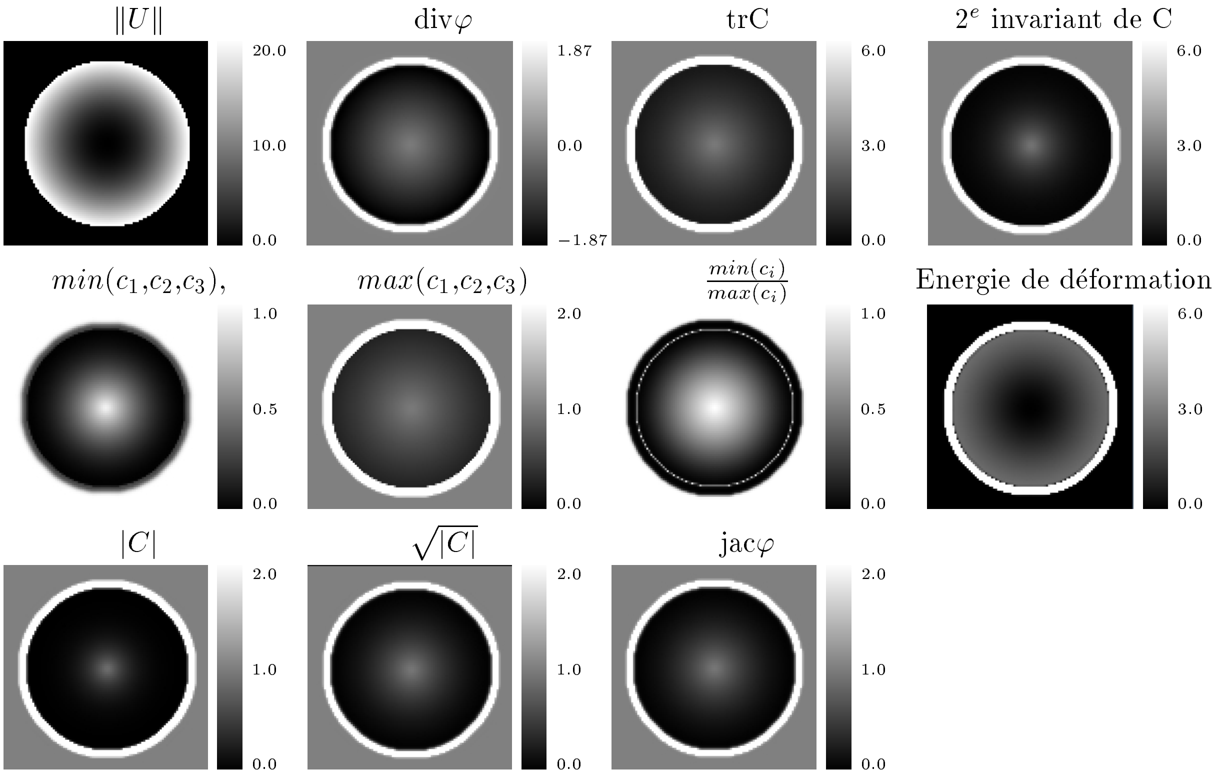


FIG. 5.16 – *Opérateurs calculés sur un champ $\|U\|$ qui décroît de manière quadratique (voir figure 5.13).*

est notée A. Nous avons utilisé une méthode aux moindres carrés dont la formulation et la solution analytique sont données dans (Pennec, 1996, page 170) ; le critère à minimiser est :

$$C(A) = \sum_i \|y_i - A \cdot x_i\| \tag{5.31}$$

où x_i et y_i sont les points appariés, appartenant respectivement à l'image I et à l'image J. La solution au sens des moindres carrés est :

$$\hat{A} = \Sigma_{yx} \cdot \Sigma_{xx}^{(-1)} \tag{5.32}$$

où $\Sigma_{yx} = \sum_i y_i \cdot x_i^T$ est la matrice de corrélation habituelle et $\Sigma_{xx} = \sum_i x_i \cdot x_i^T$ est une matrice de dispersion ; un unique minimum est obtenu si la matrice Σ_{xx} est inversible, sinon le minimum n'est pas unique, et l'un d'eux peut être calculé avec la pseudo-inverse de Σ_{xx}. Cette approximation du champ de vecteurs par une transformation affine est raisonnable tant qu'elle est faite dans un petit voisinage autour de chaque point de l'image (Maurizot, 1997; Maurizot et al., 1998). Nous obtenons alors une matrice A de taille 3×3 qui correspond à la partie linéaire de la plus proche (au sens des moindres carrés) transformation affine locale, et un vecteur translation t de taille 3×1 en chaque point P tel que :

$$P'(x',y',z') \simeq A \cdot P(x,y,z) + t \tag{5.33}$$

On peut donc estimer le champ des déplacements apparents u par

$$u = P'(x',y',z') - P(x,y,z) \simeq A \cdot P + t - P = (A - Id) \cdot P + t \tag{5.34}$$

Donc le jacobien de φ est estimé par le déterminant de A

$$\mathrm{Jac}_{\mathrm{p}}(\varphi) = \det(Id + \nabla_p(u)) \simeq \det(Id + \nabla_p((A - Id) \cdot P + t) = \det(Id + (A - Id)) \tag{5.35}$$

Et finalement on se ramène aux déterminants des matrices Σ_{yx} et Σ_{xx}

$$\mathrm{Jac}(\varphi) \simeq \det(A) = \det(\Sigma_{yx} \cdot \Sigma_{xx}^{(-1)}) = \frac{\det(\Sigma_{yx})}{\det(\Sigma_{xx})} \tag{5.36}$$

Il est ainsi possible d'estimer correctement le jacobien en chaque point en calculant la déterminant de la partie linéaire A de l'approximation de la transformation affine locale. Cette méthode de calcul donne des résultats très similaires à celle qui utilise la dérivation du champ dans des temps de calcul sur machine jusqu'à 4 fois plus rapides dans le cas où on utilise un voisinage très restreint (typiquement un 6-voisinage en 3D) pour l'estimation des paramètres de la transformation affine locale. De plus, cette approche est très peu consommatrice de mémoire, puisque seuls les éléments du voisinage sont nécessaires pour calculer la valeur du jacobien en chaque point.

Enfin, il est important de noter que le calcul de la variation de volume peut être réalisé directement par la méthode décrite dans la thèse de Sylvain Prima (Prima, 2001). Les résultats sont très similaires hormis le fait que la méthode de Sylvain Prima effectue le calcul d'une variation de volume relative (variation de volume comprise entre -1 et $+\infty$, et les temps de calcul sont très proches.

Les figures 5.17 et 5.18 présentent les différentes images obtenues à partir de ces diverses mises en œuvre sur les champs synthétiques linéaires et quadratiques..

5.4 Détection par analyse des opérateurs

5.4.1 Recherche de régions d'intérêt

Une fois que l'on a appliqué un opérateur (ou plusieurs) sur le champ de vecteurs des déplacements apparents, on veut retrouver les zones dans lesquelles les formes ont varié de manière «significative» ; en d'autres termes, on cherche à définir des régions d'intérêt en terme d'évolution des formes. Le choix du (ou des) opérateur(s) est primordial. On comprend ici tout l'intérêt d'avoir utilisé des opérateurs dont la valeur peut être facilement interpréter physiquement.

Il est important de bien voir que cette étape fixe généralement l'équilibre entre la sensibilité et la spécificité. Une bonne sensibilité est obtenue lorsqu'on a peu de faux négatifs, autrement dit lorsqu'il y aura peu de «vraies» régions évolutives non retenues par la méthode de détection. Une bonne spécificité est obtenue lorsqu'on a peu de faux positifs, autrement dit peu de «fausses» régions d'intérêt (qui ne correspondent pas à un processus d'évolution) retenues par la méthode de détection.

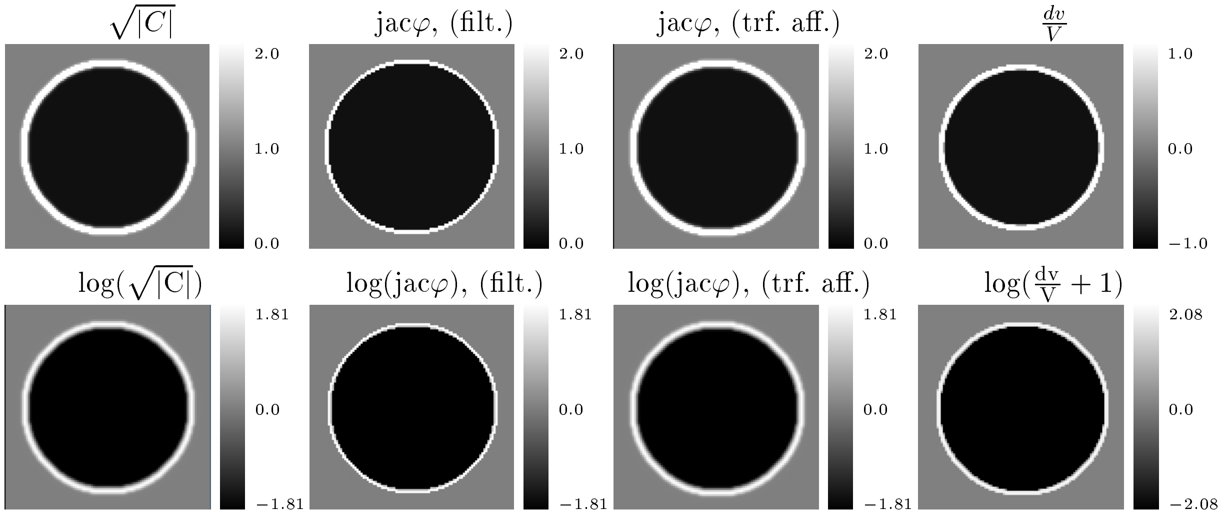


FIG. 5.17 – *Résultats des différentes implémentations du jacobien sur un champ* $\|U\|$ *qui décroît de manière linéaire (voir figure 5.12). On retrouve des images très similaires, avec une région constante au centre correspondant à la valeur de décroissance du champ synthétique.*

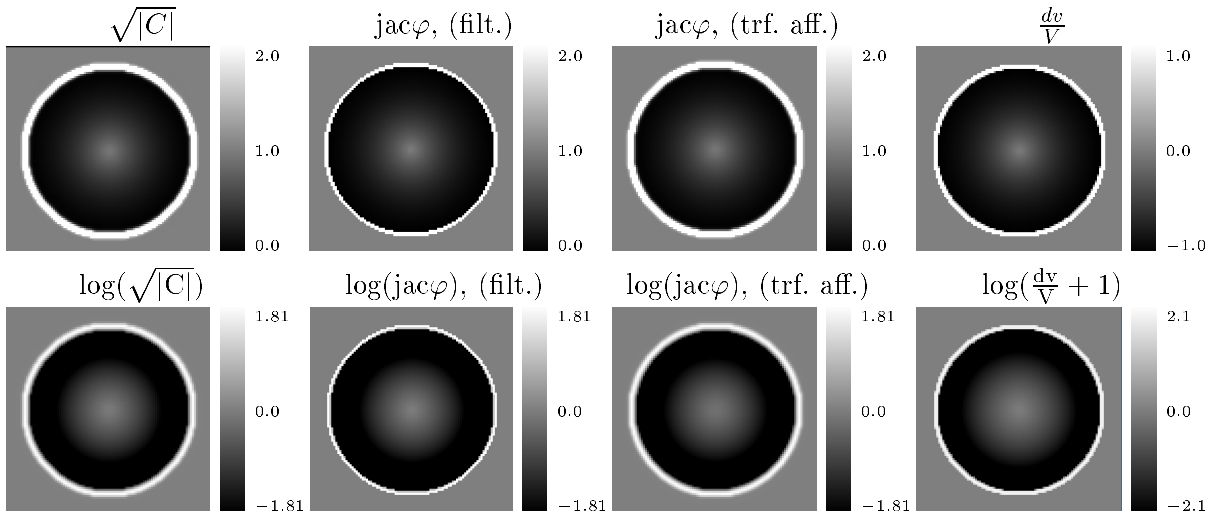


FIG. 5.18 – *Résultats des différentes implémentations du jacobien sur un champ* $\|U\|$ *qui décroît de manière quadratique (voir figure 5.13). Ici aussi, on retrouve des valeurs très similaires.*

5.4.2 Exemple sur le jacobien

Comme nous l'avons vu précédemment, le jacobien de la fonction de déformation mesure les variations de volume localement. Il est très facile d'utiliser un seuil sur cet opérateur lorsqu'on veut détecter les régions d'intérêt en fonction de leur évolution temporelle. Un des intérêts majeurs est que la variation locale ou globale a le même sens. On va par exemple s'intéresser à toutes les zones qui ont perdu 70% de leur volume, en seuillant le jacobien à une valeur de 0,3.

Si le champ de vecteur est réparti linéairement, on obtient des zones constantes dans l'image du jacobien. Du même coup, la variation globale sur cette zone est exactement égale à la variation locale en tout point de la même région. Malheureusement, sur les images réelles, on obtient généralement pas de tels champs de vecteurs, notamment dans le cas de la sclérose en plaques où les lésions vont suivre un modèle d'évolution temporel plus complexe que le cas linéaire. Malgré tout, le jacobien permet d'obtenir l'ensemble des points de l'image (une segmentation en quelque sorte) dont la variation de volume locale est plus forte qu'une certaine valeur seuil (voir figures 5.19 et 5.20).

5.4.3 seuillage automatique

Les techniques de segmentation par seuillage d'images sont nombreuses. Nous ne nous sommes pas intéressés directement à l'étude de ces méthodes. De bons états de l'art sur le sujet sont disponibles (Sahoo et al., 1988; Lee et al., 1990).

Nous avons choisi plutôt une méthode simple, voire simpliste, mais nous sommes conscients que l'exploitation des opérateurs, et notamment du jacobien pourrait encore être amélioré en utilisant des méthodes plus sophistiquées. Une telle méthode pourrait consister à diminuer le seuil sur l'image du jacobien selon un certain pas, et d'extraire au fur et à mesure les points «germes» correspondants aux plus fortes évolutions. À partir de ces valeurs, on utilise un algorithme de croissance de région selon des critères sur l'opérateur lui-même, mais également sur l'intensité et le gradient de l'intensité de l'image originale. Cela permet de prendre en compte la spécificité des images IRM de sclérose en plaques.

5.5 Quantification

La quantification est ensuite une étape importante à conduire de manière à pouvoir analyser chaque région d'intérêt et à en extraire une information pertinente pour les médecins. Typiquement, les valeurs quantitatives qui vont être intéressantes dans le cadre de la sclérose en plaques sont la charge lésionnelle globale, son évolution au cours du temps, la localisation des lésions, leur nombre, l'atrophie du cerveau, ...

De la même manière qu'il était important de bien choisir les opérateurs pour détecter les régions évolutives, il est également primordial d'avoir des opérateurs pertinents pour la quantification des évolutions. Le jacobien nous a aussi semblé être le plus efficace de ce point de vue là. En effet, la variation de volume est un très bon indicateur quantitatif de l'évolution.

Une fois l'étape de détection terminée, nous désirons sur l'ensemble des régions d'intérêt, extraire des valeurs quantitatives permettant de mieux analyser l'évolution dans cette zone. Un certain nombre de travaux ont donc porté sur la caractérisation de la transformation locale dans une zone d'intérêt (délimitée manuellement par exemple).

Une première idée consiste à intégrer les opérateurs différentiels sur des régions d'intérêt. C'est la solution qui a été développée par Guillaume Calmon et Jean-Philippe Thirion (Calmon et al., 1998b; Calmon et al., 1998a), et ce de façon à donner des valeurs de variation de volume macroscopique dans des zones d'intérêt.

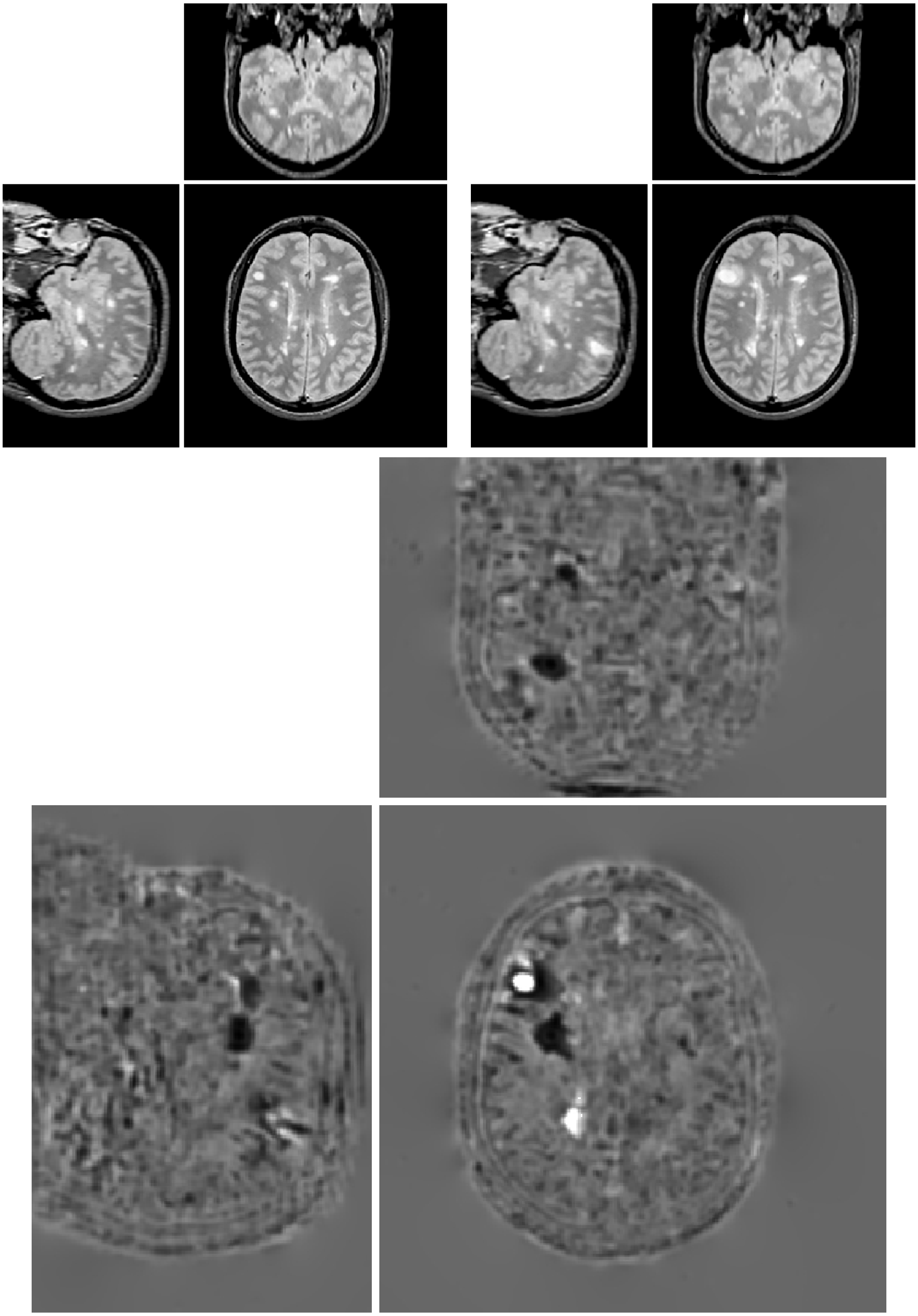


Fig. 5.19 – *Deux images temporelles du même patient atteint de sclérose en plaques ainsi que le jacobien calculé sur ce champ (avec la méthode par dérivation du champ). Le champ des déplacements apparents en 3D calculé entre ces deux images et qui a permis d'obtenir ce jacobien est celui de la figure 5.10.*

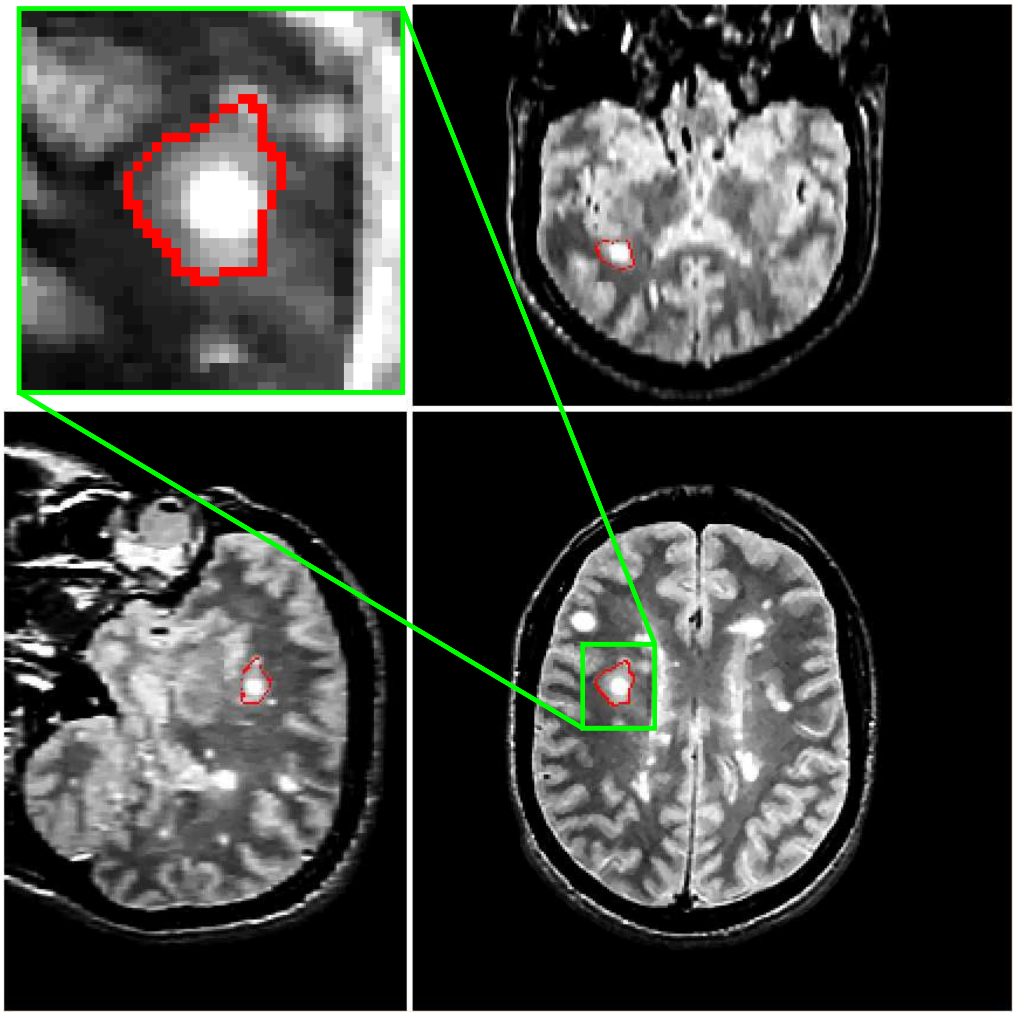


FIG. 5.20 – *Le seuil* $\det(\nabla\varphi) < 0.3$ *permet de segmenter les lésions décroissantes. Cet exemple a été fait sur une région d'intérêt autour d'une lésion, mais est présenté sur toute l'image pour localiser la plaque dans le cerveau.*

Nous avons également proposé d'estimer des transformations paramétriques sur chaque région d'intérêt. Ceci permet de quantifier, voire de classer les régions d'intérêt selon les valeurs de leurs paramètres comme cela est fait en mécanique des fluides (Hesselink et al., 1997; Lavin et al., 1997a; Lavin et al., 1998; Philippou et Strickland, 1997). Nous avons par exemple ajuster des transformations homothétique ou affine. Notons que l'on peut appliquer la transformation estimée sur une grille régulière afin de mieux comprendre visuellement la nature de la déformation dans la région d'intérêt.

5.6 Remarques liées à l'estimation du champ de vecteurs

5.6.1 Sensibilité au biais temporel de certains algorithmes

5.6.1.1 Hypothèse de conservation de l'intensité

Comme nous l'avons vu précédemment, les algorithmes que nous utilisons reposent sur l'hypothèse de conservation de l'intensité d'une même structure anatomique dans les différentes images. Cette hypothèse est forte, et souvent non respectée, notamment à cause des bruits et des biais en intensités dans les IRM. Cette limitation a été mise en évidence sur des images de sujets sains pour lesquels on a cherché les déplacements apparents entre deux images acquises à trois mois d'intervalle. Les résultats sont probants : même si les structures anatomiques ne changent pas de forme, on retrouve un mouvement apparent à cause de certaines différences d'intensité.

Il est cependant important de rappeler que ces méthodes ne retournent généralement pas un champ de déplacement associant exactement des points de même intensité dans les deux images. Les contours sont bien appariés, même si leurs intensités ne sont pas conservées exactement. On pourrait résumer tout ceci en disant que l'hypothèse de conservation d'intensité permet de rechercher localement des appariements entre points d'intensités proches (rarement égales), et que la régularisation spatiale du mouvement a tendance à briser l'appariement idéal en contraignant le champ à être plus corrélé spatialement.

Les zones les plus influencées par le biais temporel sont alors celles qui sont presque homogènes, ou à variations lentes de l'intensité. Leurs contours sont bien appariés, mais le gradient d'intensité sur une zone spatialement cohérente est vu comme un mouvement dans cette zone (voir figure 5.21). Notamment, les ventricules cérébraux ont une intensité généralement plus forte dans une des deux images. Leurs contours sont bien appariés, mais on retrouve un déplacement apparent en leur milieu (voir figure 5.22).

On peut enfin noter que les paramètres (comme le facteur de régularisation par exemple) jouent un rôle considérable sur la qualité du résultat, et que suivant l'application et le type de transformation recherchée (plus ou moins lisse, avec de plus ou moins grands déplacements, ...) il est important de choisir des paramètres bien adaptés. En effet, un bon équilibre entre l'attache aux données et la régularisation vont permettre d'obtenir un bon recalage tout en ayant une tolérance plus grande aux écarts entre les intensités des images (bruit et biais) (Cachier et al., 2001b). Le champ de vecteurs résultant peut alors apparier des points d'intensités assez différentes.

5.6.1.2 Solutions à ce problème

Prétraitements efficaces Par contre, nous avons remarqué que des prétraitements adaptés aux images temporelles (voir chapitres 3, 4 et annexe E) permettent d'obtenir des résultats très satisfaisants dans le cas de notre étude mono-patient et mono-modale sur la sclérose en plaques. Le recalage rigide sert à obtenir une bonne initialisation pour les algorithmes de recalage non-rigide que nous avons utilisés et qui retrouvent des déformations de quelques voxels (typiquement des déplacements

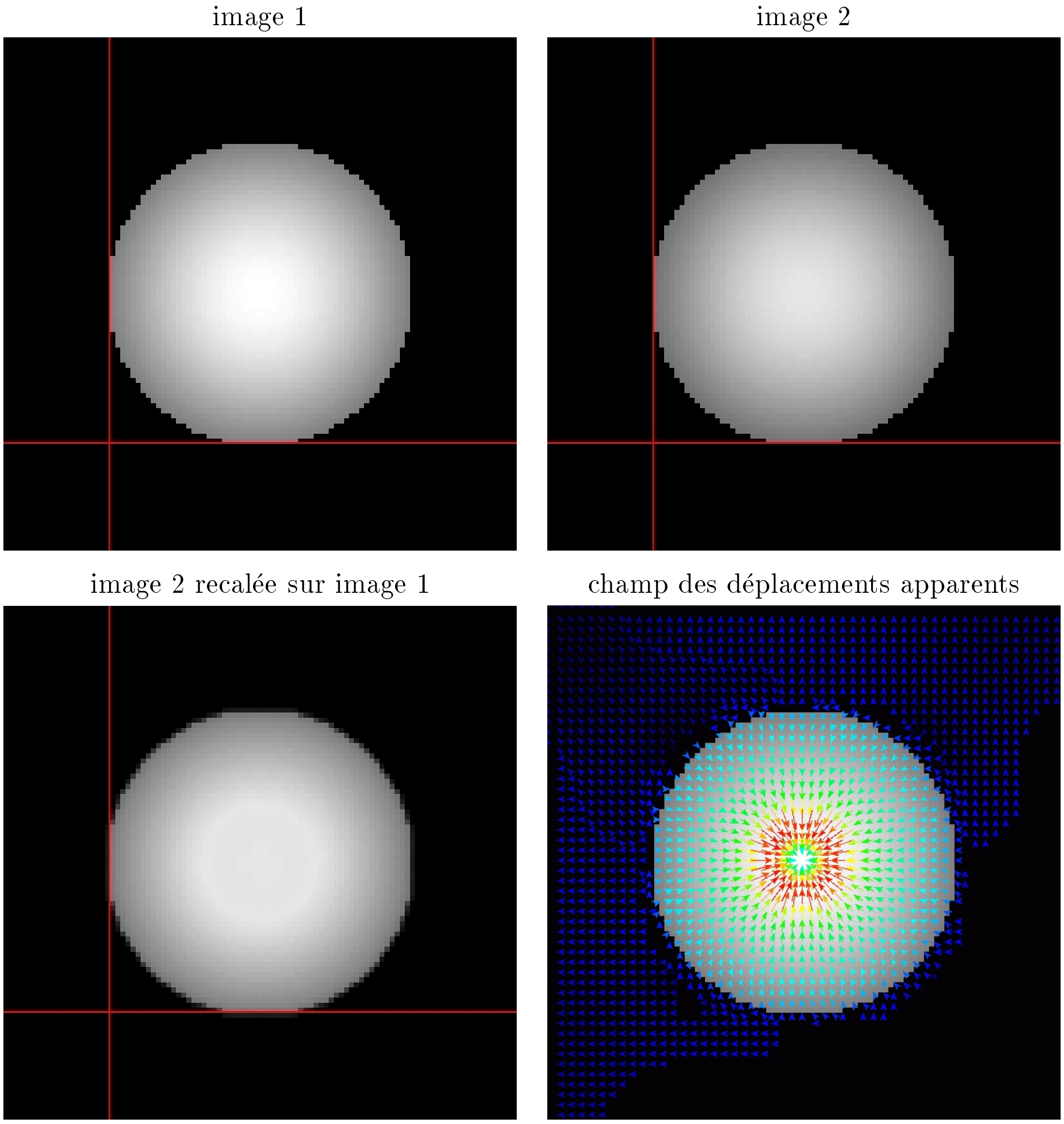


FIG. 5.21 – *En haut : deux lésions artificielles de rayon fixé ; la première est obtenue en lissant une boule d'intensité constante par une gaussienne, dont on fixe la taille du rayon ; la deuxième est obtenue en multipliant la première par* 0,9 *; les deux boules ont donc exactement la même dimension, mais des intensités légèrement différentes. En bas : le résultat du recalage de la deuxième boule sur la première ; les contours n'ont pas été déplacés ; par contre, le champ de vecteur obtenu nous prouve qu'on obtient des déplacements non négligeables au centre de la boule.*

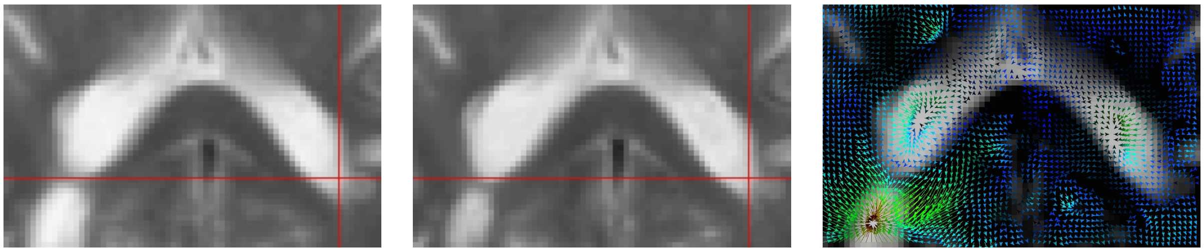


Fig. 5.22 – *Deux images dont les structures anatomiques ne semblent pas varier. Le champ des déplacements apparents est calculé par une méthode iconique qui est influencée par les différences d'intensité entre les images : ceci se traduit par un mouvement «artificiel» des ventricules cérébraux.*

allant jusqu'à 5 ou 10 mm). Les corrections des divers biais sont également primordiales, permettant de rendre les intensités les plus semblables possibles.

Il est intéressant de noter que certains algorithmes de recalage non-rigide incluent directement les corrections de biais d'intensité entre les images dans le processus de mise en correspondance (Guimond et al., 2001).

Algorithmes adaptés Par ailleurs, quand les prétraitements s'avèrent insuffisants, on peut être amené à utiliser un algorithme de calcul du champ de vecteur plus performant (mais plus coûteux en temps de calcul). Ainsi, des travaux récents montrent qu'on peut utiliser des méthodes de recalage non-rigide qui évitent de rendre l'hypothèse de conservation de l'intensité contraignante, voire de s'en affranchir : par exemple, en utilisant d'autres critères de similarité qui ne reposent pas sur la conservation des intensités (on peut garder le même schéma de résolution que les démons) (Cachier et Pennec, 2000; Roche, 2001), ou encore en utilisant des contraintes géométriques de recalage.

5.6.2 Problème de symétrie

Problématique : L'utilisation du recalage non-rigide dans les différentes expériences pour détecter et quantifier les évolutions dans une série d'IRM temporelles nécessite d'acquérir une certaine connaissance des différents algorithmes existants, tant du point de vue de leur fonctionnement que du point de vue de leurs limites. Une de ces limites vient de la dissymétrie des résultats que l'on obtient avec la plupart des algorithmes actuels. Sans aucune connaissance *a priori*, le problème de recalage non-rigide est symétrique, c'est-à-dire que l'on trouve une transformation inverse si on échange I et J : $T(J,I) = [T(I,J)]^{-1}$. Or, en pratique, les algorithmes actuels «cassent» cette symétrie naturelle. Ceci a des conséquences directes sur l'analyse des champs de vecteurs, et entraîne généralement des dissymétries lors de la détection des zones évolutives (Rey et al., 1999b; Rey et al., 2002).

Que veut-on résoudre ? : La première motivation vient du désir de s'affranchir du choix d'une image de référence. En effet, en général, une méthode de recalage standard utilise une image dite de référence (ou «template» en anglais), qui sert de modèle en quelque sorte vers lequel on déforme l'image dite flottante, ou image étudiée. Comme nous l'avons expliqué plus tôt, les algorithmes ont jusqu'à aujourd'hui cassé la symétrie attendue. Le fait de privilégier une image comme étant la référence biaise alors le résultat (qui aurait été différent si on avait choisi l'autre image comme référence).

D'autre part, il y a un biais systématique inhérent aux méthodes de recalage qui utilise des mesures de similarité standard et une énergie de régularisation quadratique (la plupart des méthodes existantes) : le lissage a plus d'effet sur les zones exprimant une croissance que sur les zones exprimant une décroissance. Quelle que soit l'image de référence, T va toujours plus sous estimer les grossissements locaux que les rétrécissements locaux.

Les causes de la dissymétrie : La dissymétrie du résultat des méthodes de recalage non-rigide iconiques est due à une ou plusieurs des raisons suivantes :

- non-conservation de l'ordre des énergies : soit $E(I,J,T)$ l'énergie utilisée pour le recalage. Si on a $E(I,J,T_1) < E(I,J,T_2)$ on n'a pas pour autant $E(J,I,{T_1}^{-1}) < E(J,I,{T_2}^{-1})$ pour deux estimées T_1 et T_2 de la transformation.
- espace des transformations non stable : l'espace des transformations possibles $\mathcal{T}$ peut ne pas être un groupe, et n'est par conséquent pas forcément stable par inversion. En d'autres termes, $T \in \mathcal{T}$ n'implique pas nécessairement $T^{-1} \in \mathcal{T}$.
- minima locaux : les méthodes d'optimisation peuvent tomber dans des minima locaux différents lorsque les images sont interverties.

Nous proposons ici deux solutions à ce problème : la première consiste à utiliser le calcul des champs de vecteurs dans les deux sens (de I vers J et de J vers I), et la deuxième à utiliser un algorithme de recalage non-rigide symétrique.

5.6.2.1 Méthode par calcul de deux champs

Une première méthode consiste à calculer deux champs et à ne s'intéresser qu'aux zones décroissantes dans ces deux champs (Rey et al., 2002; Rey et al., 1999b; Rey et al., 1998). En effet, c'est sur ces zones décroissantes que l'on a les résultats les moins biaisés comme nous venons de le voir.

On peut ensuite très facilement utiliser les résultats de détection et de quantification issus des deux analyses complémentaires et les synthétiser en un seul résultat entre deux images. On considère alors seulement les régions de décroissance de l'image 1 vers l'image 2, puis les régions de décroissance de l'image 2 vers l'image 1 (qui correspondent aux zones de croissance de 1 vers 2). Par exemple, en seuillant les zones décroissantes, nous obtenons les segmentations $s_{1\rightarrow 2}$ dans la première image, et $s_{2\rightarrow 1}$ dans la seconde. La combinaison des deux segmentations est donnée par $S_{12}(t1) = [s_{1\rightarrow 2}] \cup [u_{2\rightarrow 1}(s_{2\rightarrow 1})]$, et $S_{12}(t2) = [s_{2\rightarrow 1}] \cup [u_{1\rightarrow 2}(s_{1\rightarrow 2})]$.

5.6.2.2 Utilisation d'un algorithme de recalage non-rigide symétrique

Il devenait intéressant et utile de développer et de tester un algorithme qui ait un comportement symétrique quelle que soit l'image de référence (I ou J). C'est dans le cadre du développement de méthodes de détection et de quantification automatiques de lésions évolutives de sclérose en plaques qu'il a été primordial de fixer un certain nombre d'exigences en termes de recalage non-rigide (dont la symétrisation semblait une des principales), mais aussi de réaliser des tests sur des jeux d'images réelles afin de vérifier l'intérêt et l'impact de ces développements. Un travail conjoint a permis de fusionner les connaissances sur deux sujets : le développement de méthodes de recalage non-rigide (Cachier, 2002) et l'analyse de séries d'images temporelles (Rey et al., 1999a; Rey et al., 1999b; Rey et al., 2002; Ayache et Subsol, 1999).

Une première solution proposée (Christensen, 1999) consistait à réaliser deux recalages avec une méthode asymétrique simultanément (de I vers J et de J vers I) en contraignant les deux transformations à être le plus possible l'inverse l'une de l'autre. Une autre idée est d'utiliser directement des termes d'énergie dont le minimum est invariant par inversion d'image, c'est-à-dire lorsqu'on intervertit I et J et que l'on inverse la transformation. On veut forcer $E_{sim}(I,J,T) = E_{sim}(J,I,T^{-1})$ et $E_{reg}(T) = E_{reg}(T^{-1})$ (voir annexe D). Nous avons développé et expérimenté un algorithme de recalage non-rigide symétrique à partir de cette idée (Cachier et Rey, 2000), d'abord présentée dans (Trouvé et Younes, 2000). D'autres travaux plus récents (Johnson et Christensen, 2001) confirment que ce domaine de recherche présente un intérêt certain.

Chapitre 6

Analyse de l'évolution temporelle de l'intensité

Une deuxième approche consiste à considérer que les points des lésions évolutives restent immobiles, et que leur intensité varie au cours du temps. Cette méthode est plus proche de la réalité physico-chimique des lésions de sclérose en plaques. On étudie ici des courbes d'intensité en fonction du temps en chaque voxel d'une série d'images. Quand on regarde une telle courbe en l'absence de lésion, l'intensité reste constante au cours du temps, au bruit près ; par contre, l'apparition d'une lésion en un voxel entraîne une modification de l'intensité du tissu, qui crée un pic dans la courbe. Ce chapitre présente deux méthodes statistiques reposant sur un modèle d'«activation» des voxels dont l'intensité suit une évolution pathologique (un peu à la manière des méthodes utilisées en imagerie fonctionnelle). Ces deux méthodes prennent en compte la cohérence temporelle grâce à ce modèle d'activation, mais aussi la cohérence spatiale des lésions. On peut enfin noter que de telles approches statistiques ne sont valides qu'avec un nombre important d'images temporelles du même patient (au moins 10), ce qui permet essentiellement de mener des analyses rétrospectives, largement utilisées par les firmes pharmaceutiques dans le cadre de l'évaluation de nouveaux traitements. Le travail présenté dans ce chapitre a été fait en collaboration avec Jonathan Stoeckel, doctorant du projet Epidaure.

6.1 Description de la méthode par analyse de l'évolution temporelle de l'intensité

6.1.1 Prise en compte d'une série d'images : analyse rétrospective

Pour le diagnostic ou le suivi de patient, une comparaison entre 2 IRM (vision instantanée) est généralement bien adaptée (c'est la manière de procéder des cliniciens). Dans certains cas, il serait pourtant utile d'avoir une vision à plus long terme, permettant d'obtenir des résultats statistiques sur un grand nombre d'images (typiquement à partir de 10 images) ; ceci est particulièrement intéressant lorsque l'on cherche à extraire rétrospectivement de l'information d'une série d'images, par exemple pour mesurer l'efficacité d'un traitement sur une population de patients.

Il est important de noter que ce type d'analyse rétrospective n'est en général pas très facile à utiliser pour le diagnostic et le suivi de patient. En effet, les méthodes utilisées requièrent un ensemble complet d'images temporelles, et ne fonctionnent pas correctement sur des petits jeux d'images. On peut cependant imaginer qu'il est possible d'effectuer une analyse rétrospective à chaque nouvelle image ajoutée, à partir d'un certain nombre d'acquisitions ; en pratique, les contraintes du milieu hospitalier, ainsi que celles des patients ne permettent d'obtenir des jeux d'images acquises régulièrement sur de longues périodes que très exceptionnellement. Ce type de méthodes va donc être plutôt adapté pour assister l'évaluation de nouveaux traitements.

En résumé, au-delà d'une analyse différentielle instantanée que nous avons présentée au chapitre 5, nous avons considéré qu'il était important de développer une méthodologie basée sur une vision à long terme, qui est une bonne solution pour extraire des données statistiques des évolutions temporelles. Les données temporelles dans ce cas sont alors des séries d'IRM (typiquement plus de 10) acquises à des dates différentes, généralement sur une longue période dans le cas de la sclérose en plaques (de l'ordre de plusieurs mois à plusieurs années).

6.1.2 Profils d'intensité

Les méthodes d'analyse rétrospective que nous allons présenter utilisent les profils d'intensité en chaque point. Un profil d'intensité est une courbe de l'intensité en fonction du temps d'un point anatomique donné (voir figure 6.1).

Il n'est pas trivial d'extraire les profils d'intensité d'une série d'IRM. En effet, cela suppose de connaître les correspondances anatomiques entre deux IRM successives de la série. Par ailleurs, les intensités doivent absolument être comparables d'une IRM à une autre, sans quoi la courbe temporelle n'aurait plus de sens. Les prétraitements présentés dans la deuxième partie de ce manuscrit sont donc essentiels pour permettre de mener une analyse fondée sur les profils d'intensité. Notons que le réalignement est ici crucial, puisqu'on va travailler dans un système de coordonnées fixes, en supposant que chaque point reste à la même position et change d'intensité. En d'autres termes, si la méthode fondée sur l'analyse du champ des déplacements apparents est robuste aux erreurs d'alignements, la correspondance géométrique doit être parfaite pour les méthodes basées sur les

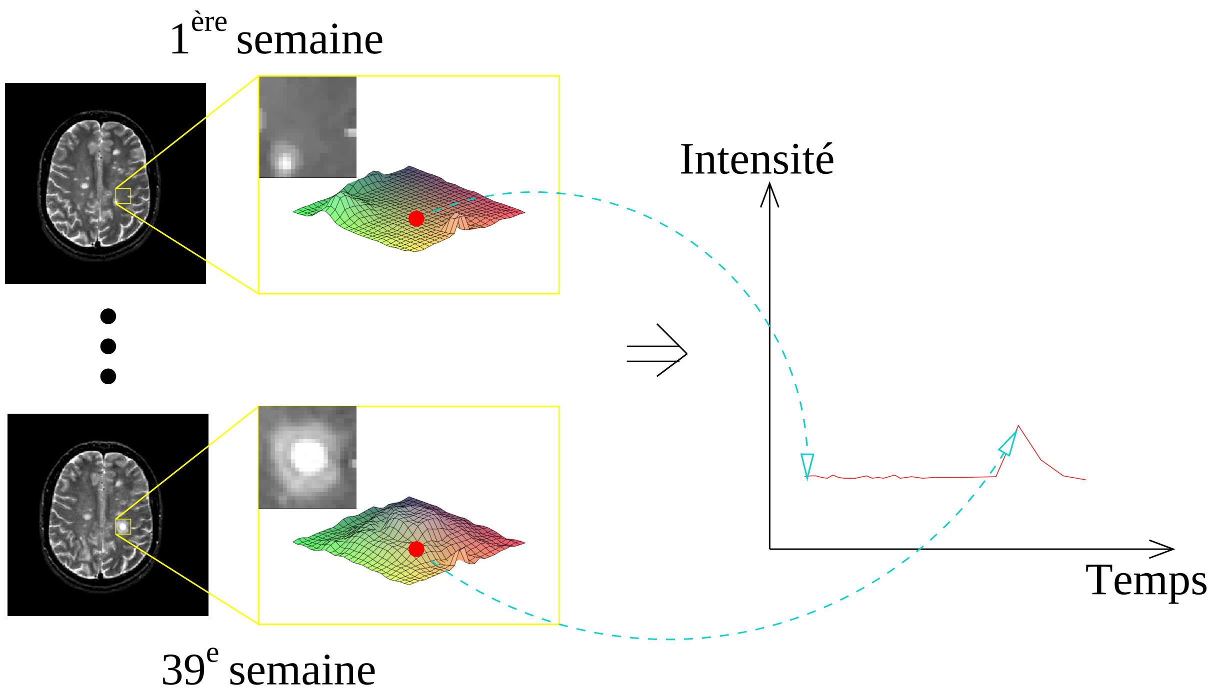


FIG. 6.1 – *Un profil d'intensité est une courbe de l'intensité en fonction du temps d'un point anatomique donné.*

profils d'intensité.

Il faut bien comprendre que dans le cas d'une analyse monopatient et monomodale (avec un protocole d'acquisition donné), un profil d'intensité d'un point situé dans une zone saine (quasiment constant) est différent du profil d'intensité d'un point pathologique permanent (constant mais à un niveau différent d'intensité, correspondant à un hypersignal ou à un hyposignal selon le type de lésions ou la modalité d'acquisition), encore différent du profil d'intensité d'un point pathologique évolutif (non constant, avec changement du niveau d'intensité au cours du temps). Dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux points appartenant à des zones pathologiques évolutives ; nous allons donc chercher par des méthodes statistiques quantitatives quels sont les voxels dont le profil d'intensité est significativement non constant selon un mode pathologique au cours du temps. Pour parler grossièrement, nous cherchons à détecter les changements temporels d'intensité.

6.1.2.1 Statistiques qualitative et quantitative

Nous avons choisi des outils statistiques qui vont nous permettre de «classer» les différents types de profil d'intensité. De manière informelle, nous pouvons distinguer les statistiques qualitatives, ou descriptives des statistiques quantitatives ou inférentielles.

La première catégorie de statistiques repose sur l'utilisation de mesures comme la moyenne ou l'écart type, sans chercher à connaître ou à utiliser leurs distributions. Dans le contexte de la sclérose en plaques, c'est exactement ce type de méthode que Gerig *et al.* (Gerig et al., 2000) ont utilisé : plusieurs mesures statistiques sont calculées pour chaque profil d'intensité (moyenne, écart type, médiane, ...), mais leur distribution respective n'est pas estimée sur l'ensemble des points d'une image. Par ce biais, on peut qualitativement comparer ces mesures, par exemple voir qu'un profil a une moyenne plus élevée qu'un autre. Par contre, on ne peut pas préciser si cette différence est statistiquement significative, et par exemple décider qu'un profil ne suit pas la même distribution que les autres avec moins de 5% de chance de se tromper (voir figure 6.2). Pour autant,

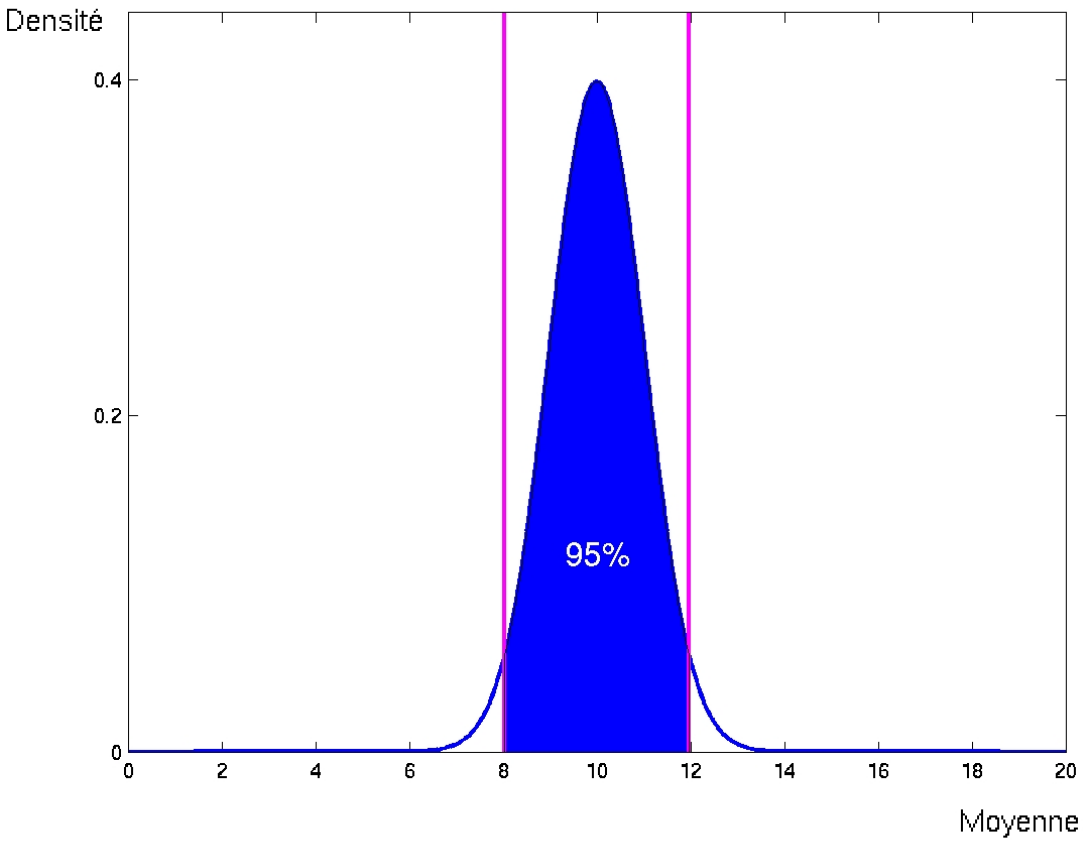


FIG. 6.2 – *Si les moyennes de profil sont réparties selon une distribution normale de moyenne* 10 *et d'écart type* 1, *les profils dont les moyennes sont supérieures à* 11,96 *ou inférieures à* 8,04 *ont une probabilité de* 5% *d'appartenir à cette distribution. Dans une analyse statistique quantitative, ces points seront considérés comme étant significativement différents des autres.*

ces méthodes peuvent donner de très bons résultats ; Gerig *et al.* (Gerig et al., 2000) parviennent à extraire les zones évolutives pathologiques de série d'images tridimensionnelles pour des patients atteints de sclérose en plaques en calculant tout d'abord une dizaine d'opérateurs différents sur chaque profil (leur moyenne, leur écart type, le nombre de passage en dessous ou au dessus de la moyenne, etc.), puis en utilisant la théorie de la logique floue (Shafer, 1976) pour fusionner ces différents opérateurs (la logique floue permet d'éviter un seuillage direct de chaque opérateur en synthétisant l'information qui provient de chacun d'eux avec plus ou moins de poids).

Nous avons voulu plutôt utiliser des méthodes qui soient fondées sur une statistique quantitative ou inférentielle, de manière à sélectionner les points évolutifs pathologiques significatifs au sens statistique du terme, c'est-à-dire ceux qui ont la plus faible probabilité d'être dus à la distribution naturelle d'une certaine mesure. De nombreuses méthodes de ce genre sont développées et utilisées dans le domaine de l'analyse d'images fonctionnelles (IRM fonctionnelle, TEP, etc.).

6.1.2.2 Corrélation temporelle et corrélation spatiale

Pour l'étude des lésions évolutives, il est important de comprendre que non seulement l'aspect temporel des profils d'intensité, mais aussi leur aspect spatial entrent en jeu.

- D'une part, s'il existe un modèle générique de l'intensité d'un point appartenant à une lésion évolutive, alors on peut espérer observer une corrélation entre ce modèle temporel d'évolution et les profils d'intensité des points se situant dans des zones évolutives lésionnelles. On comprend bien ici que si on permute l'ensemble des intensités d'un profil aléatoirement, on ne retrouve plus la cohérence temporelle qui le rendait atypique.
- D'autre part, d'un point de vue plus pragmatique, une lésion est un ensemble de points voisins, corrélés spatialement ; les intensités des points d'une lésion ne sont pas indépendants les unes des autres. Notons ici que s'il existe de très petites lésions -à l'extrême un seul voxel-il n'est généralement pas possible (y compris pour un médecin) de décider à partir de l'IRM s'il s'agit d'une lésion ; ceci renforce l'idée que l'étendue spatiale du processus pathologique est un élément indispensable de la détection de lésions évolutives.

Dans le cas de l'imagerie fonctionnelle, la corrélation temporelle est prise en compte dans un modèle explicite (le paradigme expérimental, dont on connaît le temps d'apparition et la durée, est convolué à une réponse hémodynamique impusionnelle donnée). La corrélation entre voxels voisins peut être prise en compte de plusieurs façons, et notamment les champs de Markov, ou encore la théorie des champs aléatoires (champs gaussiens, champs en t, ...). Dans ce dernier cas, la prise en compte de la corrélation spatiale est intégrée directement dans l'analyse statistique, en estimant la distribution de probabilité qu'un groupe de points (et plus seulement un point isolé) ait un signal anormal. En d'autres termes, si plusieurs points connectés ont un profil d'intensité correspondant à une évolution pathologique, on a moins de chance de se tromper si on affirme qu'ils appartiennent à une lésion évolutive que dans le cas où on a un point isolé avec un tel profil d'intensité (il pourrait alors s'agir d'un artefact).

Dans le cas de Gerig *et al.* (Gerig et al., 2000), la corrélation temporelle est prise en compte par un modèle implicite : les profils de points situés dans des zones pathlogiques évolutives ont des moyennes, des écarts types, etc., différents des autres. La corrélation spatiale n'était pas du tout utilisée dans la méthode originale (la méthode était alors très sensible, avec peu de faux négatifs mais peu spécifique, avec beaucoup de faux positifs), mais une version plus récente incluant des post-traitements sur les résultats (Welti et al., 2001) permet de prendre en considération la cohérence spatiale des plaques.

6.1.3 Deux méthodes pour l'analyse statistique d'images anatomiques

6.1.3.1 Schéma général

L'idée initiale a été de se servir de l'expérience acquise en imagerie fonctionnelle (IRMf, TEP, ...) dans le cadre de l'analyse de séquences d'images anatomiques. Comparer des profils d'intensité de voxels au cours du temps afin de déterminer ceux qui correspondent à un signal particulier par rapport aux autres est la tâche courante des personnes qui travaillent dans le domaine de la détection d'activations fonctionelles dans le cerveau. Dans notre cas, il s'agit de profils d'intensité de la même façon, à ceci près qu'il ne s'agit pas d'une intensité en rapport à une activité neuronale causée par une stimulation, mais à des hypersignaux (ou hyposignaux) causés par la maladie (les lésions ou plaques). La comparaison avec l'IRMf s'arrête ici, puisque dans notre cas, la stimulation (virtuelle) causant l'«activation» est inconnue.

En quelques lignes, voici les grandes étapes d'une analyse statistique (quantitative) menée généralement sur une série d'images fonctionnelles à partir d'un modèle d'évolution temporelle :

- des prétraitements qui sont fondamentaux et qui permettent d'une part de faire correspondre les points anatomiques entre les images, et d'autre part de corriger les intensités de chaque image, de manière à les rendre comparables ;
- l'ajustement d'un modèle d'activation en chaque point de l'image, de manière à associer à chaque profil d'intensité un ensemble de paramètres qui seront utilisés pour les discriminer ;
- le calcul de cartes (d'images) de paramètres normalisés ou non, telles que les cartes en t (t-map) ou les cartes en z (z-map) ;
- une inférence statistique à partir des cartes de paramètres pour décider quels sont les voxels ou les groupes de voxels correspondant de manière significative à un certain modèle d'activation temporel.

La figure 6.3 résume ces différentes étapes.

6.1.3.2 Deux approches pour la sclérose en plaques

Les méthodes issues de la recherche sur l'analyse d'IRM fonctionnelles sont généralement basées sur la connaissance d'un modèle d'activation. Schématiquement, il existe deux grandes catégories de voxels : ceux en lesquels aucune activation n'a lieu, et qui ont une intensité constante (au bruit d'acquisition près) au cours du temps : ceux en lesquels il y a une activation, apparaissant dans la série d'images sous la forme d'un changement d'intensité au cours du temps (typiquement le signal peut être modélisé par un créneau convolué par une gaussienne). De la même manière, dans le cas de la sclérose en plaques, les voxels se trouvant dans une zone pathologique évolutive suivent un modèle d'activation particulier. Nous allons donc chercher à comparer chaque profil avec un modèle d'évolution temporelle adapté.

Dans le cas de la détection d'activations fonctionnelles, le modèle est très bien déterminé, en particulier on connaît à l'avance le moment où la stimulation cérébrale a lieu, ce qui permet de prédire précisément quand le signal d'activation doit apparaître dans les images ; le temps n'est pas

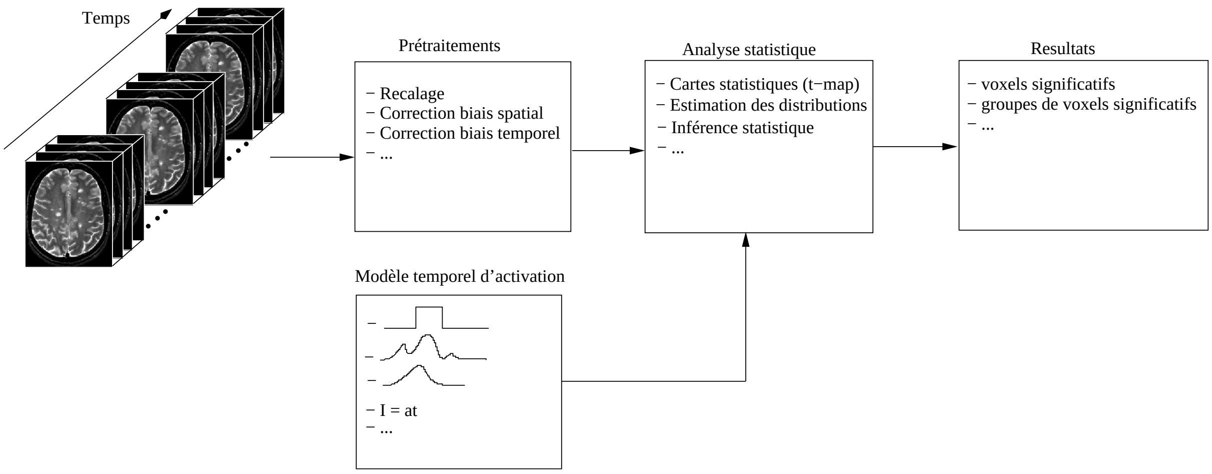


FIG. 6.3 – *Schéma présentant de manière simplifiée la méthodologie utilisée en imagerie fonctionnelle (IRMf, TEP, ...).*

un paramètre du modèle d'activation, ce qui permet de faire une analyse statistique à temps fixé. Dans notre cas, les lésions peuvent apparaître, augmenter ou décroître à n'importe quel moment de la série d'images, et chaque lésion évolue indépendemment des autres. Le modèle d'évolution sous-jacent pour la sclérose en plaques dépend du temps, et l'analyse statistique ne peut pas être menée à temps fixé.

Nous avons choisi d'adapter l'analyse statistique de deux façons :

- en utilisant un modèle moyen d'activation, dont la forme et l'instant d'activation est fixé *a priori*. Les méthodes statistiques a utiliser dans ce cas sont bien connues, simples, et performantes d'un point de vue informatique. On doit alors réaliser plusieurs analyses statistiques indépendantes à des instants prédéterminés (typiquement les instants auxquels les images ont été acquises) (voir sections 6.2.3 et 6.3.3). Concrètement, on obtient un ensemble de voxels significatifs pour chaque analyse (voir section 6.4.1). On a alors une information sur la localisation de ces points qui est commune, et une information temporelle discrète qui correspond au temps choisi pour faire l'analyse (Rey et al., 2001d; Rey et al., 2001b).
- en utilisant un modèle paramétrique dont un des paramètres est le temps d'activation (voir sections 6.2.2 et 6.3.4). Une seule analyse statistique est alors nécessaire, mais les méthodes sont alors plus complexes, et surtout plus gourmandes en terme de temps de calcul et de capacité de mémoire (voir section 6.4.2) (Rey et al., 2001a; Rey et al., 2001c).

6.2 Modèle d'évolution pathologique

Pour prendre en compte la corrélation temporelle du processus évolutif d'une lésion, nous avons utilisé un modèle d'évolution temporelle de l'intensité qui est issu de l'observation de profils de voxels dont l'intensité évolue selon un processus pathologique. Nous présentons dans cette partie le modèle paramétrique nous avons construit, puis comment nous pouvons calculer un modèle moyen de profil d'intensité évolutif afin de simplifier l'étude statistique. Enfin, nous expliquerons quels ont été nos choix pour ajuster notre modèle sur les séries d'images.

6.2.1 Profils d'intensité correspondant à des zones pathologiques évolutives : définition des VITEL (Voxels d'Intensité Temporellement Évolutive appartenant à des Lésions)

On peut considérer deux grandes catégories de profils d'intensité pour notre étude : non évolutifs d'une part, correspondant soit à une zone saine soit à une zone pathologique (leur niveau moyen d'intensité respectif est différent), et évolutifs d'autre part. Les profils d'intensité évolutifs peuvent être la conséquence d'une évolution pathologique ou pas :

- une des intensités de la série temporelle est un point aberrant (au sens qu'il ne suit pas un processus à évolution lente), bruité à cause d'un artefact (erreur de recalage, bruit, biais d'intensité, ...) ; ce changement important d'intensité n'est pas dû à la pathologie, et on ne souhaite pas le retrouver lors de notre analyse ;
- le signal évolutif est bien causé par une lésion, il suit un processus à évolution lente ; il apparaît très clairement que l'échantillonnage temporel de la série doit être fonction de la vitesse d'évolution des lésions afin de pouvoir capturer effectivement les changements ; plusieurs cas se présentent (voir figure 6.4) :
  - la lésion atteint le point considéré puis se retire ;
  - la lésion est en ce point dès la première image puis se retire ;
  - la lésion atteint le point considéré et ne se retire plus ;
  - une lésion atteint le point considéré, se retire, puis le point est de nouveau atteint par une lésion au cours du temps, éventuellement plusieurs fois.

Nous avons concentré nos efforts sur les points qui sont tout d'abord hors lésion, puis qui sont atteints une seule fois par une plaque à un instant de la série, et qui sont de nouveau hors lésion avant la fin des acquisitions. Dans les IRM pondérées en T2, la plupart des lésions évolutives possèdent de tels points comme on peut le voir sur la figure 6.5. Tous ces voxels ont des profils très similaires de la forme d'un pic temporel ; le temps au maximum, l'amplitude, la largeur et l'asymétrie du pic sont variables d'un point à l'autre. Dans ce qui suit, nous appellerons VITEL (Voxels d'Intensité Temporellement Évolutive appartenant à des Lésions) les points dont l'intensité est sujette à une telle évolution, causée par la sclérose en plaques.

La figure 6.6 présente des profils d'intensité extraits manuellement des images (IRM pondérées en T2) sur plusieurs lésions évolutives. Elle permet de comparer des profils dont l'amplitude d'évolution est faible, et simplement due aux divers artefacts résiduels de la série d'images avec des profils de VITEL.

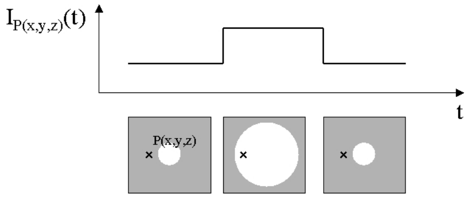
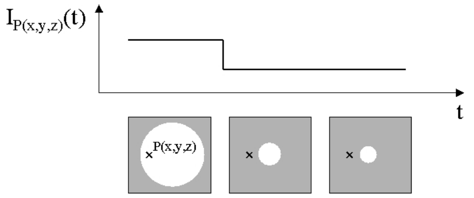
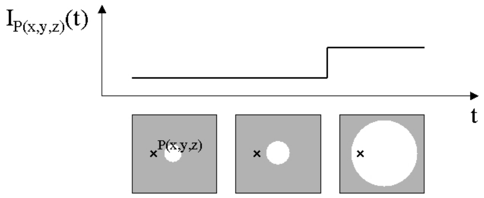
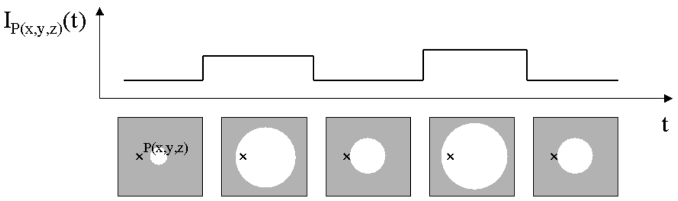
Profil d'intensité d'un voxel atteint par une lésion puis de nouveau hors lésion	
Profil d'intensité d'un voxel dans une lésion dès la première image puis hors lésion	
Profil d'intensité d'un voxel atteint par une lésion puis qui y reste	
Profil d'intensité d'un voxel atteint plusieurs fois par une lésion avec des périodes hors lésion	

FIG. 6.4 – *Lorsque le signal évolutif est causé par une lésion, il suit un processus à évolution lente ; plusieurs cas se présentent alors.*

6.2.2 Modèle paramétrique

Par l'observation d'un grand nombre de profils de VITEL extraits d'IRM pondérées en T2, nous proposons de les décrire par une courbe gaussienne asymétrique, composée d'une partie ascendante et d'une partie descendante plus longue. Un modèle à cinq paramètres a été choisi pour prendre en compte les variations de forme des VITEL : le niveau d'intensité de référence (ou décalage vertical), le temps où l'intensité est maximale (décalage horizontal), l'amplitude du signal par rapport au niveau de référence, la largeur à gauche et la largeur à droite. Le modèle mathématique choisi (modèle empirique) est le suivant :

$$f(x) = p_1 e^{-g(x-p_2)^2} + p_5 \tag{6.1}$$

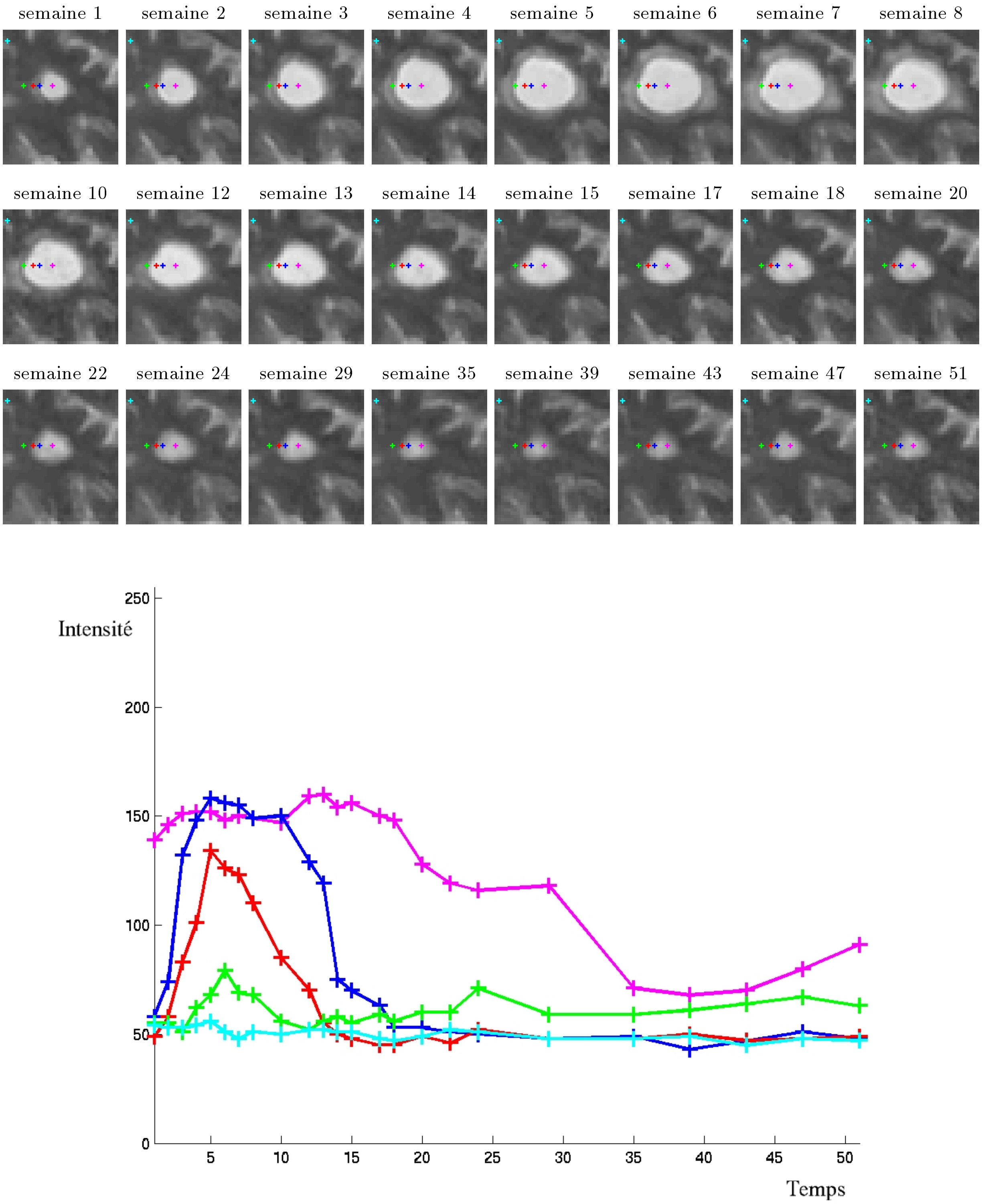


FIG. 6.5 – *Une lésion évolutive de sclérose en plaques change de forme et d'intensité au cours du temps. On peut facilement comparer les profils temporels d'intensité de points hors lésion avec les points situés à la périphérie ou dans la lésion. Nous avons concentré nos efforts sur les points qui sont tout d'abord hors lésion, puis qui sont atteints une seule fois par une plaque à un instant de la série, et qui sont de nouveau hors lésion avant la fin des acquisitions. Dans une IRM pondérée en T2, la plupart des lésions évolutives possèdent de tels points.*

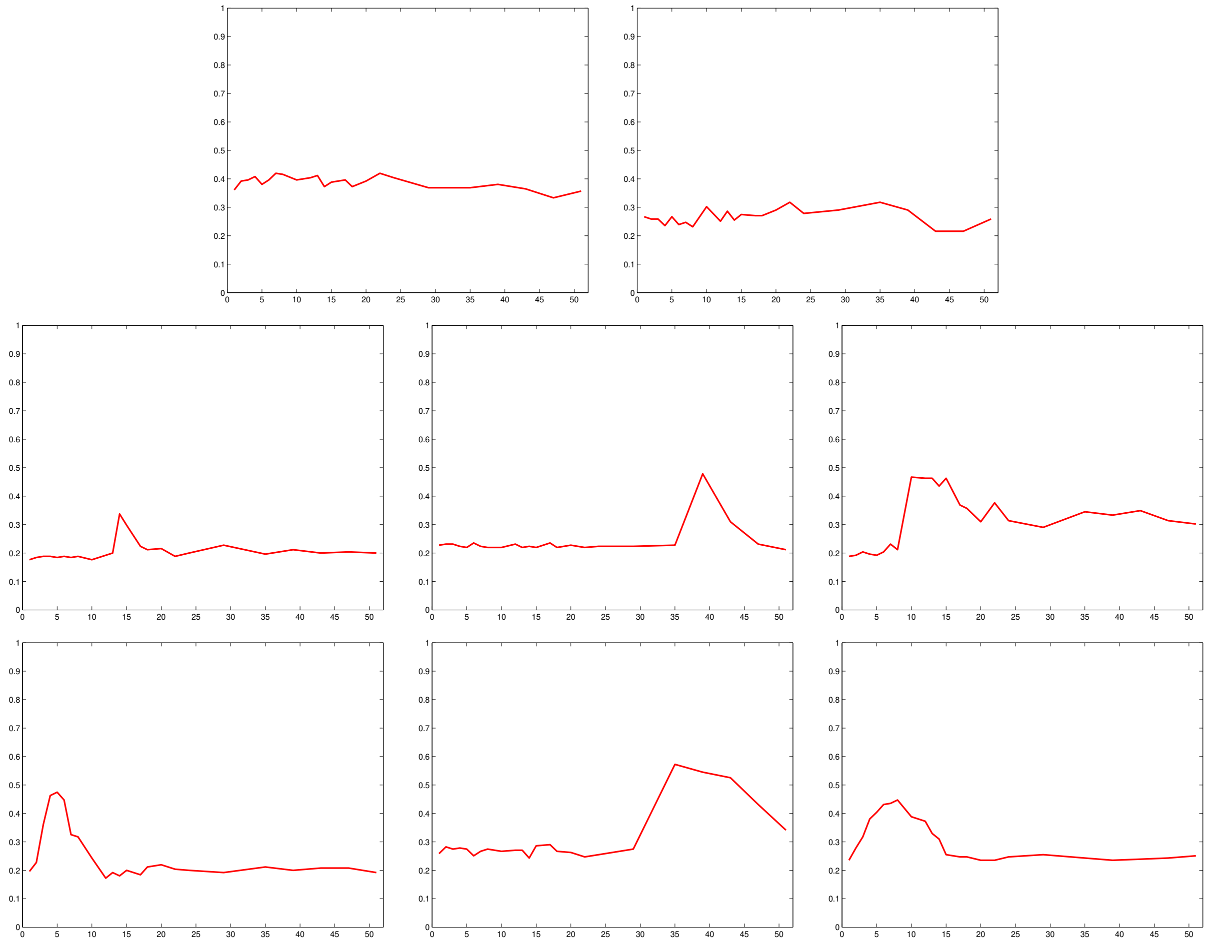


FIG. 6.6 – *Des exemples de profils d'intensité (normalisée entre 0 et 1) extraits d'IRM pondérées en T2. C'est par l'observation que nous avons choisi un modèle de comportement évolutif sous forme de gaussienne asymétrique.*

avec

$$g(x) = p_3(x - \sqrt{1 + x^2}) + p_4(x + \sqrt{1 + x^2}) \tag{6.2}$$

où

- p_1 est l'amplitude du signal par rapport au niveau de référence ;
- p_2 contribue principalement à décaler le modèle temporellement ;
- p_3 contribue principalement à modifier la largeur à gauche ;
- p_4 contribue principalement à modifier la largeur à droite ;
- p_5 est le niveau d'intensité de référence.

Le choix de cette fonction est important, mais il n'est pas le point central de nos méthodes de détection et d'analyse. Ce qui compte essentiellement pour le modèle, bien plus que la fonction elle-même, c'est la prise en compte de la forme des VITEL. Les cinq paramètres -amplitude, instant au maximum, largeur à gauche, largeur à droite et niveau d'intensité de référence- suffisent à prendre en compte la variabilité des profils d'intensité qui nous intéressent.

Historiquement, nous avons cherché à utiliser une fonction prenant en compte les cinq paramètres précédemment cités, et qui ait des propriétés de continuité et de dérivabilité qui soient les meilleures possibles (typiquement une fonction C^{∞}), de façon à pouvoir utiliser indifféremment n'importe quelle méthode d'optimisation. La fonction donnée par les équations 6.1 et 6.2 a alors été choisie, et les différents tests menés avec celle-ci nous ont convaincu qu'elle est très bien adaptée à notre problème. Cependant, sa forme mathématique rend assez complexe le calcul du maximum, du temps au maximum, ... Les paramètres du modèle ne sont malheureusement pas directement reliés aux caractéristiques de la courbe. Nous pensons qu'un modèle composé de 2 gaussiennes juxtaposées donnerait des résultats similaires, mais par manque de temps nous n'avons pas pu nous en assurer expérimentalement.

Pour simplifier les explications dans la suite de ce chapitre, nous utiliserons indifféremment les notations p_1, p_2, p_3, p_4 et p_5 pour exprimer les caractéristiques de la courbe (soit respectivement l'amplitude, le temps au maximum, la largeur à gauche, la largeur à droite et le niveau de référence comme on peut le voir sur la figure 6.7) et les paramètres effectifs du modèle décrit par les fonctions 6.1 et 6.2. Notons enfin que si les valeurs des paramètres p_2, p_3 et p_4 ne sont pas directement identifiables au temps au maximum, à la largeur à gauche et à la largeur à droite, on peut mesurer ces valeurs physiques sur la courbe sans aucune difficulté.

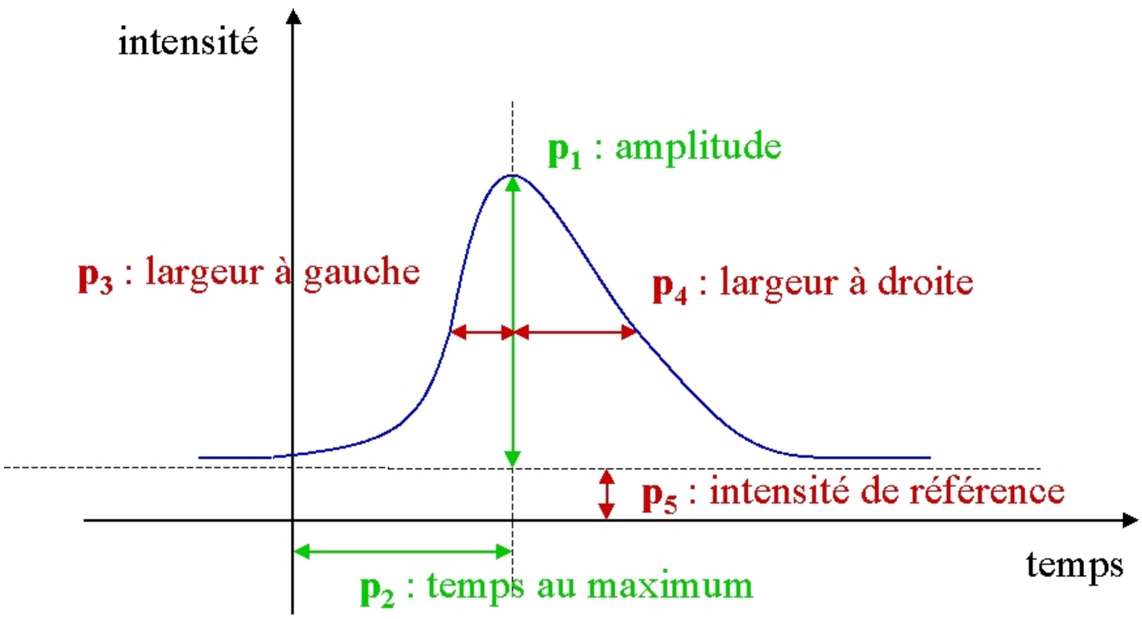


FIG. 6.7 – *Le modèle à 5 paramètres que nous avons choisi pour prendre en compte la variabilité des VITEL.*

6.2.3 Estimation de paramètres moyens

D'après l'observation, nous avons constaté que les VITEL ont des profils similaires et décalés dans le temps ; le calcul d'un modèle moyen ne tenant pas compte du paramètre temporel est alors possible. Notons que si ce modèle moyen est suffisamment représentatif du comportement de VITEL ou d'une catégorie de VITEL (en d'autres termes, on espère qu'il n'y a pas une trop grande dispersion des formes de profils), on a un apport quant à la connaissance des processus évolutifs en sclérose en plaques. Ceci est un enjeu de taille, car si des modèles d'évolution ont été proposés pour caractériser des tumeurs (Friedman et Reitich, 1999; Cruywagen et al., 1995; Chaplain et Sleeman, 1993), de tels travaux sont quasi inexistants dans le cadre de la sclérose en plaques (Welti et al., 2001; Gerig et al., 2000).

Le modèle moyen est obtenu en ajustant le modèle paramétrique (voir équation 6.1) sur un ensemble de VITEL sélectionnés manuellement. On ne va pas chercher à obtenir un temps moyen pour le modèle puisque les VITEL sont décalés dans le temps par nature ; par ailleurs, il n'est pas très intéressant d'estimer une amplitude moyenne absolue de VITEL, car même avec une correction en intensité entre les images, le contraste entre la lésion et la matière blanche dépend de l'acquisition (séquence, machine, fenétrage, etc.) et pas uniquement du processus évolutif. On va donc fixer les paramètres de temps et d'amplitude (respectivement p_2 et p_1) de notre modèle moyen à des valeurs arbitraires (respectivement un temps centré sur les acquisitions et une amplitude de 1).

Étant donné le nombre de degrés de liberté de notre modèle paramétrique, faire une moyenne des paramètres estimés sur notre jeu de profils pourrait donner des résultats très insatisfaisants. Voici la méthode que nous proposons pour obtenir un modèle moyen (voir figures 6.8, 6.9 et 6.10) :

- sélectionner un certain nombre de VITEL manuellement ;
- ajuster les paramètres du modèle sur chacun d'eux aux moindres carrés ;
- recaler et normaliser les profils : pour chaque VITEL, le temps au maximum p_2 et la valeur d'amplitude estimés sont respectivement des valeurs de référence pour le recalage temporel des profils et pour la normalisation de leur niveau d'intensité ;
- rejeter les profils aberrants : on calcule le temps de montée -nécesaire pour que le signal passe de $p_5 + 0.01p_1$ à sa valeur maximale ($p_5 + p_1$)- et on élimine les profils pour lesquels ce temps de montée est supérieur à 10 semaines ou inférieur à 1 semaine (ces valeurs ont été choisies empiriquement, les temps de montée étant généralement compris entre 3 et 6 semaines sur les jeux de données que nous avons étudiés) ; on élimine également les profils pour lesquels il manque une des phases ascendante ou descendante ; dans cette étape on suppose que les profils sont assez similaires, et on élimine ceux qui sont vraiment atypiques et/ou ne correspondent pas à notre définition des VITEL (typiquement lorsque l'opérateur a fait une erreur lors de la sélection manuelle) ;
- estimer les paramètres du modèle paramétrique sur l'ensemble des profils normalisés restants grâce à une minimisation aux moindres carrés.

Nous avons réalisé une expérience sur un jeu de données du Brigham & Women's hospital de

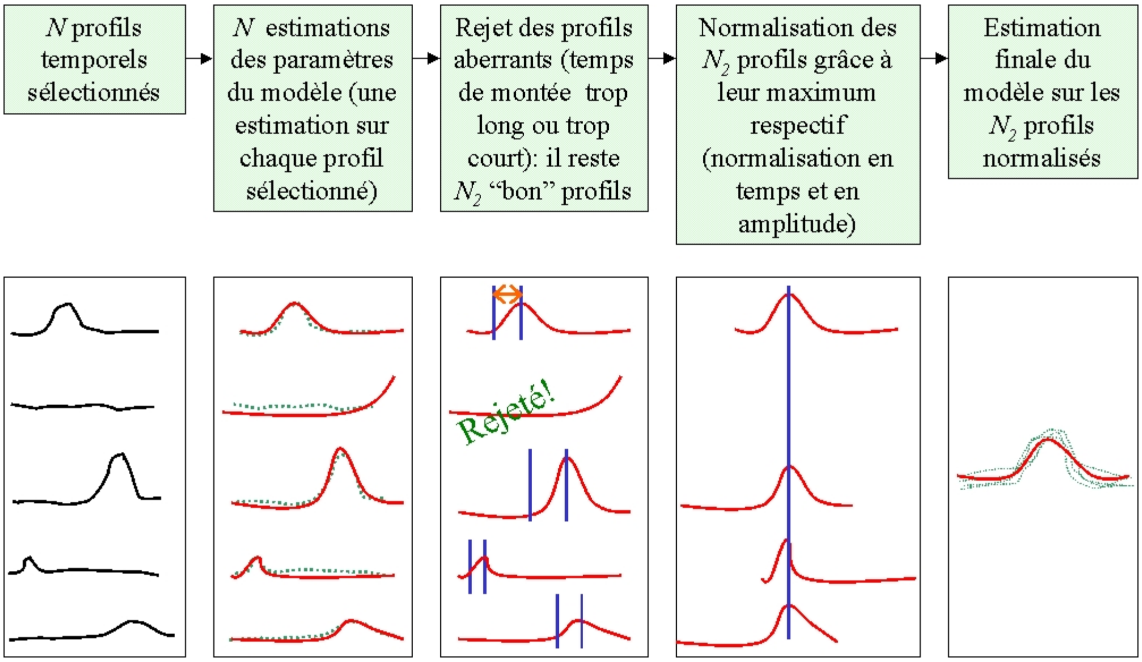


FIG. 6.8 – *Méthode proposée pour estimer des paramètres moyens sur un ensemble d'apprentissage de profils de VITEL extraits manuellement.*

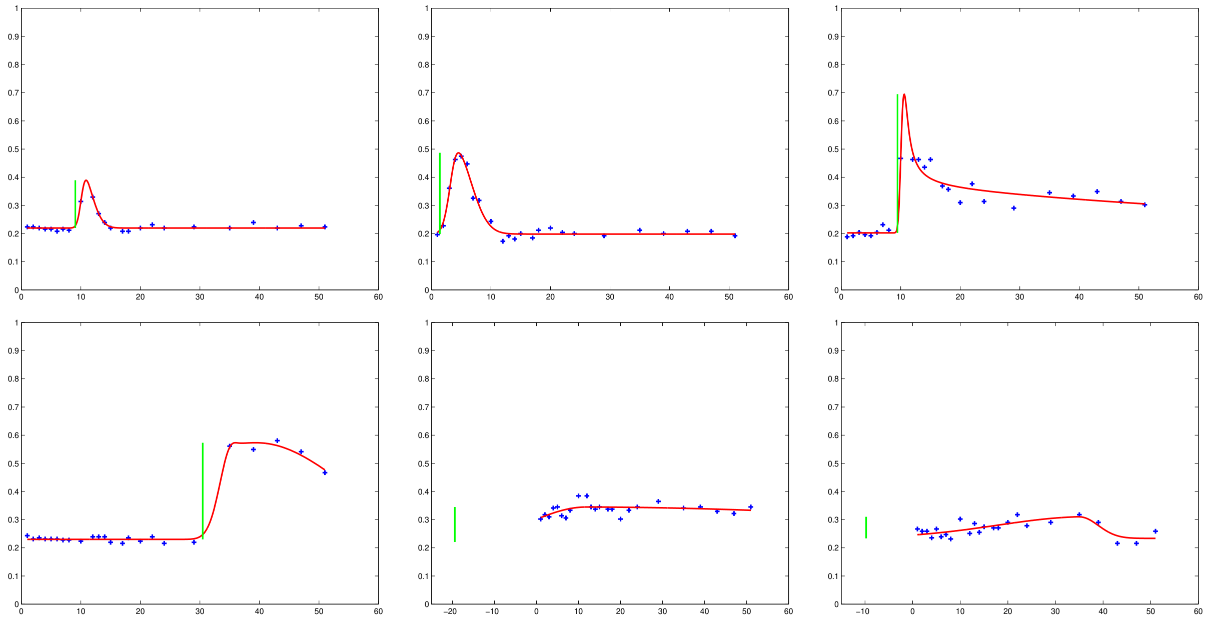


FIG. 6.9 – *On commence par ajuster le modèle sur chaque profil sélectionné. Pour éliminer les profils aberrants (typiquement obtenu par erreur lors de la sélection manuelle), on calcule le temps de montée comme étant le temps mis pour que le signal passe de $p_5 + 0.01p_1$ à sa valeur maximale ($p_5 + P_1$). Les profils pour lesquels ce temps de montée est supérieur à 10 semaines ou inférieur à 1 semaine sont considérés comme aberrants et ne seront pas utilisés pour estimer le modèle moyen.*

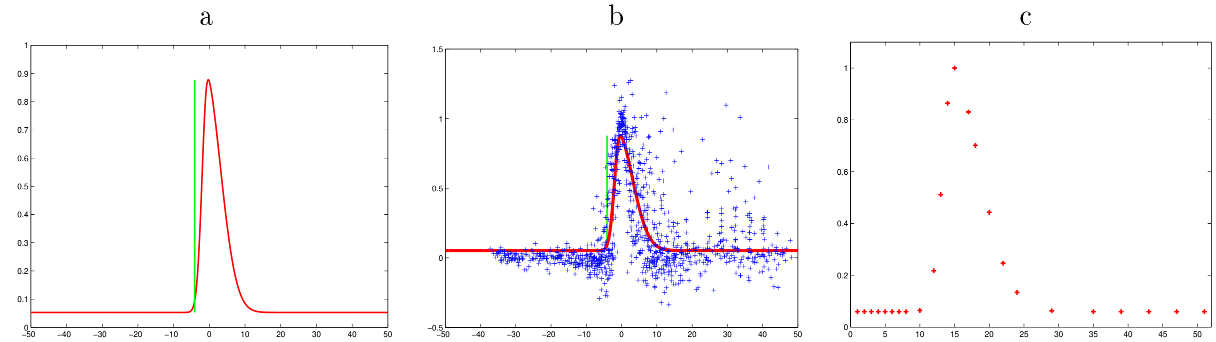


FIG. 6.10 – *Les profils non aberrants sont ensuite recalés en fonction de la position temporelle du maximum, puis normalisés en fonction de la valeur maximale de l'intensité. a) Le modèle moyen trouvé, p_1 et p_2 (l'amplitude et le temps au maximum) étant fixés lors de la normalisation, on estime alors les 3 autres paramètres :* $p_3 = 0{,}084$, $p_4 = 0.271$ *et* $p_5 = 0{,}051$*. b) Le même modèle, superposé à tous les profils non rejetés. c) toujours le même modèle, échantillonné sur les instants de la série, avec par exemple le maximum positionné sur la* 15^e *semaine.*

Boston (fourni par les professeurs Guttmann et Kikinis) composé de 24 IRM pondérées en T2 acquises sur un an. Ces images sont de taille $256 \times 256 \times 54$ et de résolution spatiale $0{,}9375 \times 0{,}9375 \times 3$ mm^2. Nous avons extrait manuellement 54 profils apparemment de VITEL, dont 43 ont été gardés après le premier ajustement. Finalement après recalage et normalisation (pour lesquels les paramètres p_1 et p_2 sont fixés), les paramètres estimés sur le nuage de points composés des 43 profils sont : $p_3 = 0{,}084$, $p_4 = 0.271$ et $p_5 = 0{,}051$.

Comme on peut le voir sur la figure 6.10-b, le modèle moyen trouvé exprime bien la variabilité des profils de VITEL. Seuls quelques points s'éloignent de la courbe moyenne dans la phase descendante. Pour vérifier cela quantitativement, nous avons mesuré le temps de montée moyen et son écart type pour nous assurer que la variabilité de cette mesure n'était pas excessive. Dans notre expérience, nous avons mesuré un temps moyen de montée de 4,6 semaines, avec un écart type de 2,5 semaines.

6.3 Ajustement du modèle sur les données : estimation des paramètres

Maintenant que l'on a choisi comment modéliser le processus temporel (soit avec un modèle paramétrique, soit avec un modèle moyen), il faut l'ajuster en chaque point de notre série d'images. Nous aurons alors des valeurs de paramètres en chaque voxel ; ces paramètres vont permettre de discréminer les VITEL des autres points. Nous avons deux choix de méthodes possibles à présent ; soit on ajuste l'amplitude du modèle moyen en tout point de la série à des instants fixés (modèle temporel discret) et le paramètre p_2 prend un ensemble fini de valeurs qui sont ces instants, soit on ajuste en tout point le modèle paramétrique incluant le temps (modèle temporel continu) et le paramètre p_2 doit être estimé.

6.3.1 Modélisation des IRM 3D et 3D + t

Rappelons ici (voir section 4.1 pour plus de détails) qu'il est possible de modéliser une IRM en fonction de l'image réelle (Prima, 2001), c'est-à-dire celle que l'on obtiendrait s'il n'y avait ni bruit ni biais. En termes mathématiques, étant donné un voxel i de coordonnées v_i dans l'IRM, son intensité y_i est considérée comme étant reliée à l'intensité réelle x_i suivant :

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

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, $x = (x_i)_{i=1...n}$. Nous considérons maintenant que le biais a été corrigé lors des prétraitements présentés au chapitre 4 (ou que les images sont faiblement biaisées spatialement, c'est-à-dire et que le biais original est négligeable) :

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

Rappelons enfin que 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 et gaussien, d'écart-type σ : $\varepsilon_i^{mes} = \varepsilon^{mes} \sim N(0,\sigma^2)$. Dans ce chapitre, nous nous appuyons sur ce modèle simplifié qui ne prend pas en compte le bruit biologique.

Si l'on considère maintenant une série d'IRM après prétraitements, en chaque voxel, on peut considérer que le bruit de mesure est gaussien, stationnaire dans le temps, et indépendant d'un instant à l'autre (les images étant acquises à des instants éloignés, le patient n'ayant pas la même position, ...).

6.3.2 Estimation de la largeur à droite et de la largeur à gauche

Le modèle choisi a cinq paramètres, et lorsque l'échantillonnage temporel est insuffisant (par rapport à l'évolution de l'intensité due à la pathologie), il devient difficile d'obtenir la solution attendue (voir figure 6.11) lors de l'ajustement du modèle. Pour éviter ce problème, il est possible de diminuer le nombre de degrés de liberté du modèle en fixant deux des cinq paramètres du modèle : la largeur gauche et la largeur droite ; en fait, on ne peut fixer ni l'amplitude qui va nous permettre dans un premier temps de discriminer les VITEL possibles des autres voxels, ni le temps que l'on cherche également à estimer, ni le niveau de référence qui ne pose pas vraiment de problème lors de l'optimisation. Les résultats obtenus sur le modèle moyen nous permettent de penser que ces contraintes supplémentaires ne sont pas excessives, et ne perturbent pas réellement l'analyse statistique.

Il est important de noter que si l'échantillonnage temporel était suffisamment fin, ce problème disparaitrait.

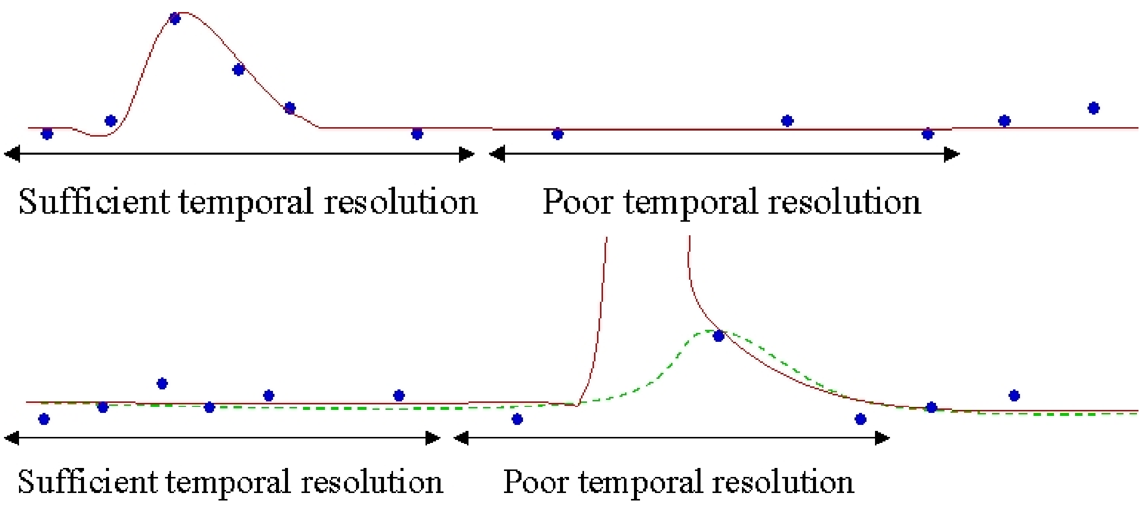
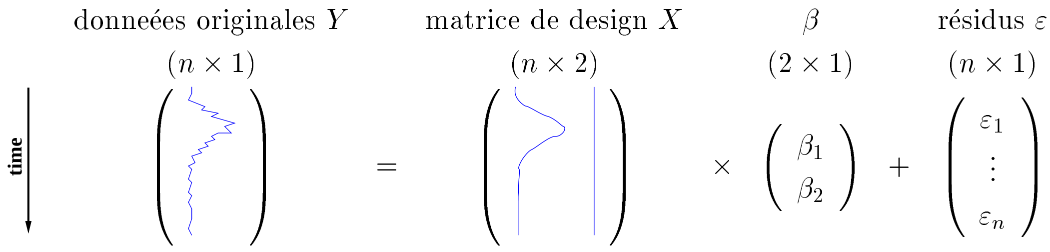


FIG. 6.11 – *En haut : lorsque l'échantillonnage est fin, la résolution temporelle est suffisante pour distinguer les différentes phases d'un VITEL, et l'ajustement du modèle à cinq paramètres fonctionne correctement. En bas : en revanche, si la résolution temporelle est trop faible, le VITEL a un profil qui ne permet pas d'ajuster correctement le modèle (ligne continue), c'est-à-dire obtenir une courbe lisse proche du modèle moyen (courbe en pointillés). De plus, dans ce cas, il est souvent impossible de distinguer un signal perturbé par un artefact d'un signal de VITEL.*

6.3.3 Modèle temporel discret : cas linéaire

Dans ce cas, on cherche à estimer l'amplitude du modèle moyen à un instant donné. Concrètement, on va exprimer le profil d'intensité observé Y en chaque point sous la forme d'une combinaison linéaire du modèle moyen centré sur un instant donné et d'une valeur constante (représentant une valeur de référence en intensité, par exemple la valeur d'intensité de la matière blanche ; il s'agit d'estimer les paramètres β de cette combinaison linéaire. Cette modélisation, $Y = X\beta + \varepsilon$, est connu sous le nom de modèle général linéaire (Frackowiak et al., 1997, pages 37-38 et 59-62), (Healy, 1986; Mould, 1989; Chatfield, 1983; Draper et Smith, 1981; Winer et al., 1991), et est schématiquement décrit par l'équation 6.3.



(6.3)

La première composante du vecteur β, β_1, exprime la contribution du modèle de VITEL en chaque point, tandis que la seconde composante, β_2, donne la valeur de l'intensité de référence en ce même voxel. Le modèle étant linéaire, ces paramètres sont calculés analytiquement (selon un critère aux moindres carrés). Les résidus ε sont supposés indépendants, stationnaires et gaussiens de moyenne nulle et de variance σ^2 (Frackowiak et al., 1997, page 60). Ces hypothèses sont importantes pour la suite du chapitre, car elles permettent de s'assurer que les valeurs statistiques utilisées suivent des lois connues (typiquement loi de Student). D'après la modélisation des IRM rappelée à la section 6.3.1, les résidus correspondent dans notre cas à un vecteur du bruit de mesure pris en un voxel aux différents instants d'acquisition : il est raisonable de le supposer gaussien, stationnaire temporellement et indépendant d'un instant à l'autre.

Ici, on a ajusté le modèle paramétrique vu à la section 6.2.2 en fixant les paramètres de largeur p_3 et p_4, ainsi que le paramètre temporel p_2. Dans le modèle général linéaire, les paramètres β_1 et β_2 correspondent respectivement au paramètre d'amplitude p_1 et au paramètre de niveau de référence p_5.

Si on désire analyser les évolutions temporelles tout au long de la série, on est amené à répéter cette étape d'ajustement à des instants fixés préalablement (on fixe le paramètre p_2 du modèle à des valeurs différentes) ; on se retrouve avec une méthode fondée sur un modèle temporel discret (on peut par exemple choisir de chercher les évolutions de la série semaine par semaine, ou plus simplement aux instants d'acquisition).

6.3.4 Modèle temporel continu : cas non linéaire

C'est le cas le plus intuitif, car on n'a pas besoin d'avoir d'*a priori* sur les instants où les lésions évoluent dans l'image : on a ici une méthode fondée sur un modèle temporel continu. Comme nous le verrons par la suite, les méthodes statistiques basées sur des paramètres dont la relation est non-linéaire (ou non linéarisable) sont plus complexes, et plus coûteuses en temps de calcul et en mémoire. En d'autres termes, si la méthodologie globale semble plus naturelle avec l'ajustement direct du modèle paramétrique (par opposition au modèle moyen) sur les données, elle est beaucoup plus difficile à mettre en œuvre dans la pratique.

En pratique nous avons utilisé la méthode de Powell (Press et al., 1997) avec un critère aux moindres carrés pour effectuer les ajustements rapidement. Pour les raisons présentées à la section 6.3.2, nous avons dû fixer les deux paramètres de largeur p_3 et p_4 avec les valeurs du modèle moyen. Nous obtenons en chaque point les valeurs des 3 paramètres non fixés que sont le temps au maximum (p_2), le niveau de référence (p_5) et l'amplitude du signal (p_1).

6.4 Analyse statistique

Dans les deux cas, l'analyse statistique va consister à utiliser les paramètres estimés en chaque point de l'image (que ce soit β_1 en utilisant le modèle moyen, ou directement les paramètres du modèle dans le cas non linéaire) pour détecter les VITEL parmis tous les voxels de la série d'images. Pour les deux méthodes, le calcul d'une carte normalisée de paramètre permet de choisir les candidats VITEL, c'est-à-dire ceux pour lesquels un ou plusieurs paramètres ont une valeur plus élevée que les autres. Ensuite, on cherche les groupes connexes de ces candidats (qu'on appellera les groupes supraseuils) qui ont une taille significative au sens statistique, c'est-à-dire une qui ont une probabilité d'apparaître dans du tissu sain très faible (typiquement moins de 1%). En d'autres termes, la mesure statistique que nous utilisons est la taille des groupes de voxels supraseuils : c'est par ce biais que nous prenons en compte la corrélation spatiale des lésions évolutives.

Dans les deux analyses décrites ci-dessous, l'hypothèse nulle est vérifiée lorsqu'aucun VITEL n'est présent dans la série d'images.

6.4.1 Modèle temporel discret : cas linéaire

Rappelons que dans ce cas, on a en chaque point deux valeurs estimées β_1 (amplitude, correspondant au paramètre p_1) et β_2 (niveau de référence, correspondant au paramètre p_5) ainsi qu'un résidu (vecteur ε). Nous sommes dans un cas où les paramètres estimés sont liés linéairement (équation 6.3). Rappelons aussi que l'analyse se fait à un instant fixé, en lequel on cherche les points de la série d'images dont le profil d'intensité est à son maximum ; pour obtenir un résultat sur la série complète, on réalisera donc plusieurs analyses statistiques indépendantes successives, puis on fusionnera les résultats à la fin.

6.4.1.1 Carte en t, seuillage et groupes supraseuils

La première étape pour trouver les voxels (ou groupe de voxels) consiste à calculer une valeur en t ((Frackowiak et al., 1997, pages 65-66) et (Sheskin, 1997)) en chaque point, résultant en une carte en t (voir un exemple d'une image de valeurs t à la figure 6.12-a) :

$$t = \frac{c^T \beta}{\sqrt{\sigma^2 c^T (X^T X)^{-1} c}} \tag{6.4}$$

où

- σ^2 est la variance du vecteur des résidus ε (équation 6.3) qui peut être estimée par :

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{\varepsilon^T \varepsilon}{J - r} \tag{6.5}$$

  où J est le nombre d'images de la série, et r est le rang de la matrice de design X (équation 6.3), c'est-à-dire le nombre de colonnes indépendantes de cette matrice, dans notre cas, le nombre de paramètres indépendants vaut 2 ($\beta = [\beta_1 \beta_2]^T$) ;
- c est le vecteur de contraste qui permet de choisir les variables d'intérêt ; dans notre cas, $c = [1\ 0]^T$ de façon à ce que nous comparions uniquement le paramètre β_1 par rapport à 0.

En fait, la valeur en t est une normalisation du paramètre amplitude β_1 par rapport à la variance résiduelle (voir équation 6.4), afin de prendre en compte la qualité de l'ajustement linéaire en chaque point. En effet, il est important de considérer avec confiance les points en lesquels l'ajustement est obtenu avec un résidu petit, pour lesquels la mesure de l'amplitude du modèle moyen β_1 a vraiment un sens, et ceux pour lesquels le résidu est grand, pour lesquels la valeur du paramètre β_1 est contestable.

Si l'on considère que les résidus ont une distribution normale, les valeurs en t ont une distribution en t, appelée aussi distribution de Student.

La deuxième étape consiste à trouver les zones significatives où la valeur en t est élevée. On passe d'une analyse ponctuelle à une analyse par région. Pour cela, la carte en t est seuillée à une valeur appropriée (chap. 5 de (Frackowiak et al., 1997)) notée Th, permettant d'avoir un bon compromis entre faux positifs (spécificité) et faux négatifs (sensibilité). Pour notre part, nous avons fixé les seuils manuellement de manière à avoir un bon compromis visuel, mais il serait possible de développer des méthodes de seuillage automatique adaptées à notre problème. L'image seuillée contient des ensembles connexes de voxels que nous appellerons groupes supraseuils (voir figure 6.12-b).

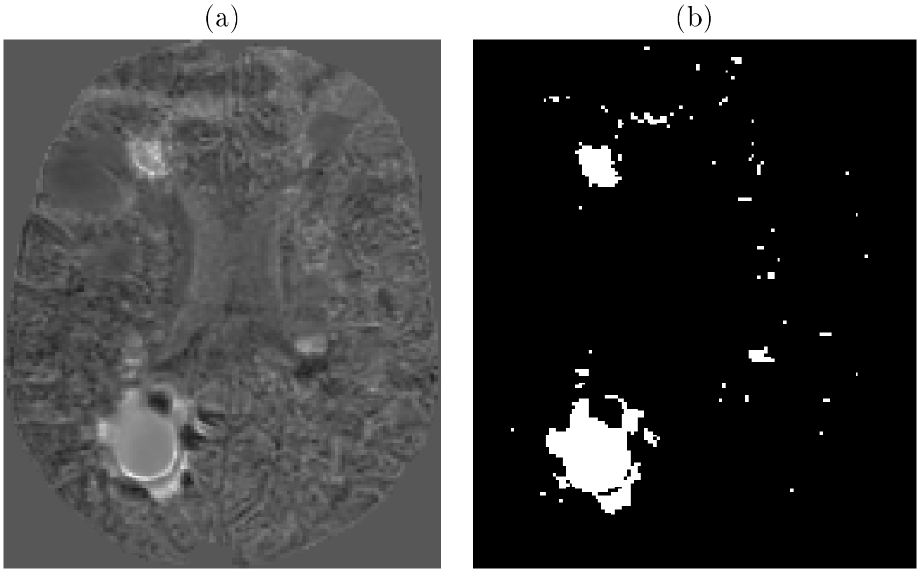


FIG. 6.12 – *Un exemple de carte en t sur une image 3D (seule la coupe axiale est présentée ici). (a) valeurs t. (b) Image des groupes supraseuils pour $t > 3{,}5$: le paramètre temporel p_2 est fixé à un instant discret (ici à la semaine 39 sur les 51 semaines de la série.*

6.4.1.2 Inférence statistique utilisant la théorie des champs aléatoires

Nous voulons maintenant faire un test statistique afin de trouver quels sont les groupes supraseuils qui sont significativement des groupes de VITEL. L'hypothèse nulle de ce test est vérifiée lorsque tous les groupes supraseuils sont dus au bruit dans les images (c'est-à-dire en l'absence de VITEL dans la série d'images).

Pour effectuer un tel test statistique, on a alors besoin de connaître la distribution des groupes supraseuils. On pourra alors choisir de ne garder que les groupes dont la taille est trés éloignée de la distribution des tailles de tous les groupes (typiquement on garde les groupes dont la taille à moins de 1% de chance d'être due à la dite distribution). La théorie des champs aléatoires ((Adler, 1985), chap. 5 de (Frackowiak et al., 1997) et (Worsley, 1994)) permet de calculer analytiquement une bonne approximation de la distribution de la taille des groupes supraseuils [1] (pour un seuil Th donné).

Notons que la théorie des champs aléatoires permet de calculer des probabilités corrigées (ou normalisées) par rapport au nombre de comparaisons independandantes qui sont faites. L'approche de Carlo Bonferroni pour les comparaisons multiples permet aussi de corriger les probabilités, mais est beaucoup plus conservatice (on diminue la sensibilité, c'est-à-dire qu'on augmente le nombre de faux négatifs) que l'approche utilisant la théorie des champs aléatoires.

L'inférence statistique qui repose sur un test statistique sur la taille des groupes supraseuils permet de trouver les VITEL en prenant en compte intrinséquement la corrélation spatiale et la corrélation temporelle des lésions évolutives dans la série d'images.

De manière à pouvoir appliquer la théorie des champs aléatoires telle qu'elle est décrite dans le chapitre 5 de (Frackowiak et al., 1997) et dans (Worsley, 1994), les hypothèses suivantes sur les images doivent être vérifiées (Frackowiak et al., 1997, pages 88 et 89) :

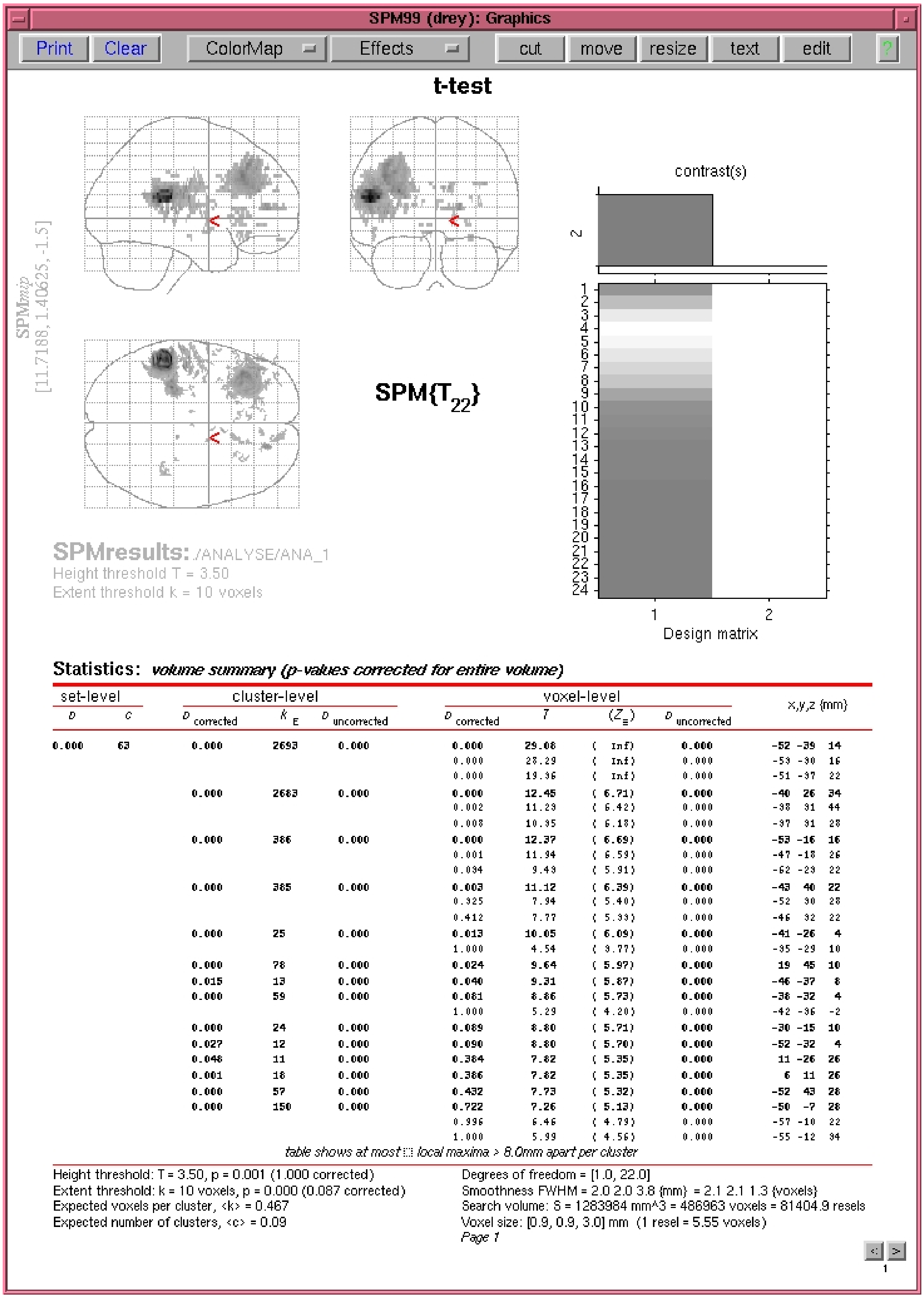
- les images doivent être homogènes [2] :
  - le bruit doit être stationnaire spatialement, c'est-à-dire qu'il doit avoir la même distribution dans toute l'image ;
  - la régularité [3] doit être la même dans toute l'image ; cette régularité est mesurée grâce à l'autocorrélation de l'image (Worsley et al., 1999) ;
- l'image doit avoir une bonne représentation discrète [4] : la théorie des champs aléatoire est issue du cas continu. Les images numériques doivent alors être suffisamment «lisses» pour que la théorie puisse toujours s'appliquer dans le cas discret.

Pour nos images, toutes ces hypothèses peuvent raisonnablement être admises : le bruit de mesure peut être considéré comme stationnaire et gaussien dans les IRM (voir section 6.3.1) ; nous avons vérifié que la régularité (mesurée par l'autocorrélation) est quasiment la même dans toute l'image ; enfin, les IRM anatomiques sont par nature (acquisition, reconstruction, résolution, ...)) assez lisses pour appliquer la théorie des champs aléatoires dans le cadre d'une analyse sur les groupes supraseuils (Stoeckel et al., 2001).

6.4.1.3 Utilisation de SPM

Le logiciel SPM (Ashburner et al., 1999) nous a semblé adapté à notre analyse linéaire : les algorithmes d'ajustement du modèle moyen (voir section 6.3.3) d'inférence statistique basée sur la carte en t (voir section 6.4.1) font partie de la distribution standard. La figure 6.13 montre la fenêtre principale de SPM capturée au cours de l'une de nos expériences.

1. Adler appelle les groupes supraseuils des *excursion sets*.
2. D'après la terminologie de Worsley.
3. *Smoothness* en anglais
4. *Good lattice representation* en anglais



set-level		cluster-level			voxel-level				x,y,z {mm}
p	c	p corrected	k_E	p uncorrected	p corrected	T	($Z_\equiv$)	p uncorrected	
0.000	63	0.000	2693	0.000	0.000	29.08	(Inf)	0.000	-52 -39 14
					0.000	28.29	(Inf)	0.000	-53 -30 16
					0.000	19.36	(Inf)	0.000	-51 -37 22
		0.000	2683	0.000	0.000	12.45	(6.71)	0.000	-40 26 34
					0.002	11.29	(6.42)	0.000	-38 31 44
					0.008	10.35	(6.18)	0.000	-37 31 28
		0.000	386	0.000	0.000	12.37	(6.69)	0.000	-53 -16 16
					0.001	11.94	(6.59)	0.000	-47 -18 26
					0.034	9.49	(5.91)	0.000	-62 -23 22
		0.000	385	0.000	0.003	11.12	(6.39)	0.000	-43 40 22
					0.325	7.94	(5.40)	0.000	-52 30 28
					0.412	7.77	(5.33)	0.000	-46 32 22
		0.000	25	0.000	0.013	10.05	(6.09)	0.000	-41 -26 4
					1.000	4.54	(3.77)	0.000	-35 -29 10
		0.000	78	0.000	0.024	9.64	(5.97)	0.000	19 45 10
		0.015	13	0.000	0.040	9.31	(5.87)	0.000	-46 -37 8
		0.000	59	0.000	0.081	8.86	(5.73)	0.000	-38 -32 4
					1.000	5.29	(4.20)	0.000	-42 -36 -2
		0.000	24	0.000	0.089	8.80	(5.71)	0.000	-30 -15 10
		0.027	12	0.000	0.090	8.80	(5.70)	0.000	-52 -32 4
		0.048	11	0.000	0.384	7.82	(5.35)	0.000	11 -26 26
		0.001	18	0.000	0.386	7.82	(5.35)	0.000	6 11 26
		0.000	57	0.000	0.432	7.73	(5.32)	0.000	-52 43 28
		0.000	150	0.000	0.722	7.26	(5.13)	0.000	-50 -7 28
					0.996	6.46	(4.79)	0.000	-57 -10 22
					1.000	5.99	(4.56)	0.000	-55 -12 34

FIG. 6.13 – *Fenêtre principale de SPM (Ashburner et al., 1999) capturée au cours de l'une de nos expériences.*

6.4.2 Modèle temporel continu : cas non linéaire

Rappelons dans ce cas, qu'on a en chaque point 3 valeurs estimées p_1, p_2, et p_5 (en théorie, si les données le permettent, on peut aussi avoir une bonne estimation des paramètres p_3 et p_4 en chaque voxel), ainsi qu'un résidu. Nous sommes dans un cas où les paramètres estimés ne sont pas liés linéairement, et où il est impossible de linéariser leur relation (voir équations 6.1 et 6.2). Rappelons que dans ce cas, le modèle temporel continu nous permet d'estimer le temps au maximum p_2 de tous les VITEL dans la série d'images en une seule analyse statistique ; le paramètre temporel permet d'ajuster le modèle en tenant compte de l'instant sur lequel l'évolution est centrée.

6.4.2.1 Cartes de paramètres, seuillage et groupes supraseuils

On a donc 3 cartes de paramètres (ou 5 si les données le permettent) avec notre modèle non linéaire. Le plus logique serait de rechercher les VITEL à partir d'une analyse simultanée sur l'ensemble des paramètres, mais nous nous sommes limités pour l'instant à l'analyse du seul paramètre d'amplitude (p_1), comme pour le cas linéaire décrit à la section 6.4.1, paramètre dont la valeur est nettement plus grande pour les VITEL que pour les autres voxels.

De la même manière que dans le cas linéaire, on va fixer un seuil Th approprié en fonction du compromis entre sensibilité et spécificité (nous avons fixé ce seuil manuellement dans nos différentes études). Au cours de l'inférence statistique, de façon à prendre l'aspect spatial des lésions en compte, on ne va s'intéresser aux groupes de points ayant des valeurs particulières (on cherche également à faire une analyse par région, et pas seulement une analyse ponctuelle) : ces groupes de points candidats à être des VITEL sont appelés groupes supraseuils. Notons que fort heureusement, si la valeur du seuil influence l'équilibre entre les faux positifs et les faux négatifs, il ne perturbe en aucun cas la validité de l'inférence statistique qui va suivre et qui sera alors valide à un seuil donné.

La figure 6.14 montre un exemple de la carte du paramètre d'amplitude et sa version seuillée. Sur l'image des groupes supraseuils, nous avons codé le paramètre de temps p_2 (qui donne l'instant où l'amplitude du VITEL est maximale) sur les niveaux de gris de l'image.

6.4.2.2 Distribution des probabilités de la taille des groupes

Nous avons basé notre analyse statistique sur la taille des groupes supraseuils. L'hypothèse nulle est vérifiée lorsqu'il n'y a pas de VITEL dans la série d'images. En d'autres termes, la distribution nulle est la distribution des tailles de groupe supraseuils qui existe naturellement lorsqu'il n'y a pas d'évolution pathologique dans les images. Connaissant la distribution nulle, nous considérons les groupes supraseuils comme significatifs à partir du moment où leur probabilité d'apparition sous l'hypothèse nulle est plus petite qu'une valeur critique α. Dans ce cas, on veut connaître la probabilité, sous l'hypothèse nulle, d'obtenir un groupe supraseuil d'une certaine taille.

Si dans le cas linéaire (voir section 6.4.1) il était possible d'appliquer la théorie des champs aléatoires pour calculer une approximation de la distribution de la taille des groupes supraseuils analytiquement, la relation non-linéaire de nos paramètres dans le cas présent ne nous permet plus

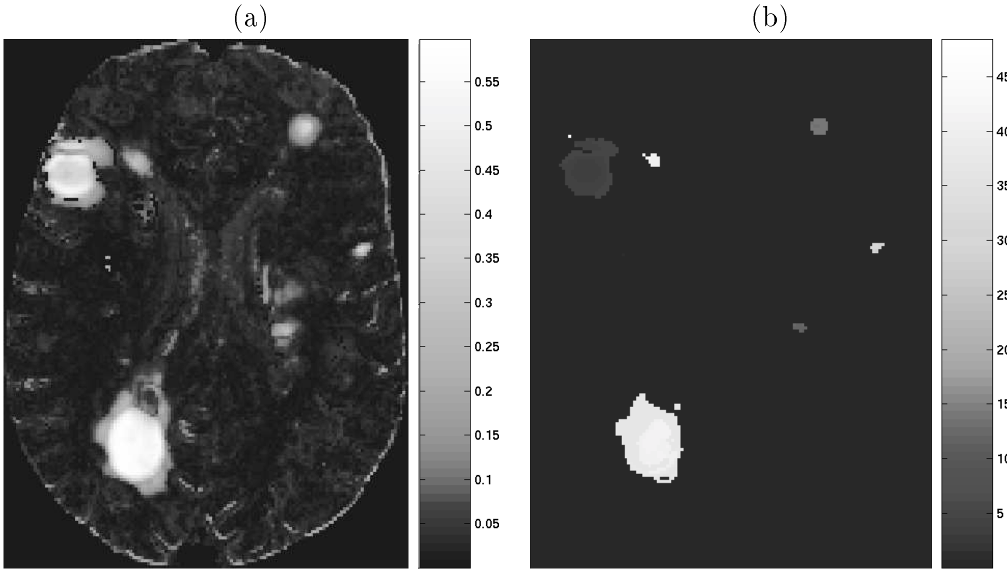


FIG. 6.14 – *Un exemple de carte de paramètre sur une image 3D (seule la coupe axiale est présentée ici). (a) Image de p_1. (b) Image des groupes supraseuils : le paramètre temporel p_2 est représenté par le niveau de gris dans l'image.*

l'utilisation d'une telle théorie. Du coup, nous devons estimer autrement la distribution de la taille des groupes supraseuils : aucune méthode analytique n'étant connue, nous proposons d'utiliser les permutations. L'idée des permutations consiste à mélanger l'ordre des mesures le long d'un profil de façon à briser la cohérence du signal temporel, et de se retrouver ainsi sous l'hypothèse nulle.

L'esimtation de la distribution de taille des groupes supraseuils se fait selon les étapes suivantes (Bullmore et al., 1999) :

- modifier l'ordre des images de la série aléatoirement, de manière à attribuer à chaque image un nouvel instant ; la structure spatiale de chaque image est préservée lors de cette opération (Rabe-Hesketh et al., 1997) ;
- ajuster le modèle paramétrique sur cette série permutée, puis appliquer le seuil Th pour extraire les groupes supraseuils ;
- mesurer la taille des groupes supraseuils ;
- répéter les trois étapes précédentes un certain nombre de fois, noté q, et prendre en compte les tailles de groupes supraseuils mesurées dans un histogramme comptabilisant le nombre de groupes obtenus pour chaque taille (voir figure 6.15).

En théorie, q est le nombre de toutes les permutations possibles, et vaut $n!$ sur notre jeu de n images : par exemple si $n = 10$ (taille mimimale d'un jeu d'images pour ce genre d'analyse statistique), $q = 3\ 628\ 800$. En pratique, q est déterminé de telle sorte que le processus itératif soit exécutable en un temps raisonnable, tout en fournissant une bonne approximation de la distribution recherchée. Dans notre cas, nous utilisons tous les groupes supraseuils (et pas seulement le plus grand pour chaque permutation) pour estimer la densité de probabilité, c'est-à-dire plusieurs centaines (le nombre est variable selon les images, et selon le seuil Th choisi) pour chaque permutation. Ainsi, on peut considérer qu'à partir de $q \geq 10$ le nombre de permutation est suffisant pour obtenir une densité de probabilité qui permette de distinguer des valeurs inférieures à 1% (Bullmore et al., 2001; Bullmore et al., 1999).

La seule hypothèse nécessaire pour que les permutations donnent des résultats exacts est l'échangeabilité des images (Lehman, 1986). Les images de la série sont échangeables si on peut les considérer comme étant des observations indépendantes dont le bruit a la même distribution (Good, 1993, page 18). On peut raisonnablement supposer que cette hypothèse est vérifiée : le temps entre deux acquisitions est suffisamment important pour qu'il n'y ait pas de corrélation temporelle du bruit entre elles ; d'autre part, on peut supposer que le bruit conserve la même distribution au cours du temps, car les images sont généralement acquises sur la même machine, avec le même protocole.

Un exemple de résultats de permutations est donné sur la figure 6.15. Avec cet histogramme, on peut calculer par intégration la taille en voxels à partir de laquelle les groupes doivent être considérés comme significatifs.

densité de probabilité vs. taille des groupes supraseuils	probabilité cumulée vs. taille des groupes supraseuils	1% et 5% de la probabilité cumulée

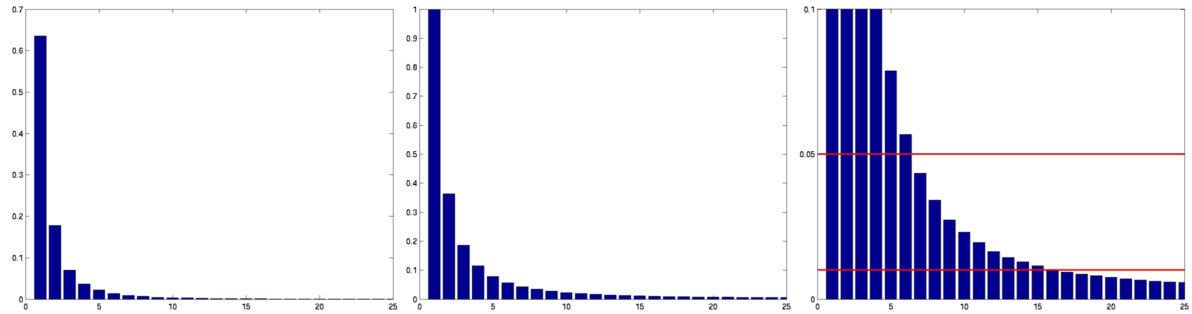


Fig. 6.15 – *Un exemple de résultat obtenu après permutation pour l'estimation de la distribution de la taille des groupes supraseuils. On peut calculer par intégration la taille en voxels à partir de laquelle les groupes peuvent être considérés comme significatifs.*

Faisons une dernière remarque au sujet des tests de permutation : la taille des groupes supraseuils a été notre critère de décision statistique ; on aurait pu choisir une autre mesure qui prenne en compte à la fois la taille des groupes et la valeur moyenne d'un paramètre (ou de plusieurs).

6.5 Détection et quantification

La détection des points est donc un peu différente dans les deux analyses. Pour le cas linéaire, on a autant de segmentation de l'image que de tests statistiques effectués (par exemple un par instant d'acquisition). Pour le cas non linéaire, on a directement une segmentation de toutes les évolutions temporelles dans la série d'images.

Pour ce qui est de la quantification, dans les deux cas, il est possible d'estimer le volume total des zones qui évoluent à cause d'un processus évolutif au cours du temps en comptabilisant le nombre de voxels de nos segmentations. Dans les deux cas, on peut également connaître les dates auxquelles ont lieu les évolutions pathologiques : dans le cas du modèle temporel discret, les instants d'analyse sont fixés *a priori*, et dans le cas du modèle temporel continu, l'instant où le modèle atteint son maximum est estimé en chaque voxel.

Par ailleurs, la deuxième analyse fournit d'autres informations de quantification avec les valeurs des trois autres paramètres estimés : largeur à gauche, largeur à droite, niveau de référence. Ces informations donnent des indications quant à la forme locale de l'évolution temporelle.

Quatrième partie

Résultats et perspectives

Introduction de la quatrième partie

La dernière partie de cet ouvrage s'articule autour de trois grands axes. Tout d'abord, le chapitre 7 vise à montrer la faisabilité des méthodes sur un petit ensemble d'images - sans vérification médicale. Il comprend la présentation des résultats avec la méthode fondée sur l'analyse de champ de vecteurs, ainsi qu'avec les deux méthodes fondées sur l'analyse des évolutions temporelles de l'intensité.

Le chapitre 8 s'intitule «vers une étude clinique» : nos collaborations avec des médecins nous ont permis de commencer un travail de validation clinique sur la méthode basée sur les champs de vecteurs. Nous présentons ici une comparaison entre les détections automatiques et la segmentation manuelle des médecins.

Enfin, le dernier chapitre de notre ouvrage s'ouvre par la synthèse du manuscrit, se poursuit par le rappel de nos principales contributions, et se termine par des perspectives immédiates, ainsi que des perspectives à plus long termes, ouvrant sur des thèmes de recherche que nous estimons important de développer en profondeur.

Chapitre 7

Etude expérimentale des algorithmes

Ce chapitre expose un ensemble de résultats expérimentaux sur plusieurs séries d'images de patients différents. Il est important de s'assurer de la faisabilité de nos méthodes avant d'en garantir la validité d'un point de vue clinique. Nous présentons ici des résultats obtenus avec les différents algorithmes proposés : détection et analyse par champ de vecteurs, ainsi qu'avec les deux méthodes statistiques utilisant les variations temporelles d'intensité. Nous comparons ensuite qualitativement tous ces résultats.

7.1 Introduction

Nous avons expérimenté nos algorithmes et méthodes sur plusieurs jeux d'images complets. Nous avons préféré travailler avec des séries d'IRM pondérées en T2 ou en densité de protons [1], car c'est sur ces acquisitions que l'on voit les lésions dans leur totalité, et par conséquent que l'on apprécie le mieux les variations temporelles des plaques (voir section 2.2.2).

Nous avons aussi exploité des données ayant une bonne résolution spatiale, non seulement dans les plans de coupe, mais aussi dans la direction orthogonale (c'est-à-dire l'épaisseur des coupes). Ceci est important pour plusieurs raisons :

- la taille limite des lésions que l'on peut voir clairement dans l'image diminue avec la résolution spatiale (si on voit une plaque sur plusieurs voxels voisins, on est généralement plus sûr qu'il s'agit bien d'un signal pathologique) ;
- les effets de volume partiel (Gonzalez Ballester et al., 2000) sont moins gênants avec des voxels de petit volume ;
- si les images ont des résolutions similaires dans le plan de coupe et dans sa direction orthogonale, on obtient des images pratiquement isotropes : ceci évite d'avoir des directions privilégiées de traitement en 3D.

Enfin, la résolution temporelle est un critère important de qualité pour une série d'images à exploiter. Les processus évolutifs dans la sclérose en plaques sont soudains : les poussées surviennent généralement en quelques jours, voire en quelques semaines. On a un problème d'échantillonnage classique. Les instants d'acquisition doivent être choisis de telle sorte que l'on puisse avoir une idée du processus continu original de l'évolution lésionnelle. Si ce n'est pas le cas, les méthodes de détection et de quantification des évolutions vont généralement être défaillantes : dans le cas du suivi du mouvement des points, si une lésion apparaît ou disparaît brutalement d'une image à une autre, il n'est pas possible de suivre les déplacements apparents des voxels qui la contiennent ; pour les méthodes reposant sur les courbes d'intensité temporelle, il est pratiquement impossible de différencier les artefacts de l'acquisition ou les imprécisions des prétraitements des processus évolutifs dus à la maladie. Il nous a semblé, à partir des cas que nous avons vus et des discussions avec nos différents partenaires médicaux, que suivant les stades de la maladie, des acquisitions espacées d'une semaine à un mois permettent de suivre la plupart des évolutions.

Nous présentons dans ce chapitre des résultats obtenus sur 4 jeux de données de qualité inégale, mais toujours suffisante pour atteindre notre objectif principal qui est de montrer la faisabilité de nos algorithmes.

Les outils de visualisation utilisés pour présenter les résultats sont YAV++ (Delingette et al., 2001), logiciel développé au sein du projet Epidaure, et matlab [2].

1. Les acquisitions FLAIR également, mais leur résolution spatiale est généralement beaucoup moins fine que les images T2 et densité de protons.
2. Matlab. The Language of Technical Computing. http://www.matworks.com

7.2 Données expérimentales

Les numéros des semaines qui sont indiqués dans la suite n'ont pas de lien avec le commencement de la pathologie, ou avec la date de diagnostic. Elles sont relatives soit à la date d'acquisition dans une année civile (données du projet européen BIOMORPH présentées à la section 7.2.1), soit à la date de la première acquisition de la séquence (données du Brigham & Womens' hospital présentées à la section 7.2.2).

7.2.1 Projet européen Biomorph

7.2.1.1 Présentation

BIOMORPH[1] (Development and Validation of Techniques for Brain Morphometry) était un projet de la communauté européenne (EU BIOMED 2 project) pour le développement de méthodes visant à mesurer la taille et la forme de structures biologiques (morphométrie). Il s'est étendu de mai 1996 jusqu'à juillet 1999. Deux sujets médicaux ont été au cœur du projet :

- l'étude de la dissymétrie du cerveau dans le cadre de la schizophrénie ;
- l'étude de l'évolution temporelle des lésions de sclérose en plaques.

Dans le cadre de la sclérose en plaques, plusieurs séries d'IRM ont été acquises pour servir de base de travail aux différents partenaires européens (10 patients). Nous avons utilisé les données de trois patients pour tester nos différents algorithmes.

7.2.1.2 Description des données

Nous avons utilisé les séries pondérées en T2 de trois patients. La résolution spatiale des IRM est de $0{,}898438 \times 0{,}898438 \times 5{,}5$ mm^3, ce qui rend difficile la détection et la quantification fine des plaques, étant donnée l'épaisseur de coupe (voir la figure 7.1).

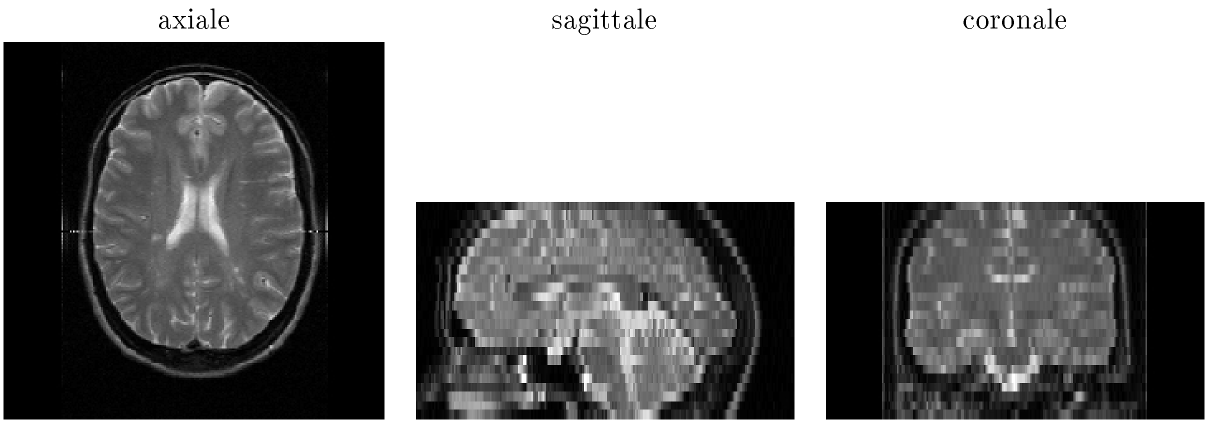


FIG. 7.1 – *Une IRM pondérée en T2 (reconstruite en 3D) du projet Biomorph.*

1. http://www.ia.unc.edu/public/styner/biomorph/biomorph.html

La table 7.1 indique les dates d'acquisition pour nos trois séries de données (en indiquant le numéro de la semaine.

patient 1	24	28	32	36	41	45	49	55	58	62	67	80	106		132	183
patient 2	24	28	32	36	41	45	49	55	58	62	67	80	106	110	132	
patient 3	24	28	32	36	41	45	49	55	58	62	67	80	106	110		

TAB. 7.1 – *Instants d'acquisition, en semaine, des trois séries d'IRM pondérées en T2 issues du projet européen Biomorph.*

On peut voir une coupe centrale de toutes les images de ces séries d'images (avant et après prétraitements) de la figure 4.9 à la figure 4.17. Notons ici qu'après le prétraitement des images, nous nous sommes aperçu que les images acquises à la semaine 106 présentait toutes une taille de voxel erronée, que nous n'avons pas chercher à corriger manuellement (notamment pour éviter d'introduire des erreurs supplémentaires). Pour les trois séries, nous avons en fait supprimé cet instant.

Dans la suite du manuscrit, nous nommerons $BP1$ la série du premier patient, $BP2$ la deuxième série, et enfin $BP3$ la troisième série.

7.2.2 Données du Brigham & Womens' hospital

Les docteurs Charles Guttmann et Ron Kikinis ont fourni au projet Epidaure un jeu de données très complet, du Brigham & Womens' hospital de Boston, d'un patient atteint de sclérose en plaques. Il est composé de deux séries, une série d'IRM pondérées en T2, et l'autre série en densité de protons.

La résolution spatiale des IRM est de 0,9375 × 0,9375 × 3,0 mm^3, ce qui commence à être tout à fait acceptable pour notre étude (voir la figure 7.2).

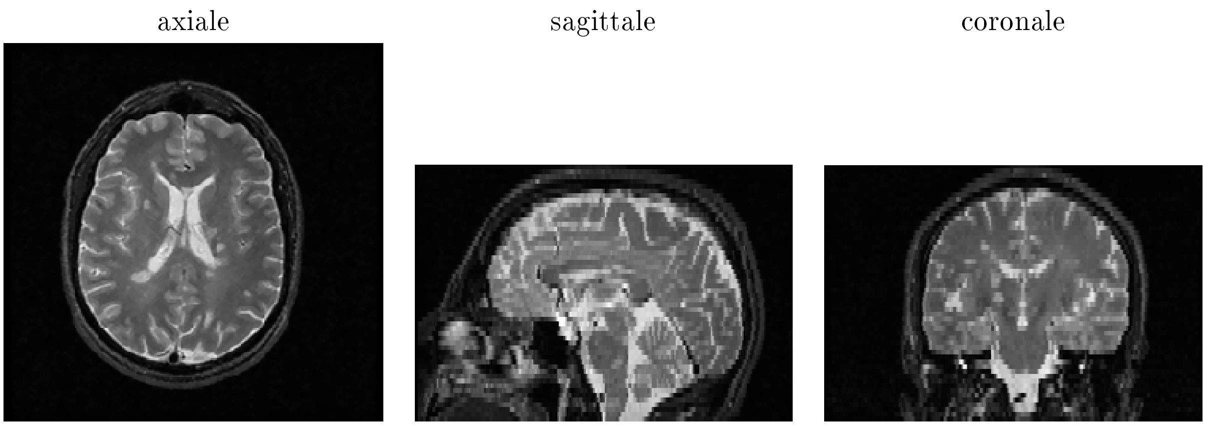


FIG. 7.2 – *Une IRM pondérée en T2 (reconstruite en 3D) du Brigham & Womens' hospital de Boston.*

La table 7.2 indique les dates d'acquisition pour cette série de données (en indiquant le numéro de la semaine).

patient 1	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	13	14
	15	17	18	20	22	24	29	35	39	43	47	51

TAB. 7.2 – *Instants d'acquisition, en semaine, de la série d'IRM pondérées en T2 issue du Brigham & Womens' hospital de Boston.*

On peut voir une coupe centrale de toutes les images de cette série d'images (avant et après prétraitements) de la figure 4.6 à la figure 4.8.

Dans la suite du manuscrit, nous nommerons *BW* cette série.

7.3 Avec une analyse par champs de vecteurs

7.3.1 Choix des algorithmes et paramètres

7.3.1.1 Calcul du champ de vecteurs

Historiquement, nous avons utilisé l'algorithme des démons mis en œuvre par Jean-Philippe Thirion (Thirion, 1998), et utilisé dans le cadre de la détection des lésions évolutives de sclérose en plaques par Jean-Philippe Thirion et Guillaume Calmon (Thirion et Calmon, 1999).

Ces travaux ont ensuite été généralisés par Pascal Cachier qui a développé des outils de recalage non-rigide reposant sur les mêmes principes. Ces outils sont plus générique, et les travaux menés sur la régularisation des résultats les rendent plus facilement adaptatifs au problème de recalage considéré, mais aussi aux images à recaler (taille, résolution, ...).

Pour nos expériences nous avons donc utilisé les deux algorithmes pour calculer le champ des déplacements apparents.

- Les résultats les plus récents ont été obtenus avec l'algorithme de recalage non-rigide de Pascal Cachier (Cachier, 2002). Les paramètres choisis sont les suivants : critère L2 (direction de recherche d'appariement), lissage gaussien de la transformation avec $\sigma = 2{,}0$, et nous avons pris tous les autres paramètres fixés par défaut qui sont le plus génériques possible (Cachier, 2002).
- L'algorithme des démons de Jean-Philippe Thirion (Thirion, 1998), avec quatre itérations au niveau de plus haute résolution, et un facteur 4 du nombre d'itération entre chaque niveau multirésolution. Nous avons généralement utilisé un lissage gaussien de $\sigma = 1{,}0$.

Pour notre application, quel que soit le programme choisi, nous avons utilisé quatre niveaux multirésolution sur les images IRM (généralement entre 25 et 60 coupes de 256×256 voxels).

Les deux méthodes donnent des résultats similaires, et très satisfaisants.

7.3.1.2 Utilisation d'un algorithme de recalage non rigide symétrique

La section 5.6.2 exposait les problèmes que l'on peut avoir dans l'analyse des champs de vecteurs calculés à partir des méthodes généralement utilisées. Nous avons proposé et développé un algorithme (voir annexe D) qui prend en compte le plus possible les deux images à recaler de façon symétrique (Cachier, 2002; Cachier et Rey, 2000).

On peut voir sur la figure 7.3 que l'utilisation d'un tel algorithme plutôt qu'un programme de recalage non-rigide standard permet de considérer de manière symétrique les zones croissantes et décroissantes. Ainsi, avec un algorithme standard, les valeurs du jacobien du champ direct (de l'image I vers l'images J) ne sont pas inverses des valeurs du jacobien du champ réciproque (de l'image J vers l'images I) ; de la même manière, les valeurs du logarithme du jacobien devrait être opposées et ne le sont pas. Cet effet est principalement pénalisant pour les lésions en expansion, et est d'autant plus marqué que la lésion subit une forte variation, qu'elle est assez petite au départ, et que la régularisation est forte.

Pour notre application, ceci nous oblige à calculer les deux champs, et à ne considérer que les parties décroissantes à partir du jacobien, le problème étant moins perturbant dans les régions décroissantes, puis à combiner les segmentations obtenues dans un seul résultat (Rey et al., 2002; Rey et al., 1999b; Rey et al., 1998). L'utilisation de notre algorithme de recalage symétrique nous permet d'éviter cette opération en ne calculant qu'un seul champ de vecteurs tenant compte des déplacements de l'image de I vers J et de J vers I.

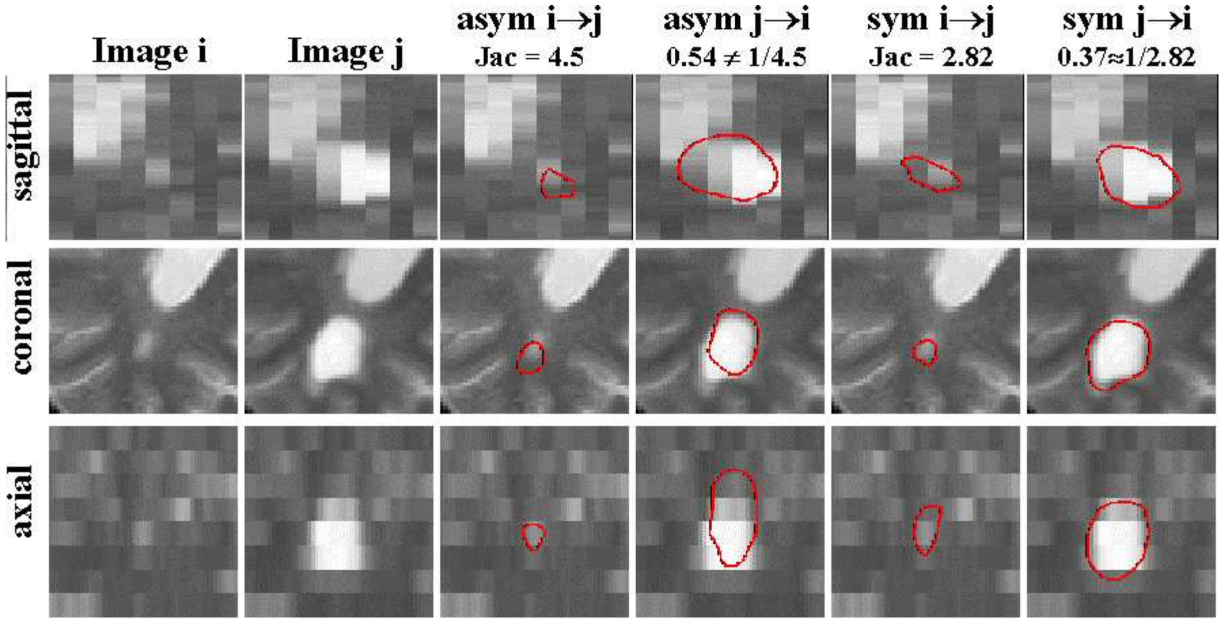


FIG. 7.3 – *Deux images IRM auxquelles on a appliqué la méthode par champ de vecteurs présentée à la section 5.6.2 et à l'annexe D. Dans certains cas, il y a des problèmes de symétrie lors du calcul du champ : le jacobien du champ calculé entre I et J devrait avoir des valeurs inverses du jacobien entre J et I. Il est possible d'utiliser un algorithme de recalage non rigide standard en effectuant deux calculs, direct et réciproque, entre les deux images, et en ne s'intéressant qu'aux valeurs décroissantes (Rey et al., 2002; Rey et al., 1999b; Rey et al., 1998). On peut aussi utiliser un algorithme de recalage non rigide symétrique qui permet de prendre en compte les zones croissantes et décroissantes de manière identique à partir des valeurs du jacobien.*

Notons que le calcul d'un champ symétrique ou de deux champs de vecteurs direct et réciproque se fait dans des temps comparables. Si le gain de temps n'est pas un argument en la faveur du recalage non rigide symétrique, la simplification de la méthodologie dans son ensemble en est clairement un.

7.3.1.3 Calcul du jacobien

Pour le calcul du jacobien, nous avons indifféremment utilisé l'une ou l'autre des méthodes de calcul proposées à la section 5.3.5.1. Pour la méthode utilisant la dérivation directe du champ de vecteurs, nous avons choisi de prendre $\sigma = 1{,}0$. Pour la méthode calculant la transformation affine la plus proche du champ de vecteurs localement, nous avons pris un 6-voisinage qui donne des résultats très proches dans un temps de calcul moindre, et avec très peu de ressources mémoire (seuls des vecteurs de 7 voxels sont nécessaires simultanément).

Notons que nous pouvons présenter les résultats du jacobien directement, ou après le calcul de son logarithme qui indique une valeur symétrique par rapport à 0 (une même variation de volume apparaît avec la même valeur absolue, négative pour une décroissance, positive pour une expansion).

La figure 7.4 montre que les deux méthodes de calcul donnent des résultats quasi identiques.

7.3.1.4 Seuillage du jacobien

Rappelons que la valeur du jacobien est directement reliée à la variation de volume locale des points de l'image. Le choix du seuil sur cet opérateur dépend donc de la «quantité» d'évolution que l'on veut détecter. Nous proposons de régler ce seuil en fonction du problème que l'on cherche à résoudre, en terme clinique. Bien entendu, il n'y a pas de solution miracle, et si l'on veut détecter les évolutions très fines, on va forcément augmenter le nombre de faux positifs obtenus.

Notons que s'il est possible de détecter entre deux images tous les voxels sujets à une variation de volume supérieure à une valeur donnée, la segmentation précise des régions évolutives ne peut pas être obtenue avec un seuil identique sur toute l'image (voir figures 7.5 à 7.7). Il est très important de bien comprendre que le calcul du champ de vecteurs a un impact direct sur les valeurs de jacobien qui servent à la détection. Pour le recalage entre IRM, une régularisation avec un sigma de 2 permet d'obtenir un champ de vecteurs très lisse, mais sans perdre trop de détail dans les déplacements apparents (voir figures 7.5 à 7.7). Un lissage moins fort entraîne un résultat moins lisse (plus bruité), et un résultat trop lissé fait perdre de la précision dans les mesures (entraîne un flou).

Rappelons que la méthode de seuillage est un peu différente si l'on utilise un algorithme de recalage non rigide symétrique ou non. Dans le premier cas, on peut seuiller directement la valeur absolue du logarithme du jacobien, tandis que dans le deuxième cas, on ne seuillera que les parties décroissantes (jacobien inférieur à 1, et logarithme du jacobien inférieur à 0) pour garantir un résultat équivalent.

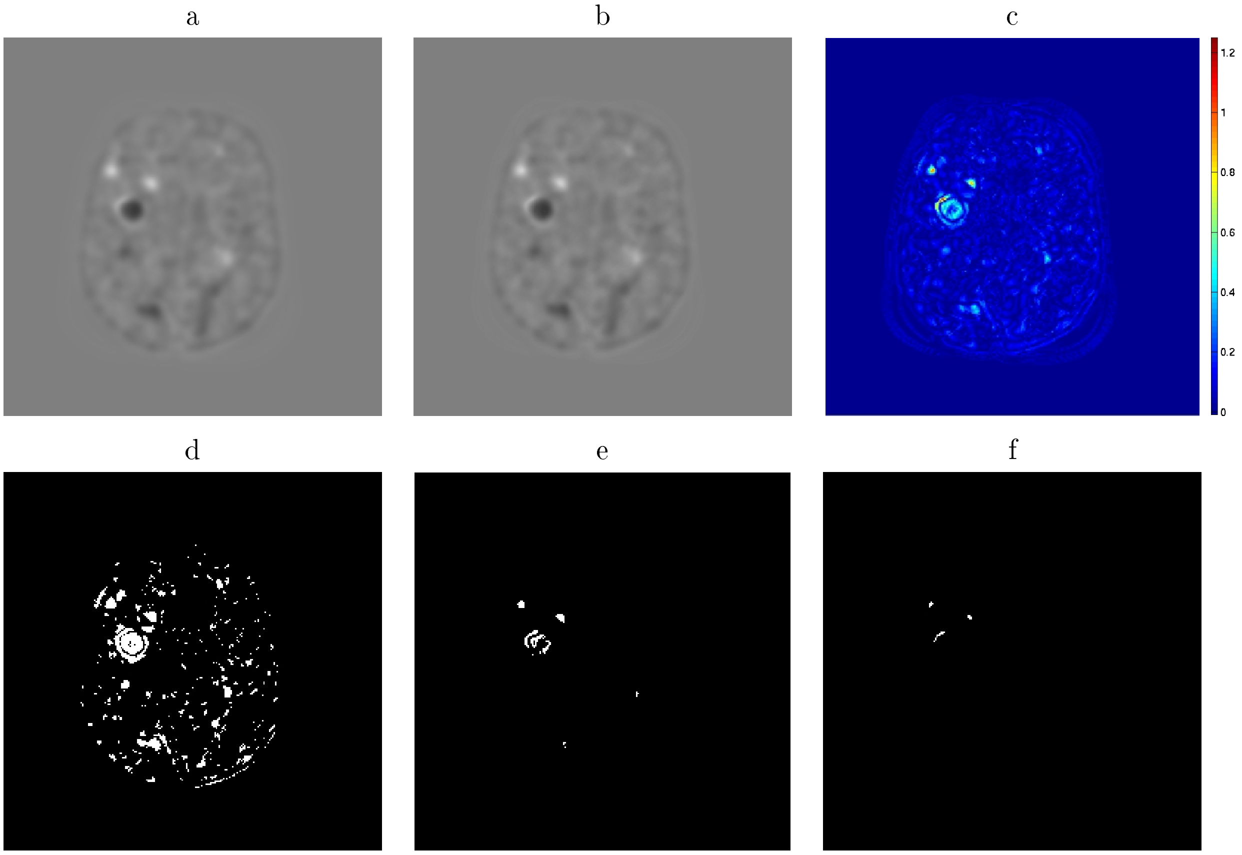


FIG. 7.4 – *Les deux méthodes de calcul de jacobien donnent des résultats très proches avec les paramètres choisis. a) Le jacobien obtenu sur un champ de vecteurs par la méthode utilisant la dérivation du champ. b) Le jacobien obtenu sur un champ de vecteurs par la méthode utilisant une approximation locale du champ par une transformation affine. c) La valeur absolue de la soustraction entre les deux premières images. d) Seuillage de l'image de la valeur absolue de la soustraction à* 0,01. *e) Seuillage de l'image de la valeur absolue de la soustraction à* 0,03. *f) Seuillage de l'image de la valeur absolue de la soustraction à* 0,05. *Même sur les régions fortement évolutives, les résultats sont comparables ; l'erreur relative moyenne est de moins de* 5% *dans ce cas là.*

7.3.1.5 Robustesse aux imperfections de recalage

La courte démonstration de la section 5.3.3.2 montre que le jacobien (entre autres opérateurs) est indépendant de la composante rigide du champ de vecteurs. Il exprime la variation de volume locale, mesure qui est insensible aux erreurs d'alignement. Ceci est vrai en théorie, nous présentons ici quelques exemples qui montrent que c'est aussi le cas en pratique.

Pour cela, nous avons créé deux images I_1 et I_2, en insérant deux lésions évolutives synthétiques en 3D dans une même IRM pondérée en T2 du cerveau d'un sujet sain. Ces deux lésions artificielles sont représentées extrêmement simplement par deux sphères de rayon respectivement égal à 10 mm et à 4 mm dans I_1, puis de 6 mm et à 8 mm dans I_2 (Figure 7.8-a)

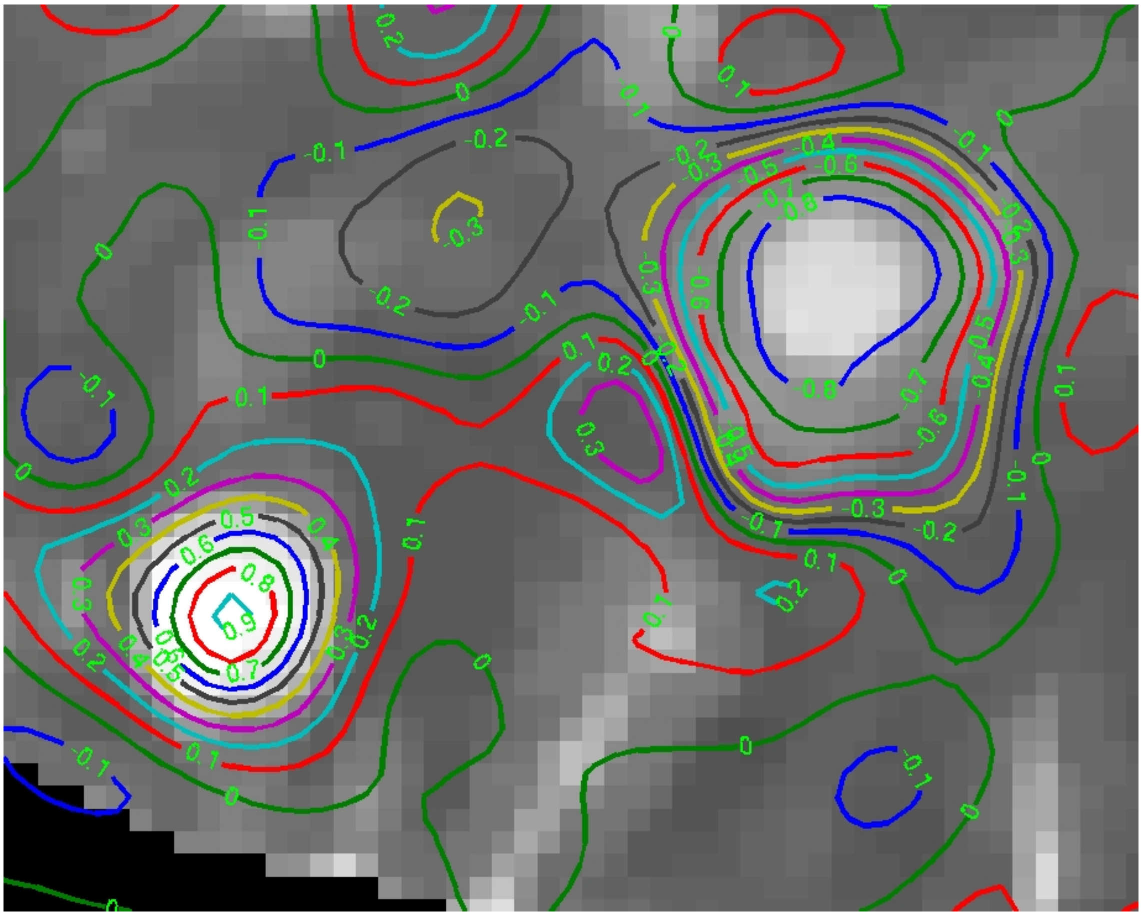


FIG. 7.5 – *Une image IRM à laquelle on a superposé des isocontours du logarithme du jacobien. On voit qu'un seuil de* ± 0.4 *permet de détecter les lésions évolutives. Par contre, la segmentation est approximative, et les valeurs de variation sont clairement différentes d'une lésion à une autre, ne permettant pas de trouver un unique seuil pour segmenter au mieux chaque lésion. Ce logarithme de jacobien est obtenu à partir d'un champ de vecteurs calculé avec l'algorithme symétrique entre la première et la deuxième image de la série BW ; ici, nous avons utilisé une régularisation gaussienne avec un sigma de* 1,5 *(voir les figures 7.6 et 7.7 qui montrent les mêmes résultats avec des valeurs de sigma respectivement de* 2,0 *et de* 2,5*). Le jacobien est calculé par dérivation du champ.*

Dans cet exemple, les prétraitements sont complètement inutiles puisqu'on a deux fois la même image, à part pour les deux lésions. Nous avons directement calculé le champ des déplacements apparents dans les deux sens avec l'algorithme des démons de Jean-Philippe Thirion.

En seuillant les jacobiens à $Jac(\varphi) < 0{,}3$, à partir des deux champs direct et réciproque, puis en propageant les segmentations dans chacune des deux images, on obtient le résultat présenté à la figure 7.8-c : les régions évolutives sont correctement détectées. En appliquant une transformation rigide à I_2, on obtient une image I'_2, et en recommençant la même analyse entre I_1 et I'_2, avec les mêmes seuils, nous retrouvons les mêmes résultats de détection, alors qu'une analyse par simple

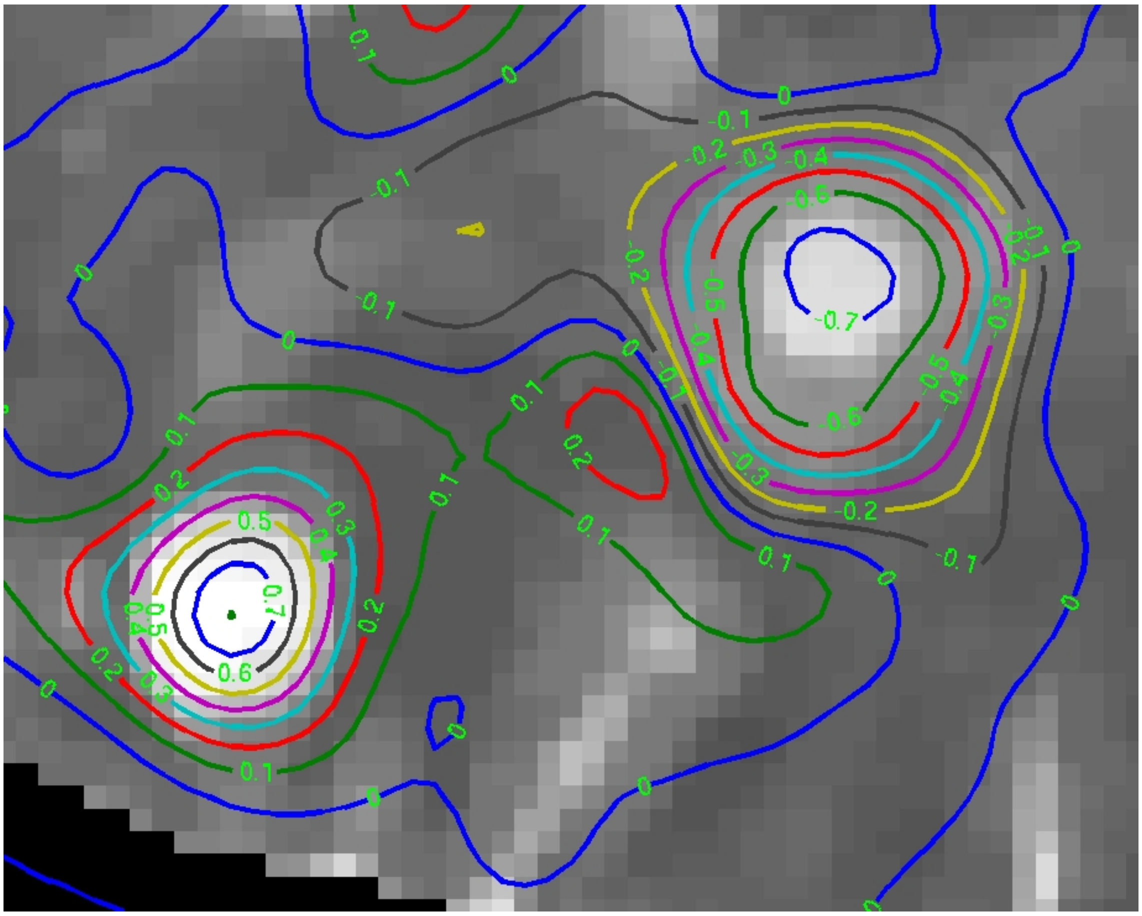


FIG. 7.6 – *Expérience identique à celle de la figure 7.5, mais en utilisant une régularisation plus forte pour le calcul du champ de vecteurs, c'est-à-dire avec un sigma de* 2,0*. Dans ce cas, un seuil de* 0,4 *est toujours très bien adapté, et le champ est plus lisse (moins de bruit).*

soustraction serait très perturbée par cette «erreur» d'alignement.

On a également réalisé une expérience sur deux images réelles de la série BW, exactement dans les mêmes conditions que la précédente, avec les mêmes outils. La figure 7.9 présente ces résultats. Quand I_1 et I_2 sont alignées avec l'algorithme présenté dans la section 3.4.2.1, notre méthode détecte correctement les lésions évolutives entre les deux images (voir figure 7.9-b), résultat que nous avons comparé avec la soustraction entre ces mêmes images (figure 7.9-a). De la même manière que précédemment, nous avons créé une image I_2' en ajoutant une transformation rigide à l'image I_2 alignée ; cette transformation rigide correspond à une rotation de un degré autour de l'axe z, et d'une translation de 1 voxel dans les deux directions x et y. Le résultat de notre méthode (figure 7.9-c) reste similaire au résultat précédent (voir figure 7.9-b), tandis qu'une simple soustraction donnerait beaucoup plus de faux positifs (voir figure 7.9-d).

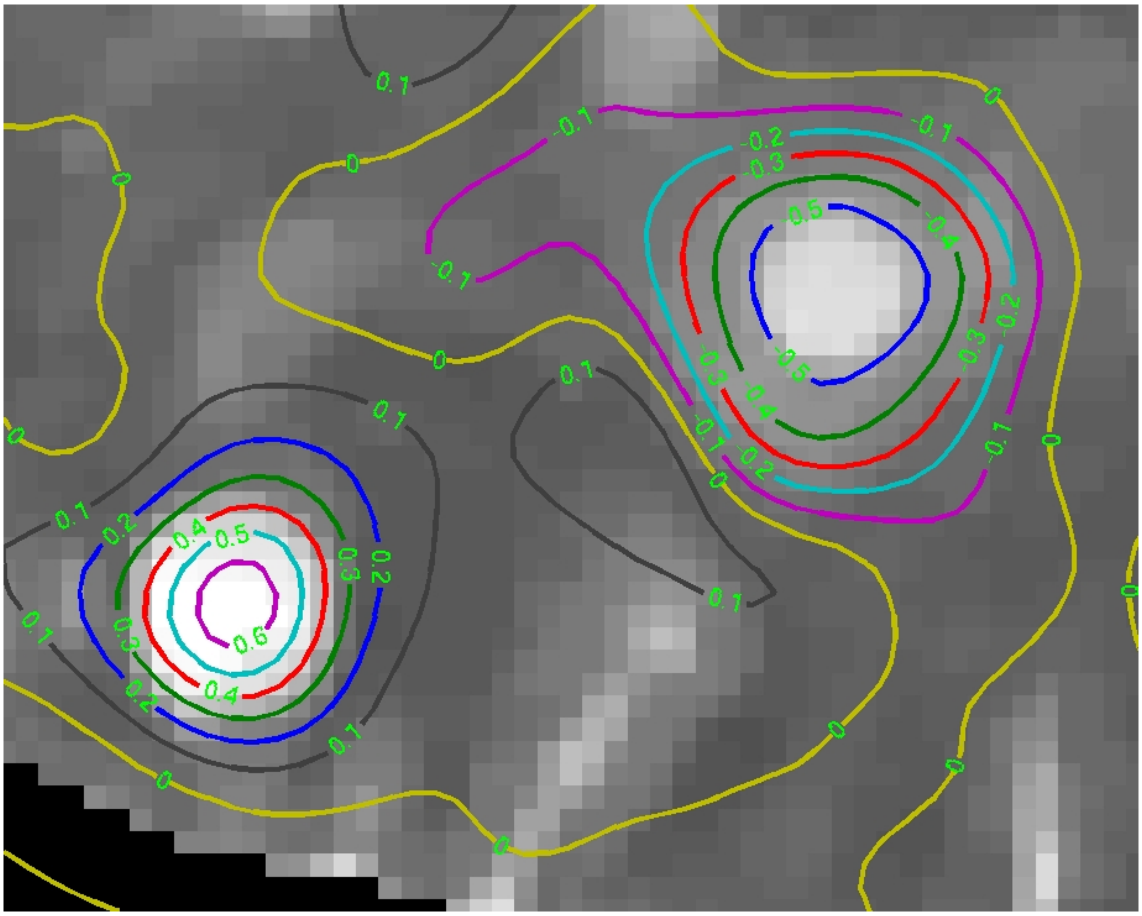


FIG. 7.7 – *Expérience identique à celles des figures 7.5 et 7.7, mais en utilisant une régularisation plus forte pour le calcul du champ de vecteurs, c'est-à-dire avec un sigma de* 2,5. *Ici, le champ est très lisse, mais les valeurs de seuil du jacobien semblent sous-estimées par rapport à la variation de volume apparente réelle.*

7.3.1.6 Temps de calculs

Cette section donne un ordre de grandeur des temps de calcul que nous obtenons sur un ordinateur PC de 935 MHz (voir tableaux 7.3 et 7.4). Nous donnons des temps approximatifs, obtenus sur les IRM de la série *BW* ($256 \times 256 \times 54$, soit 3 538 944 voxels). L'algorithme des démons a un meilleur comportement lorsque les images d'entrées sont isotropes, ce qui nous a amenés à rééchantillonner les images pour les rendre millimétriques dans les trois directions de l'espace : pour les temps de calcul de ce programme, nous avons donc donné ici ceux qui sont obtenus sur les images rééchantillonnées (de taille $230 \times 230 \times 162$, soit 8 569 800) sans compter les temps de calcul nécessaires au rééchantillonnage des images avant, et après calcul du champ de vecteurs.

Les programmes utilisés ont été écrits en C et C++, puis utilisés par l'intermédiaire de scripts shell (tcsh, sh, ...). Ces programmes n'ont généralement pas été optimisés en temps de calcul, et les temps que nous donnons pour information pourraient certainement être diminués avec un travail

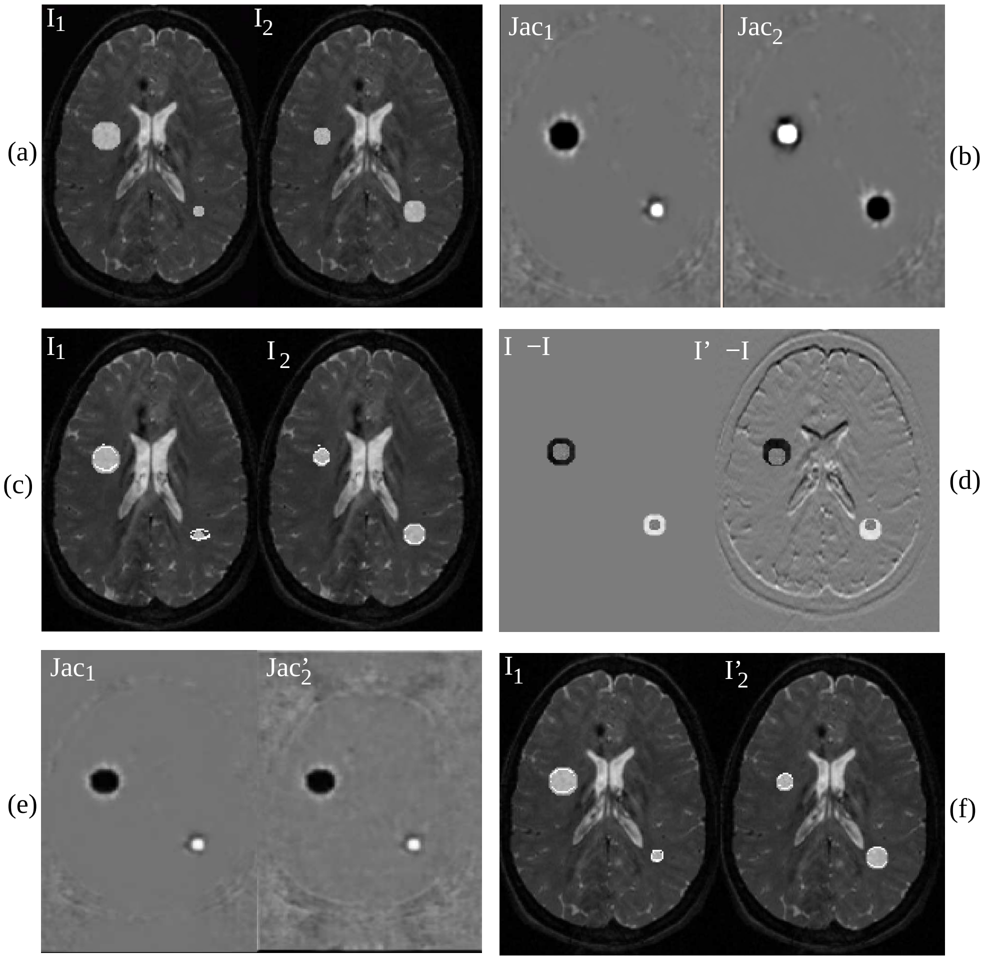


FIG. 7.8 – *a) Deux images synthétiques I_1 et I_2. b) Les images de jacobien calculées à partir du champ de vecteurs de I_1 vers I_2 et de I_2 vers I_1. c) Détection automatique des lésions évolutives dans I_1 et I_2 en utilisant un seuillage* $\mathrm{Jac}(\varphi) < 0.3$. *d) $I_2 - I_1$ sur la gauche. Sur la droite $I'_2 - I_1$ où I'_2 est l'image I_2 translatée de 3 voxels le long de l'axe x. e) Comparaison entre l'image du jacobien de I_1 vers I_2 et l'image du jacobien de I_1 vers I'_2; dans les deux images, les régions évolutives apparaissent clairement. f) Détection automatique des lésions évolutives dans I_1 et I'_2 en utilisant le jacobien de I_1 vers I'_2. On détecte toujours les mêmes régions évolutives : le jacobien est bien indépendant de la composante rigide du champ.*

spécifique d'optimisation du code.

7.3.2 Traitement d'un couple d'images

Dans cette partie, nous présentons les résultats que nous obtenons sur trois paires d'images, extraites respectivement des séries BW, $B1$ et $B2$. Les résultats sur la série $B3$ sont moins intéressants, car les évolutions entre deux images sont minimes pour chaque paire d'IRM.

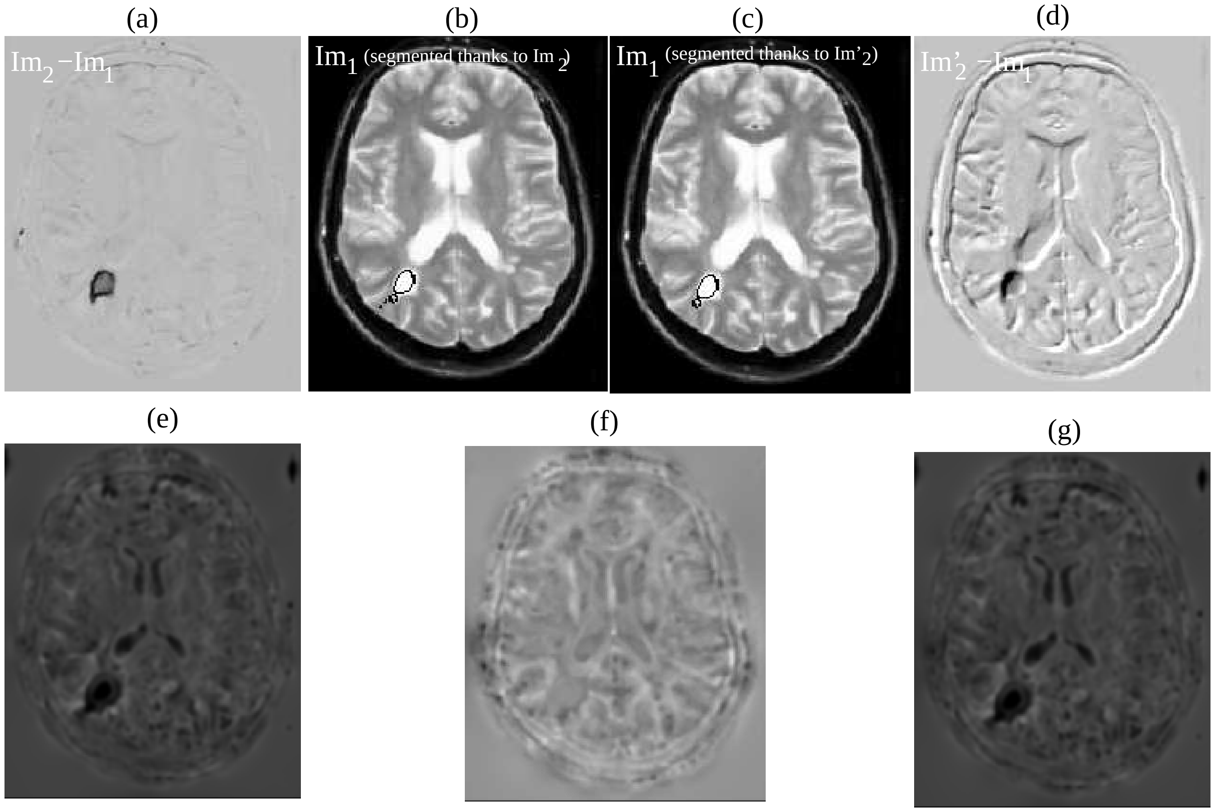


FIG. 7.9 – *a) $I_2 - I_1$. b) Détection des lésions évolutives dans I_1 à partir de l'analyse entre I_1 et I_2. c) Détection des lésions évolutives dans I_1 à partir de l'analyse entre I_1 et I'_2. d) $I'_2 - I_1$. e) Jacobien du champ de I_1 vers I_2. f) Soustraction entre (g) et (e) ; la différence maximale est d'environ 25% de la valeur maximale du jacobien, et la différence moyenne est d'environ 6% de cette même valeur. g) Jacobien du champ de I_1 vers I'_2.*

	Démons (Thirion, 1998)	Maman (Cachier, 2002)
Asymétrique	3 min.	3 min. 15 s.
2× asymétrique	6 min.	6 min. 30 s.
Symétrique		4 min. 40 s.

TAB. 7.3 – *Ordres de grandeur des temps de calcul du champ de vecteurs en 3D entre deux images de la série BW sur un PC 935 MHz.*

Avec un calcul des dérivées	Avec une estimation de la transformation affine locale
1 min. 50 s.	30 s.

TAB. 7.4 – *Ordres de grandeur des temps de calcul de l'image 3D de jacobien, à partir du champ des déplacements apparents entre deux images de la série BW sur un PC 935 MHz.*

7.3.2.1 Résultats sur la série *BW*

Les deux images de la série *BW* utilisées sont celles des semaines 1 et 2. Ces résultats expérimentaux ont été obtenus avec l'algorithme de recalage non-rigide symétrique, puis un calcul du jacobien par la méthode utilisant une approximation du champ de vecteurs par une transformation affine locale.

La figure 7.10 montre ces deux images, ainsi que le logarithme du jacobien obtenu de l'image 1 vers l'image 2.

Les figures 7.11, 7.12 et 7.13 présentent les résultats sur 12 coupes axiales consécutives des deux IRM avec un seuil sur la valeur absolue du logarithme du jacobien de 0.4. Les lésions évolutives sont bien détectées, mais le nombre de faux positifs semble assez élevé. Des résultats sur les mêmes images présentés aux mêmes coupes, avec un seuillage de 0.5 montrent que la détection reste correcte, et que le nombre de faux positifs diminue nettement (figures 7.14, 7.15 et 7.16). Un dernier seuillage de 0.6 (mêmes figures 7.14, 7.15 et 7.16) nous permet pratiquement d'éviter les faux positifs, mais la détection devient plus mauvaise, et le nombre de faux négatifs commence à augmenter sérieusement.

Les résultats peuvent également être visualisés en 3 dimensions, permettant de voir en un coup d'œil la position, la taille ainsi que la variation de volume et de forme de chacune des lésions détectées. La figure 7.17 présente les résultats obtenus au cours de précédentes expériences entre les images de la série BW des semaines 1 et 6 (Rey et al., 2002; Rey et al., 1999b; Rey et al., 1998; Ayache et Subsol, 1999).

7.3.2.2 Résultats sur la série $B1$

Les deux images de la série $B1$ utilisées sont celles des semaines 36 et 41. Nous avons calculé le champ des déplacements apparents avec l'algorithme de recalage non rigide symétrique. Le jacobien est obtenu avec la méthode fondée sur l'ajustement de la transformation affine locale (voir figure 7.18).

Les régions détectées sont montrées à la figure 7.19 ; nous avons choisi un seuil de 0,69 sur la valeur absolue du logarithme du jacobien, correspondant aux voxels ayant doublé de volume.

7.3.2.3 Résultats sur la série $B2$

Les deux images de la série $B2$ utilisées sont celles des semaines 36 et 41. Nous avons calculé le champ des déplacements apparents avec l'algorithme de recalage non rigide symétrique. Le jacobien est obtenu avec la méthode fondée sur l'ajustement de la transformation affine locale (voir figure 7.20).

Les régions détectées sont montrées à la figure 7.21 ; nous avons choisi un seuil de 1,1 sur la valeur absolue du logarithme du jacobien, correspondant aux voxels ayant doublé de volume.

7.3.3 Traitement d'une série temporelle

7.3.3.1 Exemple sur 3 images

On peut détecter, voire segmenter (au moins de manière imprécise) les lésions évolutives entre deux images. On cherche maintenant à savoir si une telle détection (et segmentation) est possible sur une série d'images (de plus de deux images). La méthode est assez simple : avec le champ

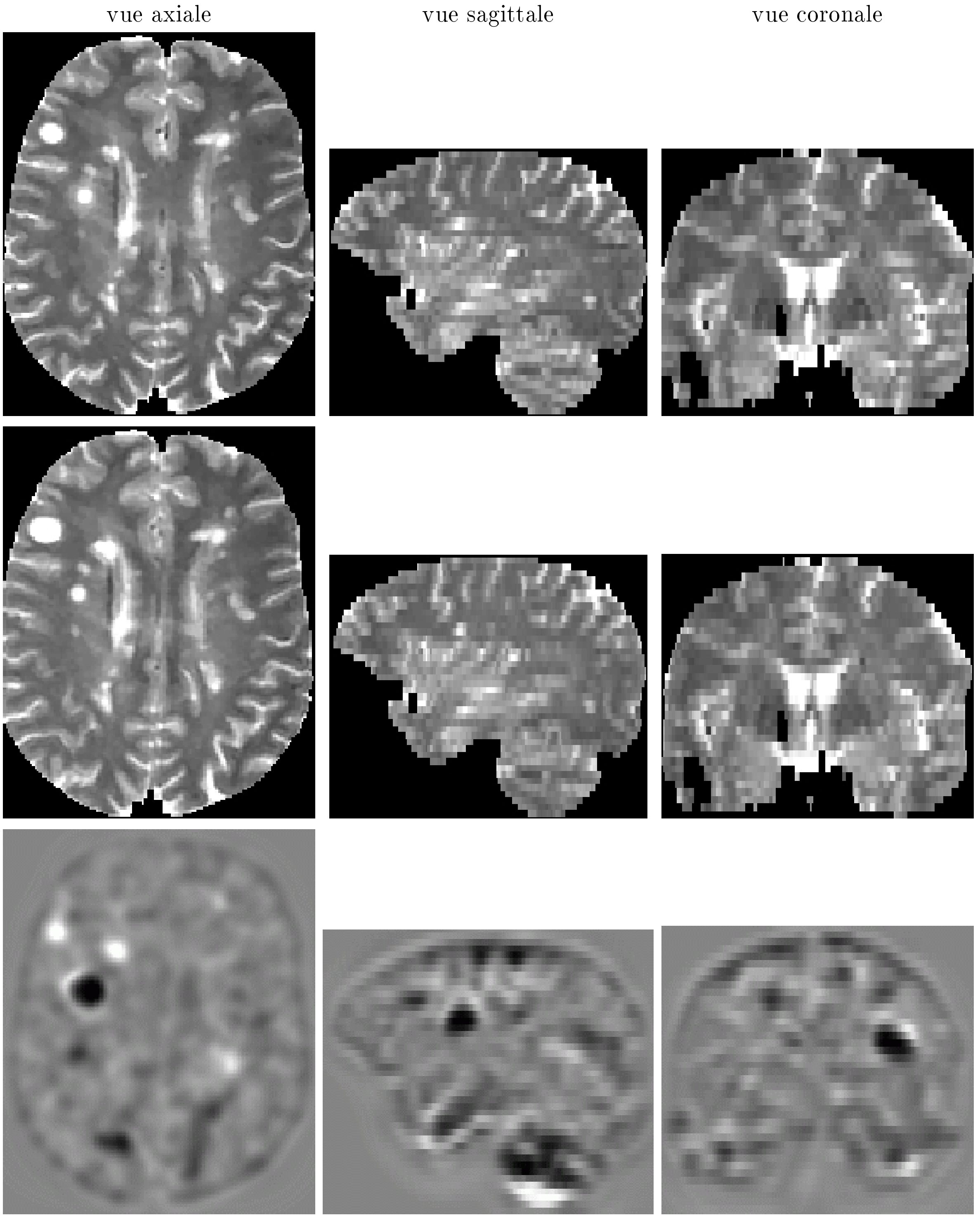


FIG. 7.10 – *Deux images de la série BW : semaines 1 et 2. En bas, le logarithme du jacobien obtenu à partir du champ symétrique calculé entre la première et la deuxième image : les régions qui ne changent pas de volume (typiquement le fond de l'image) apparaissent en gris, les régions décroissantes (de plus petite valeur) apparaissent en noir, et les régions croissantes (de valeur plus élevée) apparaissent en blanc.*

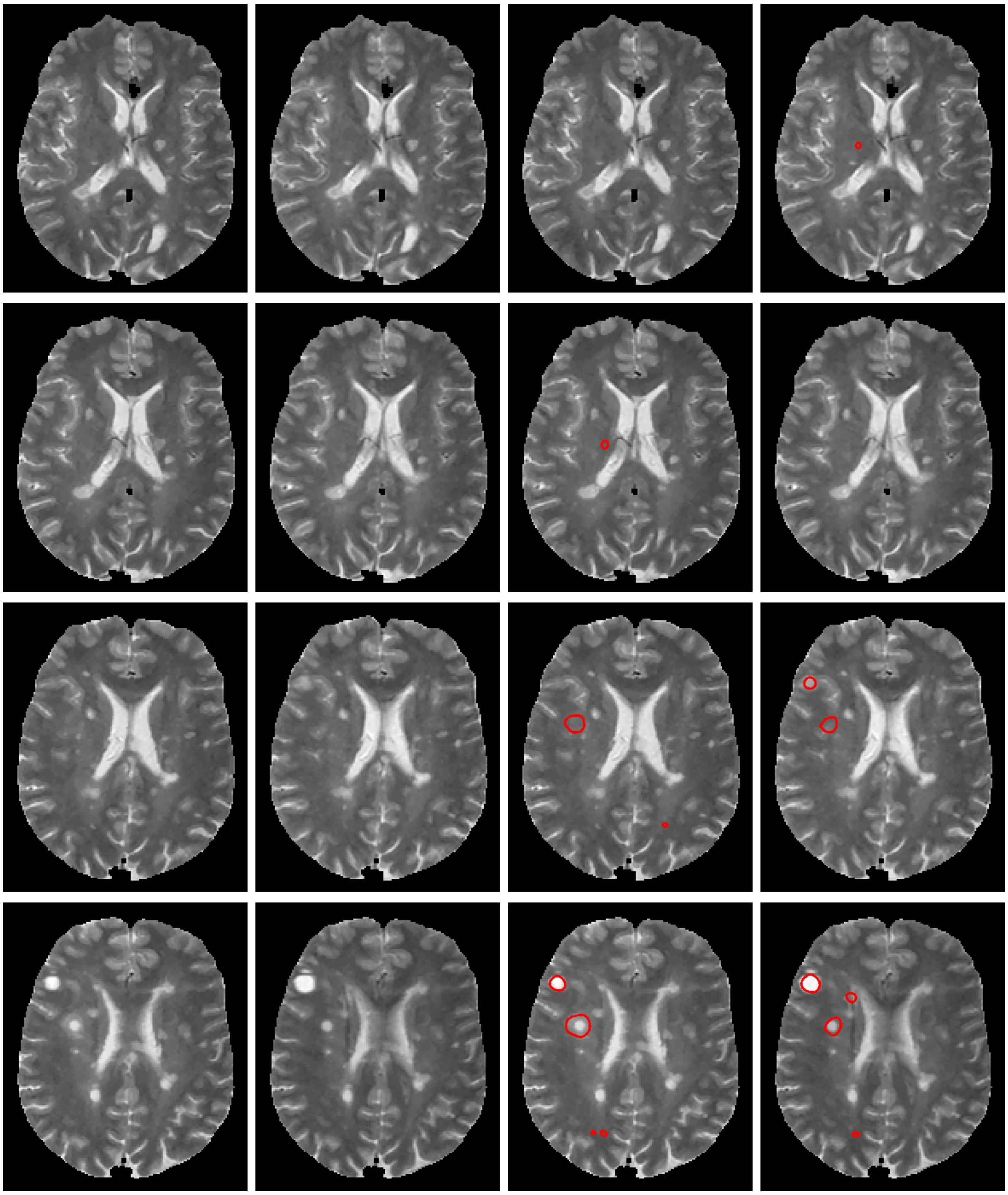


FIG. 7.11 – *Résultats sur les images des semaines 1 et 2 de la série BW. Cette figure montre les coupes axiales 30 à 33 des deux images (sur les 4 lignes horizontales), ainsi que le résultat de la détection à partir de* $|\ln(\mathrm{jac})| \geq 0{,}4$. *La première colonne montre les coupes de la première image sans les segmentations. La deuxième colonne montre les coupes de la deuxième image sans les segmentations. La troisième colonne montre les coupes de la première image avec les segmentations. La quatrième colonne montre les coupes de la deuxième image avec les segmentations.*

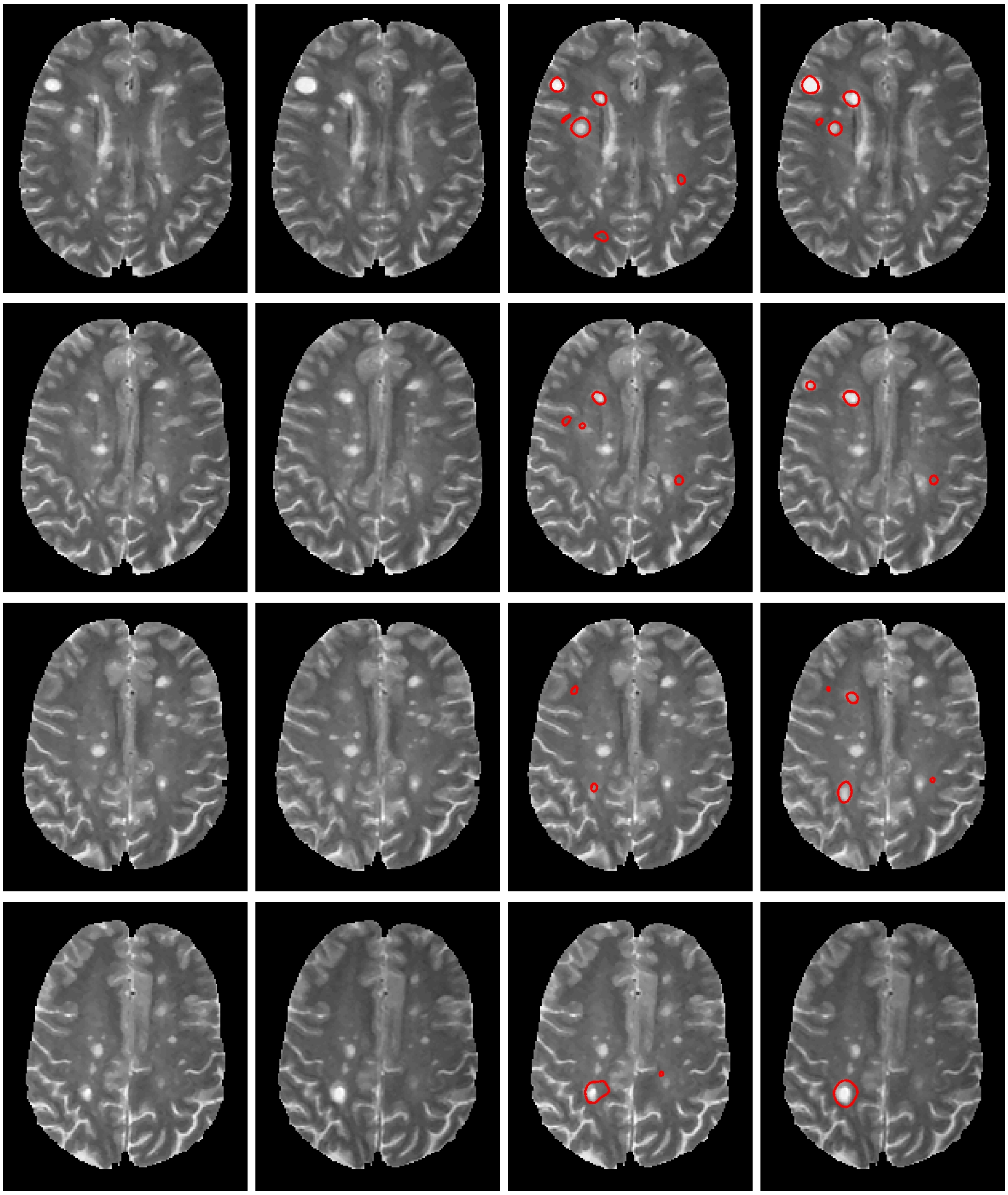


FIG. 7.12 – *Idem que pour la figure 7.11 mais sur les coupes axiales 34 à 37 des deux images (sur les 4 lignes horizontales)*

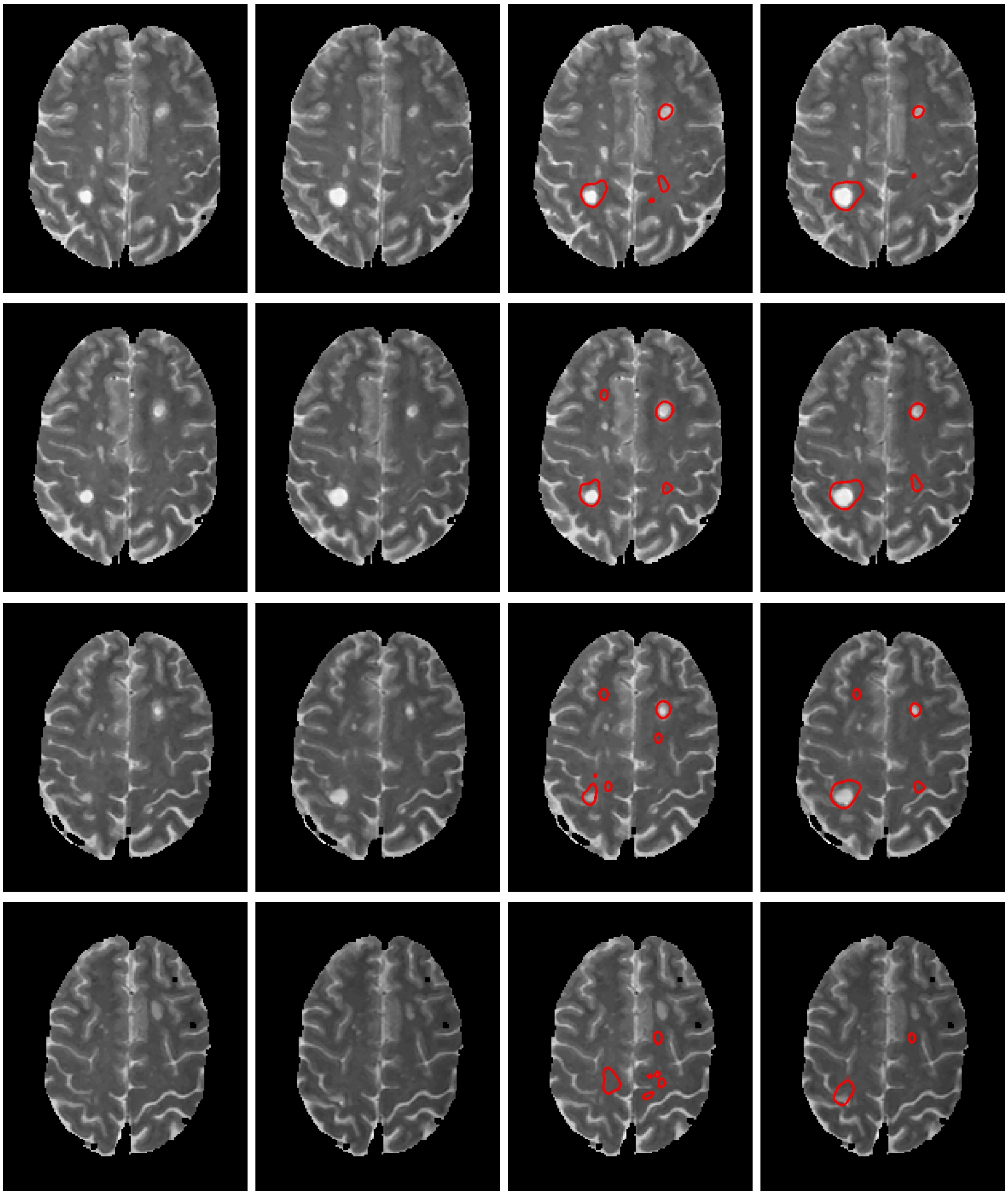


FIG. 7.13 – *Idem que pour les figures 7.11 et 7.12 mais sur les coupes axiales 38 à 41 des deux images (sur les 4 lignes horizontales).*

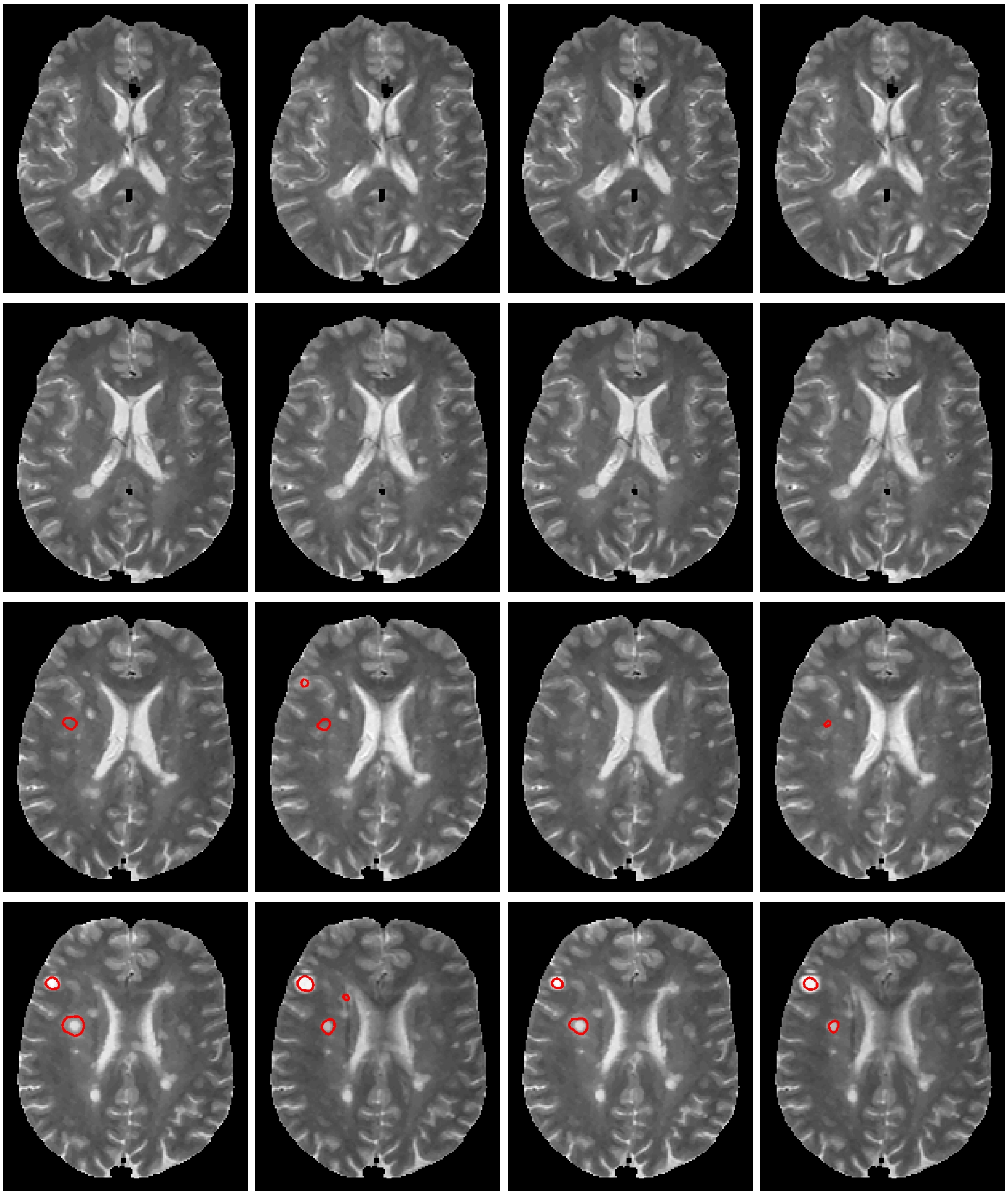


FIG. 7.14 – *Résultats sur les images des semaines 1 et 2 de la série BW. Cette figure montre les coupes axiales 30 à 33 (sur les 4 lignes horizontales) du résultat de la détection à partir de deux images* $|\ln(\text{jac})| \geq 0{,}5$*, ainsi que du résultat de la détection à partir de* $|\ln(\text{jac})| \geq 0{,}6$*. La première et la deuxième colonne montrent respectivement les coupes de la première image et de la deuxième image avec les segmentations pour* $|\ln(\text{jac})| \geq 0{,}5$*. La troisième et la quatrième colonne montrent respectivement les coupes de la première image et de la deuxième image avec les segmentations pour* $|\ln(\text{jac})| \geq 0{,}6$.

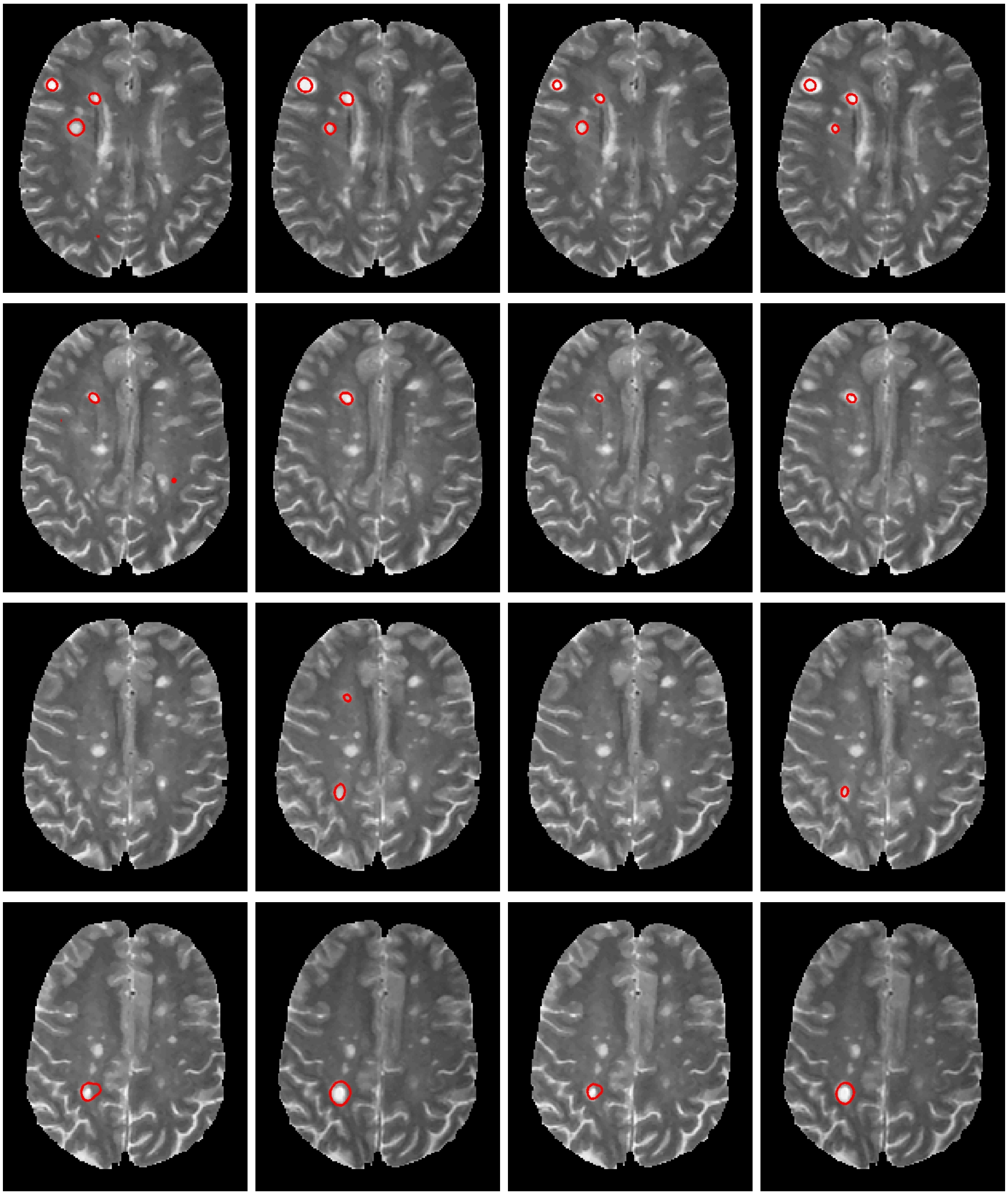


FIG. 7.15 – *Idem que la figure 7.14 mais sur les coupes axiales 34 à 37 des deux images (sur les 4 lignes horizontales).*

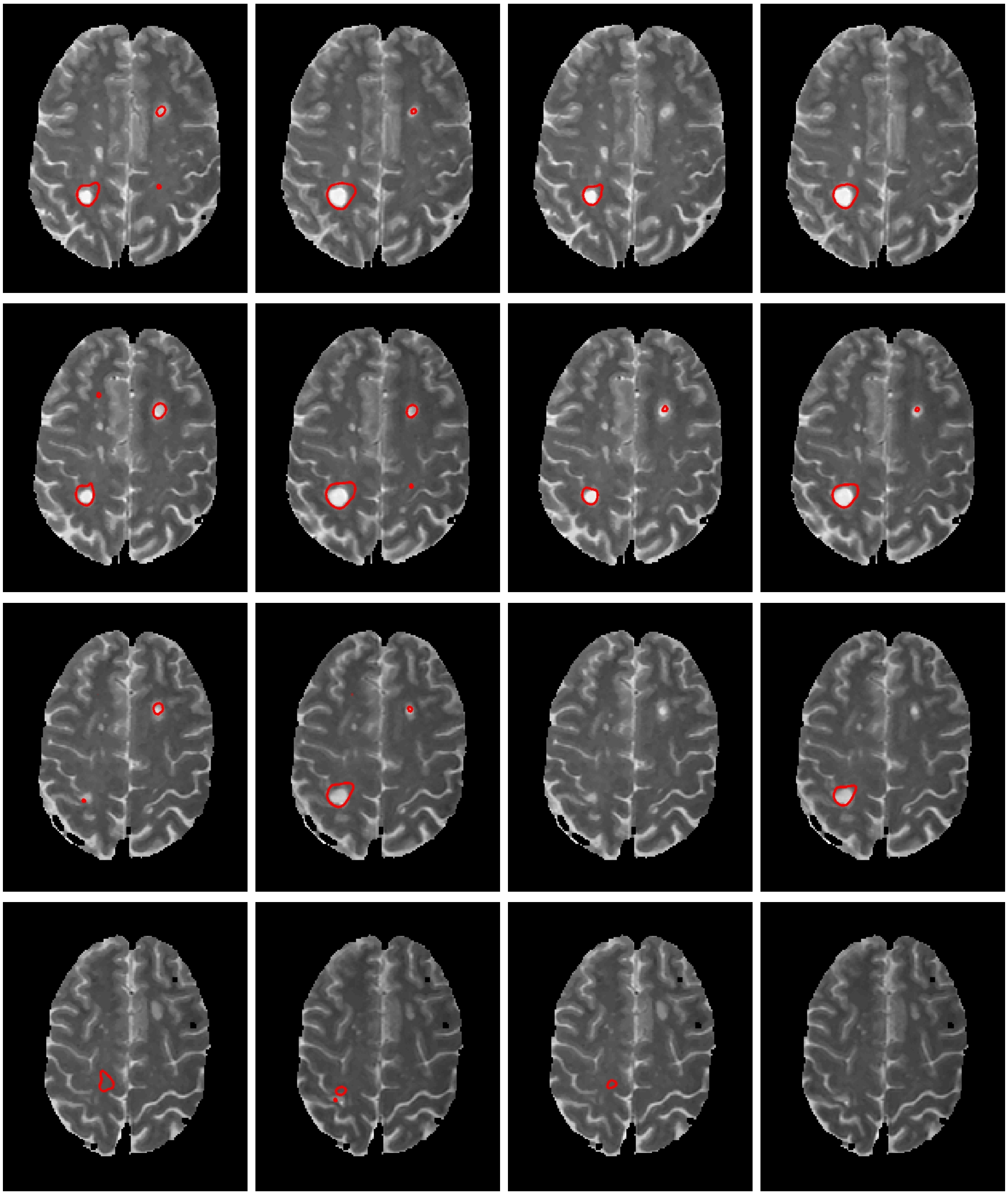


FIG. 7.16 – *Idem que les figures 7.14 et 7.15 mais sur les coupes axiales 38 à 41 des deux images (sur les 4 lignes horizontales).*

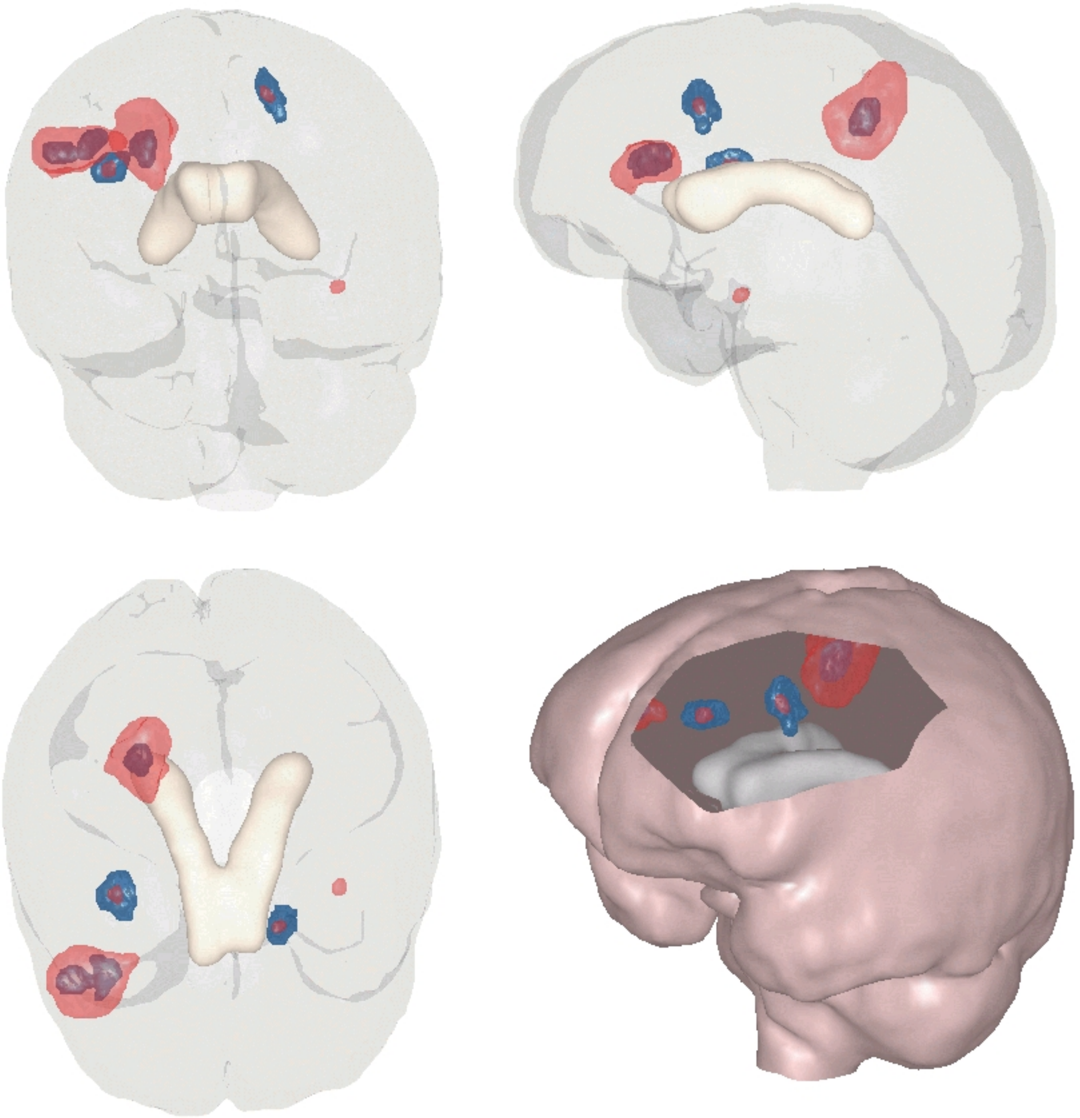


Fig. 7.17 – *Une vue en 3D du résultat de segmentation obtenu directement par seuillage sur le jacobien. Ce résultat vient de l'analyse entre les images des semaines 1 et 6 de la série BW (Rey et al., 2002; Rey et al., 1999b; Rey et al., 1998; Ayache et Subsol, 1999). Les lésions évolutives apparaissent en bleu pour la semaine 1 et en rouge pour la semaine 6. La surface du cerveau et la surface des ventricules ont été extraites grossièrement, afin de localiser les différentes lésions évolutives détectées.*

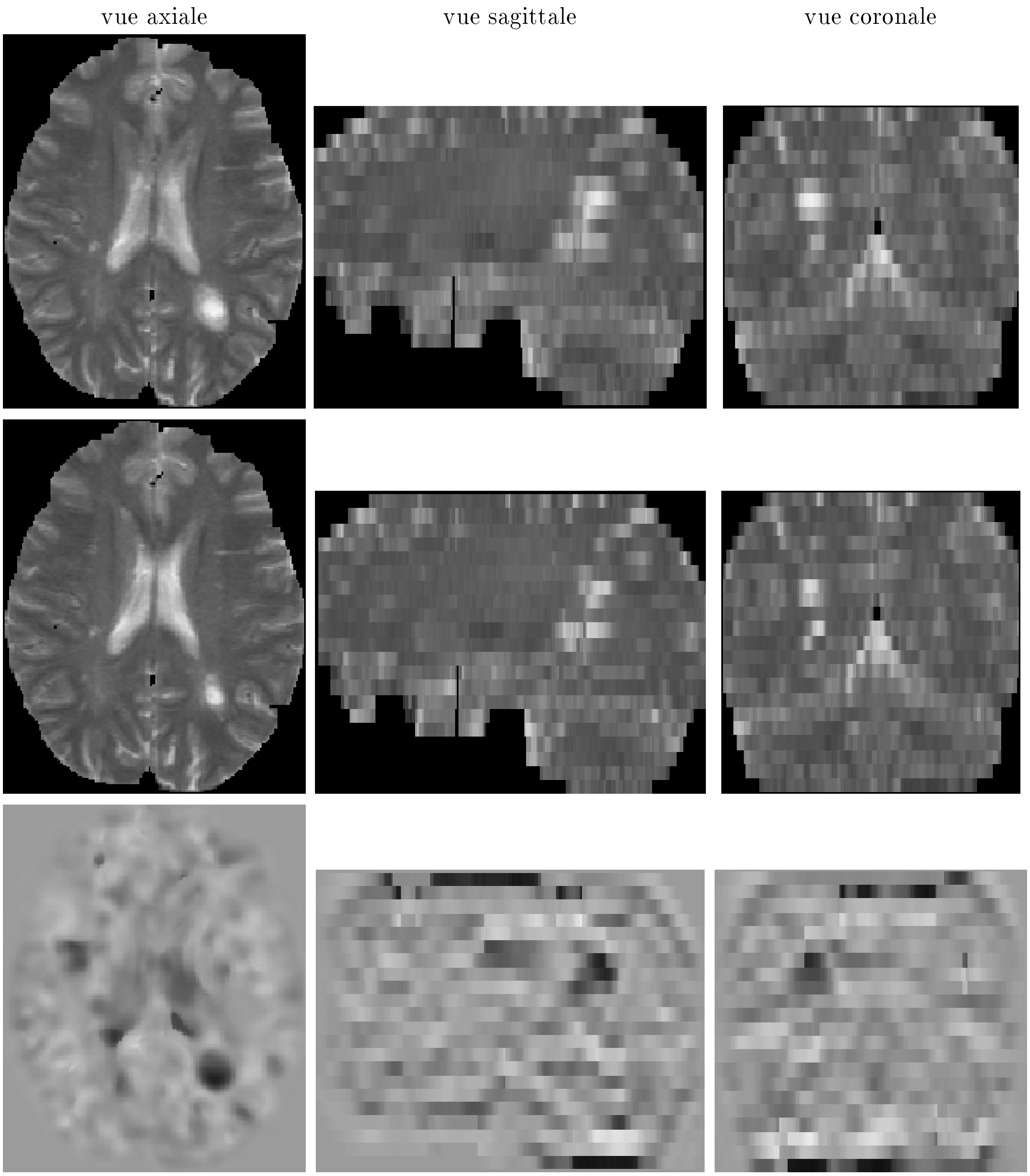


FIG. 7.18 – *Deux images de la série $B1$: semaines 36 et 41. En bas, le logarithme du jacobien obtenu à partir du champ symétrique calculé entre la première et la deuxième image : les régions qui ne changent pas de volume (typiquement le fond de l'image) apparaissent en gris, les régions décroissantes (de plus petite valeur) apparaissent en noir, et les régions croissantes (de valeur plus élevée) apparaissent en blanc.*

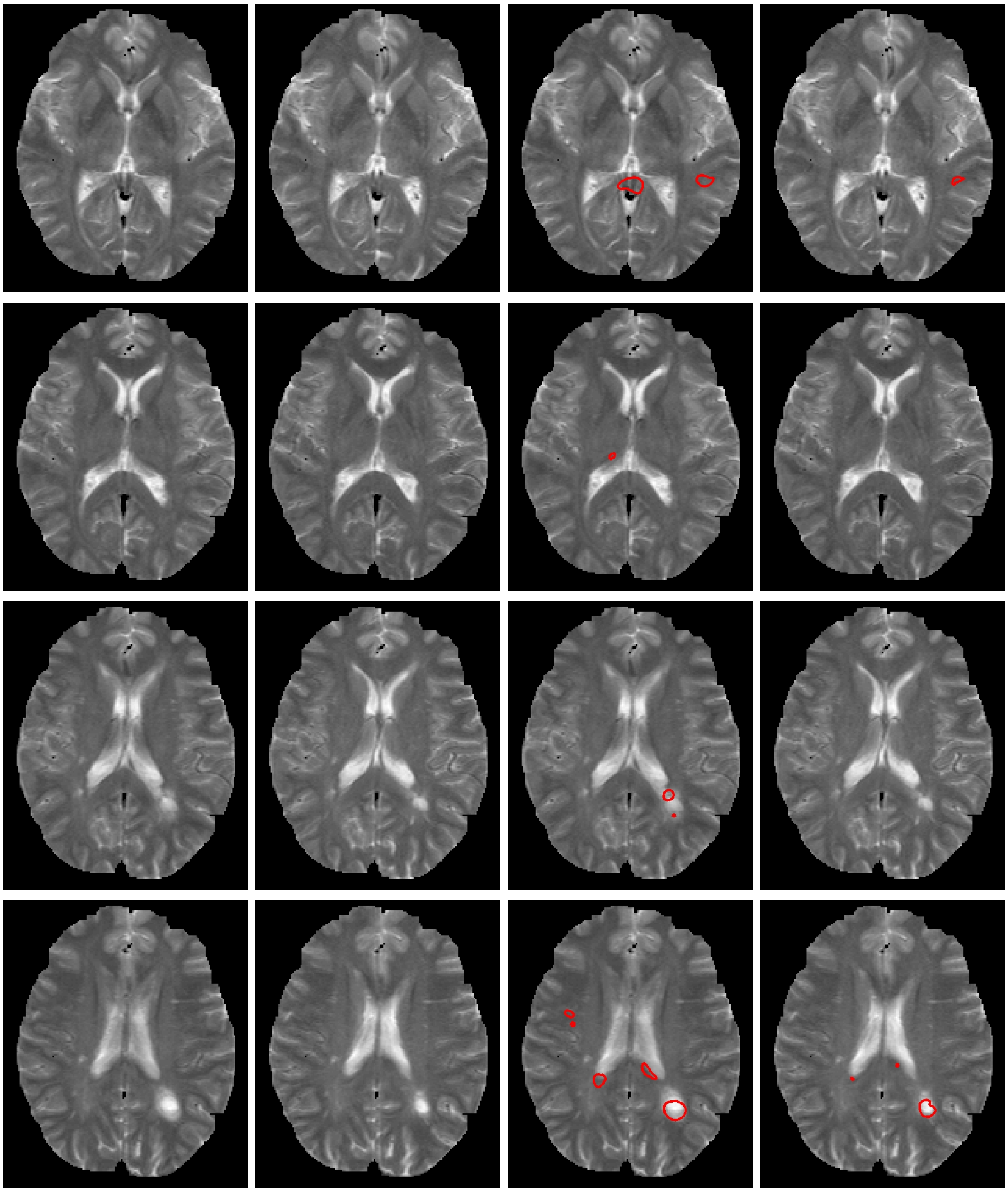


FIG. 7.19 – *Résultats sur les images des semaines 36 et 41 de la série B1. Cette figure montre les coupes axiales 13 à 16 des deux images (sur les 4 lignes horizontales), ainsi que le résultat de la détection à partir de* $|\ln(\mathrm{jac})| \geq 0{,}69$. *La première colonne montre les coupes de la première image sans les segmentations. La deuxième colonne montre les coupes de la deuxième image sans les segmentations. La troisième colonne montre les coupes de la première image avec les segmentations. La quatrième colonne montre les coupes de la deuxième image avec les segmentations.*

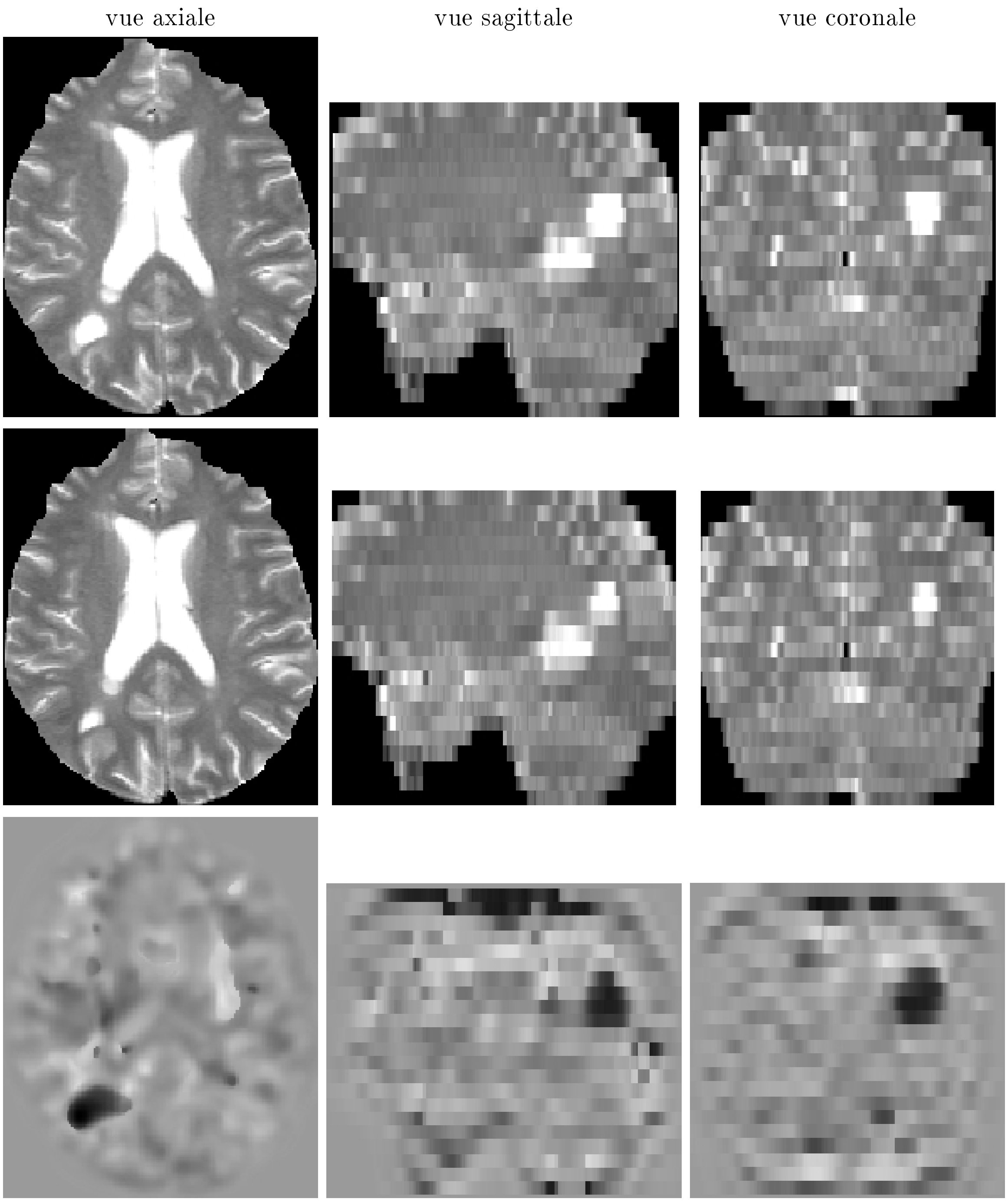


Fig. 7.20 – *Deux images de la série B2 : semaines 36 et 41. En bas, le logarithme du jacobien obtenu à partir du champ symétrique calculé entre la première et la deuxième image : les régions qui ne changent pas de volume (typiquement le fond de l'image) apparaissent en gris, les régions décroissantes (de plus petite valeur) apparaissent en noir, et les régions croissantes (de valeur plus élevée) apparaissent en blanc.*

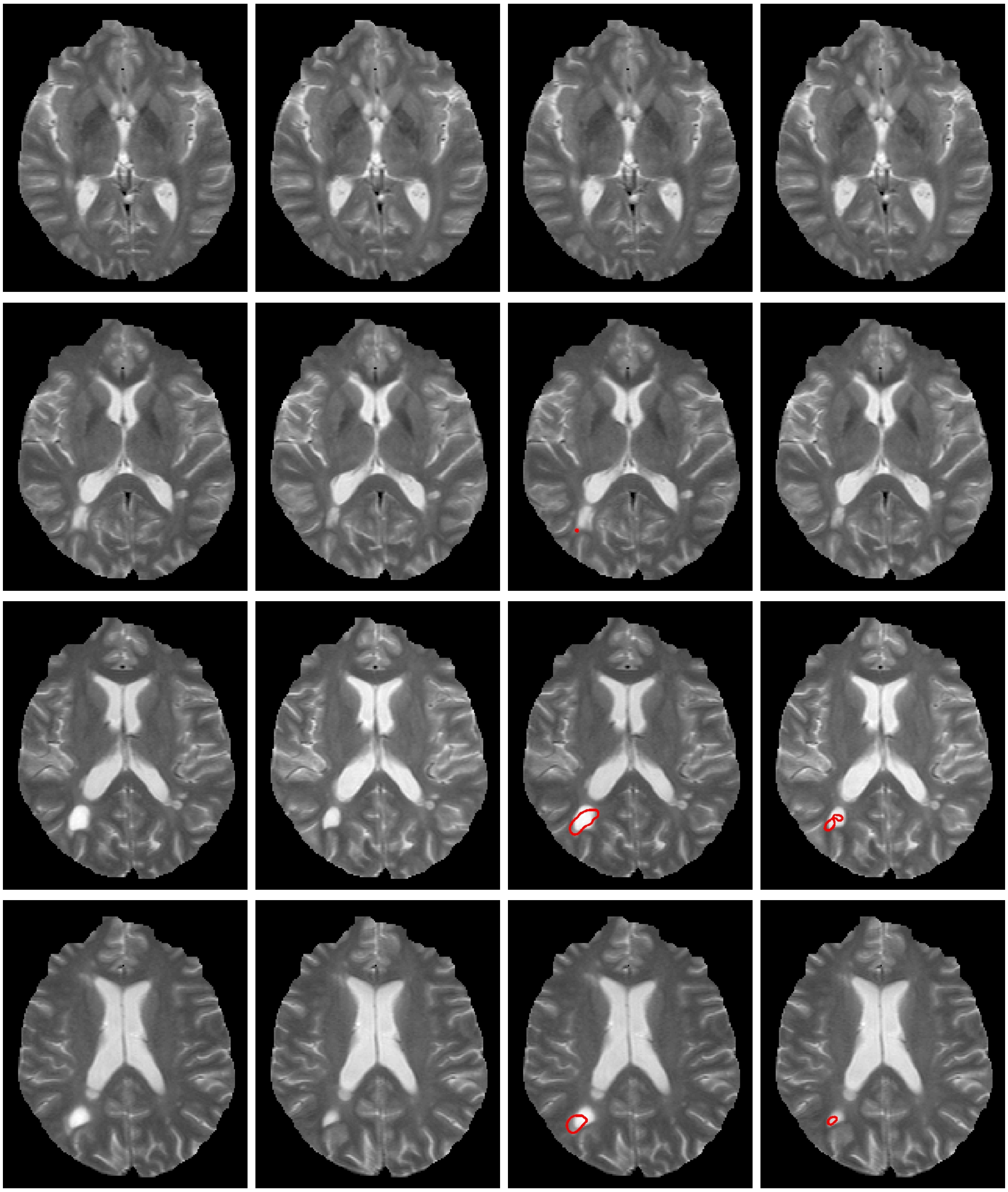


Fig. 7.21 – *Résultats sur les images des semaines 36 et 41 de la série B2. Cette figure montre les coupes axiales 13 à 16 des deux images (sur les 4 lignes horizontales), ainsi que le résultat de la détection à partir de* $|\ln(\mathrm{jac})| \geq 1{,}1$. *La première colonne montre les coupes de la première image sans les segmentations. La deuxième colonne montre les coupes de la deuxième image sans les segmentations. La troisième colonne montre les coupes de la première image avec les segmentations. La quatrième colonne montre les coupes de la deuxième image avec les segmentations.*

de vecteurs d'une image 1 vers une image 2, ainsi que le champ de cette image 2 vers une image 3, on peut extraire une segmentation S_{12} (composée en fait de deux segmentations dans chaque image) dans les images 1 et 2, et une segmentation S_{23} (composée en fait de deux segmentations dans chaque image) dans les images 2 et 3. On peut alors propager les segmentations S_{12} et S_{23} respectivement vers les instants $t3$ et $t1$ grâce aux champ de vecteurs U_{21} et U_{23}. Ensuite, en ajoutant (au sens d'un «ou logique») ces segmentations, on obtient une segmentation des images de toute la série (voir figures 7.22 et 7.23).

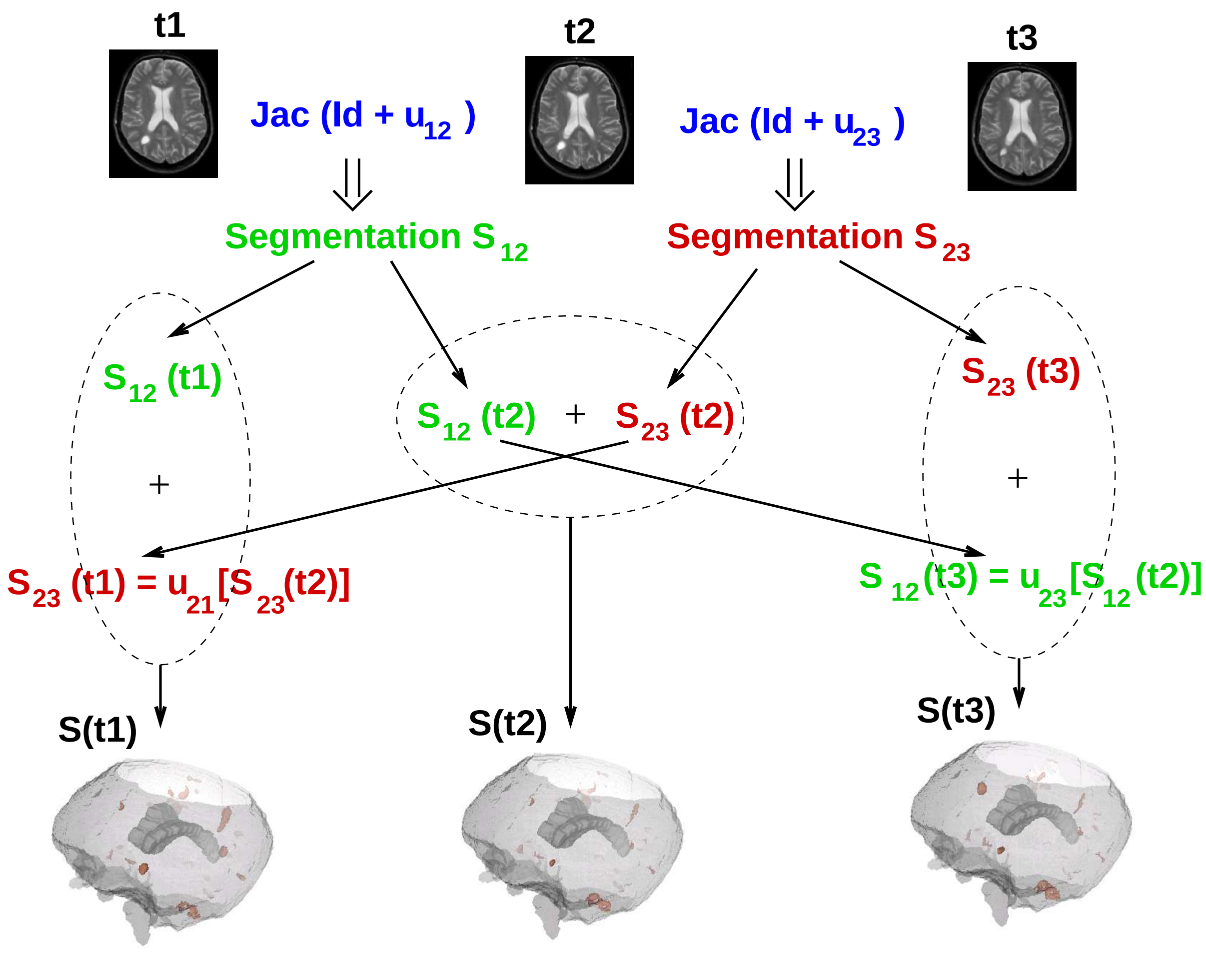


FIG. 7.22 – *Schéma de la méthode pour obtenir des segmentations sur des séries d'images à partir des champs des déplacements apparents.*

La première difficulté que l'on voit apparaître est que le cumul des résultats des différentes segmentations fait augmenter le nombre de faux positifs sur la segmentation de chaque image. En effet, on ajoute à chaque fois les segmentations issues des autres analyses de la série d'images, avec leurs faux positifs.

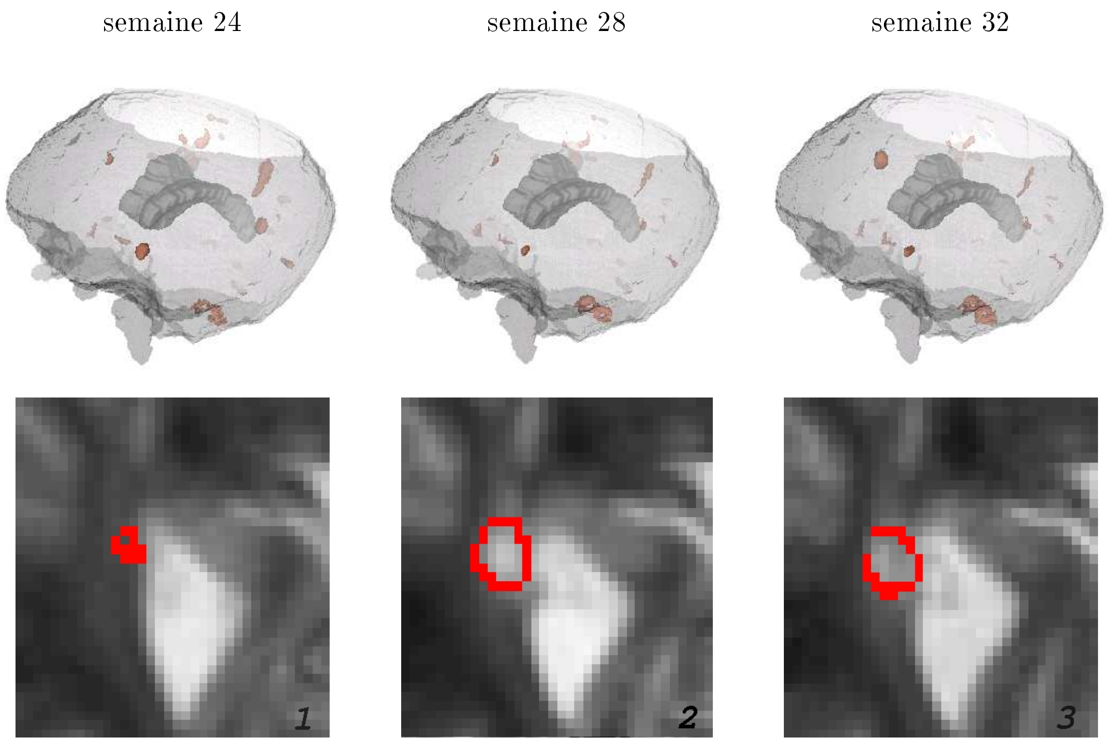


Fig. 7.23 – *À partir des analyses entre les instants 1 et 2, puis 2 et 3, il est possible d'obtenir un résultat sur les images aux instants t1, t2 et t3. Ici, une vue 3D globale et une vue en coupe autour d'une région d'intérêt de 3 instants de la série B2, avec t1 correspondant à la semaine 24, t2 à la semaine 28 et t3 à la semaine 32. Seules les régions évolutives sont détectées (la lésion près des ventricules est segmentée, mais pas les ventricules).*

7.3.3.2 Exemple sur une série d'images

Pour présenter un résultat qui ne soit pas trop influencé par ce premier problème, nous avons extrait une région d'intérêt manuellement et effectué une analyse sur les 9 premières acquisitions de la série BW. La figure 7.24 montre qu'il est possible d'effectuer le suivi d'une lésion évolutive à partir d'analyses successives des champs de vecteurs entre les couples d'images qui se suivent dans la série (1 et 2, puis 2 et 3, et ainsi de suite).

7.3.3.3 Résumé des difficultés

La détection sur une série d'images par la méthode fondée sur les champs de vecteurs des déplacements apparents se fait avec beaucoup de faux positifs. La méthode a une faible spécificité. Notons que le choix des couples d'images se porte naturellement sur les couples d'images successives de la série, mais que ce choix est discutable ; dans le cas où une lésion serait sujette à une variation très fine tout au long de la série, on pourrait manquer complètement son évolution en regardant les paires d'images successives (le seuil sur le jacobien permettant de sélectionner les régions les plus évolutives seulement), alors que la comparaison de chaque image avec la première de la série

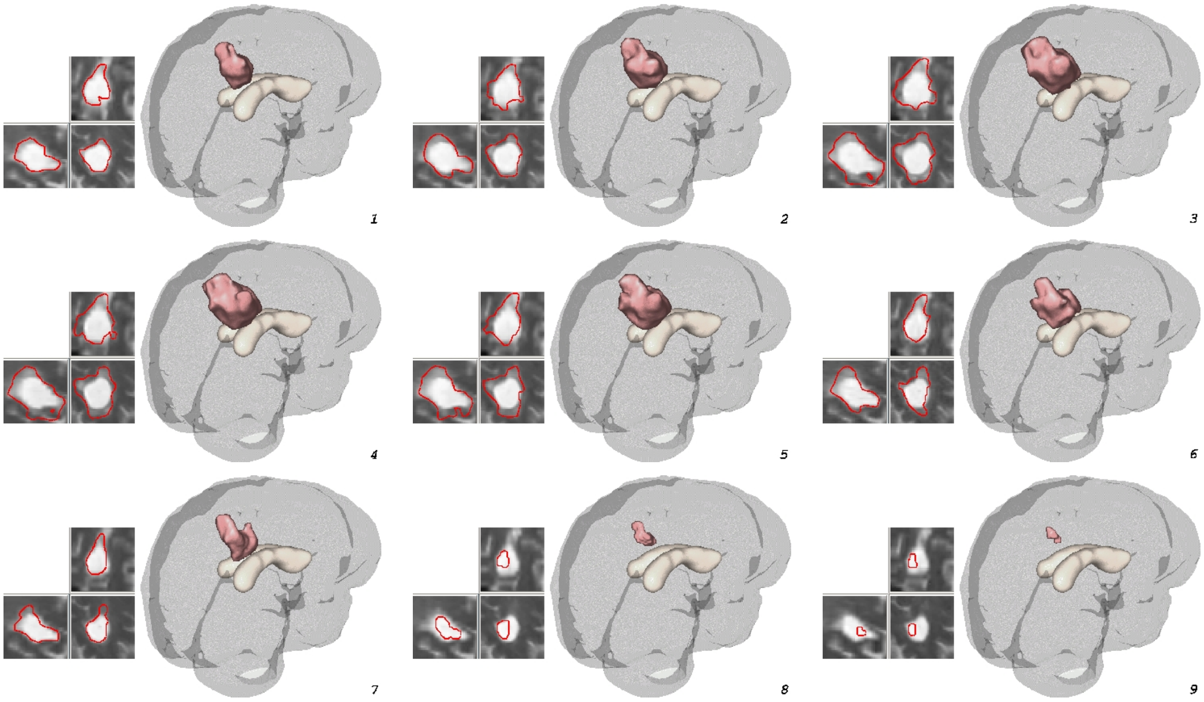


Fig. 7.24 – *En isolant une région d'intérêt autour d'une lésion, on a pu détecter et segmenter (peu précisément) la lésion évolutive contenue dans notre sous-image (sous-série d'images plus exactement). Les neuf premières acquisitions de la série BW ont été utilisées.*

donnerait de très bons résultats.

En résumé, l'utilisation d'une telle méthode n'est pas exactement adaptée à l'analyse rétrospective de séries d'IRM, mais plutôt à la comparaison directe de deux images. Pour une analyse rétrospective utilisant les déformations entre les couples d'images successives, Calmon *et al.* proposent plutôt de segmenter manuellement les lésions dans la première acquisition, puis de propager et de quantifier les évolutions grâce au champ de vecteurs calculés (Calmon et al., 1998a).

Enfin, nous pouvons remarquer que dans les différents exemples que nous avons présentés, la détection est généralement de bonne qualité, mais la segmentation est très imprécise.

7.3.4 Affinage de la segmentation par utilisation de modèles déformables

La segmentation obtenue avec la méthode fondée sur les champs de vecteurs entre deux images n'est pas précise. Puisque la détection des zones évolutives est correcte, nous proposons d'utiliser le résultat de seuillage sur le jacobien comme la forme initiale d'une surface déformable en 3D (Montagnat et Delingette, 1998). Un modèle déformable a l'avantage de combiner les informations géométriques et l'image elle-même pour aboutir à une segmentation. Plus précisément, un modèle déformable évolue sous l'influence de forces internes et externes : les forces internes assurent une certaine régularité géométrique du modèle surfacique tandis que les forces externes poussent la surface vers les bords de la lésion en utilisant le gradient de l'image. Avec une telle méthode, on obtient effectivement une meilleure segmentation qu'originellement (voir figures 7.24 et 7.25).

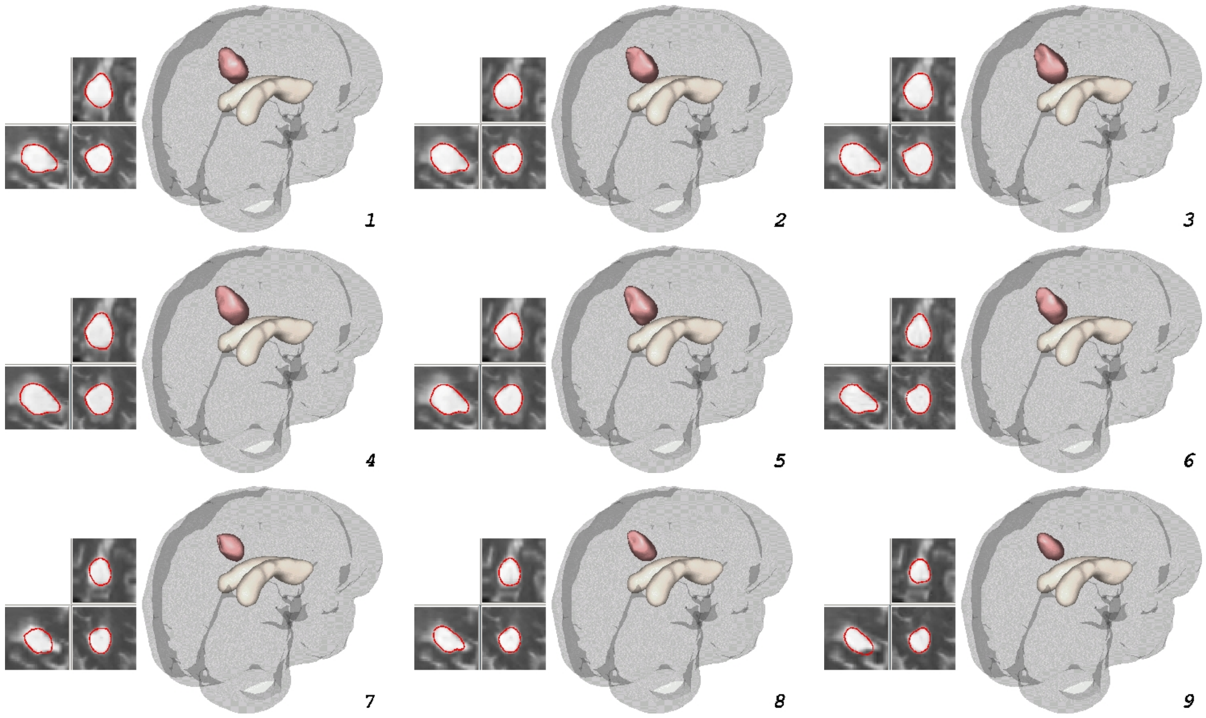


FIG. 7.25 – *On peut améliorer la segmentation des lésions évolutives en considérant notre segmentation initiale (obtenue après seuillage du jacobien et présentée à la figure 7.24 pour cet exemple) comme une surface déformable «guidée» par le gradient de l'IRM.*

7.3.5 Discussion

La détection et la quantification des évolutions lésionnelles en sclérose en plaques semblent tout à fait possible en utilisant une méthode fondée sur le calcul et l'exploitation d'un champ de déplacements apparents entre deux images. Notons que la qualité des images (rapport signal sur bruit, résolution spatiale, résolution temporelle, ...) est primordiale. La spécificité est généralement plus élevée pour des images de bonne qualité.

De plus, une telle méthode repose sur des prétraitements indispensables qui vont directement influencer la qualité des résultats. Tout d'abord l'alignement des images les positionne dans un repère rigide commun qui facilite et rend plus robuste le calcul du champ de vecteurs par recalage non rigide ; cette étape est importante mais ne demande pas une précision trop grande, puisque les opérateurs que nous utilisons sont indépendants de la composante rigide du champ. Par contre, ces mêmes algorithmes de recalage non rigide sont inspirés par les méthodes de flot optique qui reposent sur l'hypothèse que les intensités sont conservées entre les deux images ; la correction des intensités entre deux IRM est donc déterminante pour la qualité des résultats.

Le calcul du champ de vecteurs est également un point clé de notre méthode. Plusieurs difficultés restent encore en suspens, dont deux nous paraissent majeures :

– le calcul du champ est biaisé dans le cas où il y a apparition ou disparition de lésion (problème d'appariement entre les deux images) ;
– le choix des méthodes et de l'amplitude de la régularisation du champ lors de son calcul dépend généralement des images, mais aussi du problème à résoudre ; en pratique, le choix est encore assez arbitraire, et l'objectif principal est de retrouver des déformations aussi fines que possibles, tout en lissant les déplacements irréguliers aberrants.

Le calcul du jacobien peut lui aussi être fait à plusieurs échelles (en modifiant soit le sigma du lissage pour le calcul utilisant les dérivées, soit la taille du voisinage pour le calcul utilisant l'approximation par une transformation affine) ; nous avons choisi de rester au niveau d'échelle le plus fin, afin d'obtenir des détections et des segmentations de la taille du voxel.

Une fois le jacobien calculé, le choix du seuil reste difficile. Il permet de conserver les voxels dont la variation de volume est plus importante que la valeur choisie. Plusieurs difficultés restent ici encore à surmonter.

– Cette valeur n'est pas directement reliée à l'évolution globale de chaque lésion. Il faudrait intégrer (dans notre cas discret, faire la moyenne) le jacobien sur une région (mais sur laquelle ?) pour connaître la variation globale de volume de cette région.
– Il est difficile de choisir le seuil par rapport au problème médical à résoudre ; on aimerait connaître le rapport entre la spécificité et la sensibilité de la mesure (équilibre entre nombre de faux positifs et nombre de faux négatifs). Ceci doit se faire au cours d'un travail de validation long et fastidieux avec des experts du domaine médical : nous avons entamé récemment un tel travail et nous en présentons les prémices dans le chapitre suivant. En dehors de cette validation, on peut regarder ce qu'on obtient pour des variations connues dans l'image : on peut calculer la valeur moyenne du jacobien que l'on obtient sur une sphère (lésions) dont le rayon varie d'un voxel, en fonction de sa taille (voir tableau 7.5). On peut également s'intéresser à ce qu'on obtient sur des images de sujet sain dont les évolutions ne sont dues qu'à des modifications de l'image, et pas du cerveau imagé (voir figure 7.26).
– Toutes les lésions évolutives n'ont pas la même variation de volume. Appliquer un seuil unique sur l'image de jacobien va donc certainement être un outil de détection d'évolution, à partir d'une certaine valeur, très efficace, mais un piètre outil de segmentation. Nous avons commencé à explorer des solutions pour utiliser les valeurs de jacobien pour la détection de régions d'intérêts, dans lesquelles on peut utiliser un algorithme de croissance de région reposant à la fois sur les valeurs du jacobien, mais aussi sur les valeurs de l'intensité et du gradient de l'image originale. Les essais que nous avons menés sont encourageants, mais pas encore concluants.

La segmentation est en quelque sorte la solution idéale en ce sens qu'elle permet de déterminer exactement la position, la taille, l'évolution de chaque lésion. nous pensons qu'il est également possible et intéressant de quantifier les différentes évolutions dans l'image sans être obligé de les segmenter. Nous proposons par exemple d'ajuster localement (sur une région d'intérêt détectée grâce au jacobien) une transformation paramétrique : la valeur des paramètres donne alors une

Rayon en voxels	2	3	4	5	6	7	8	9
Volume de la sphère	33,5	113,1	268,1	523,6	904,7	1436,8	2144,7	3053,6
Variation de volume pour une augmentation du rayon d'un voxel	$\times$3,38	$\times$2,37	$\times$1,94	$\times$1,73	$\times$1,59	$\times$1,49	$\times$1,42	$\times$1,37
Seuil sur le logarithme de la valeur absolue du jacobien ($\|ln(jac)\|$)	$\geq$ 1,22	$\geq$ 0,86	$\geq$ 0,66	$\geq$ 0,55	$\geq$ 0,46	$\geq$ 0,40	$\geq$ 0,35	$\geq$ 0,31

TAB. 7.5 – *Valeurs des variations de volume pour des sphères de rayon 2 à 9, pour une variation de rayon de 1 voxel. Les variations de volume sont très importantes sur les petites régions évolutives. La valeur du jacobien peut être élevée dans de petites régions évolutives, même si le déplacement local est de l'ordre du voxel. À l'inverse, plus une région au dessus d'un seuil du jacobien est grande, plus on peut avoir confiance dans le résultat.*

idée de l'évolution dans cette région (voir figures 7.27 et 7.28) : changement d'échelle, torsion, compression dans une direction, ... Pour aller un peu plus loin, on peut ajuster plusieurs transformations localement et ne garder que celle pour laquelle les résidus sont les plus petits (celle qui s'ajuste le mieux sur le champ de vecteurs dans cette région).

Enfin, rappelons qu'il semble difficile d'analyser rétrospectivement une série complète d'images. La méthode que nous proposons est mieux adaptée à une comparaison directe entre deux images d'une série.

7.4 Avec une analyse par intensité

Nous allons maintenant présenter des résultats obtenus à partir des deux méthodes fondées sur l'analyse des profils d'intensité en chaque point. Nous avons expérimenté nos algorithmes sur les quatre séries de données $B1$, $B2$, $B3$ et BW.

7.4.1 Modèle linéaire

Les résultats présentés dans cette section sont obtenus par la méthode présentée au chapitre 6 et plus spécifiquement aux sections 6.2.3, 6.3.3 et 6.4.1.

Rappelons que pour la méthode utilisant le modèle linéaire (modèle moyen ajusté avec le modèle général linéaire), nous devons répéter des analyses statistiques à temps discrets. Nous avons choisi de réaliser une analyse par semaine dans tous nos exemples.

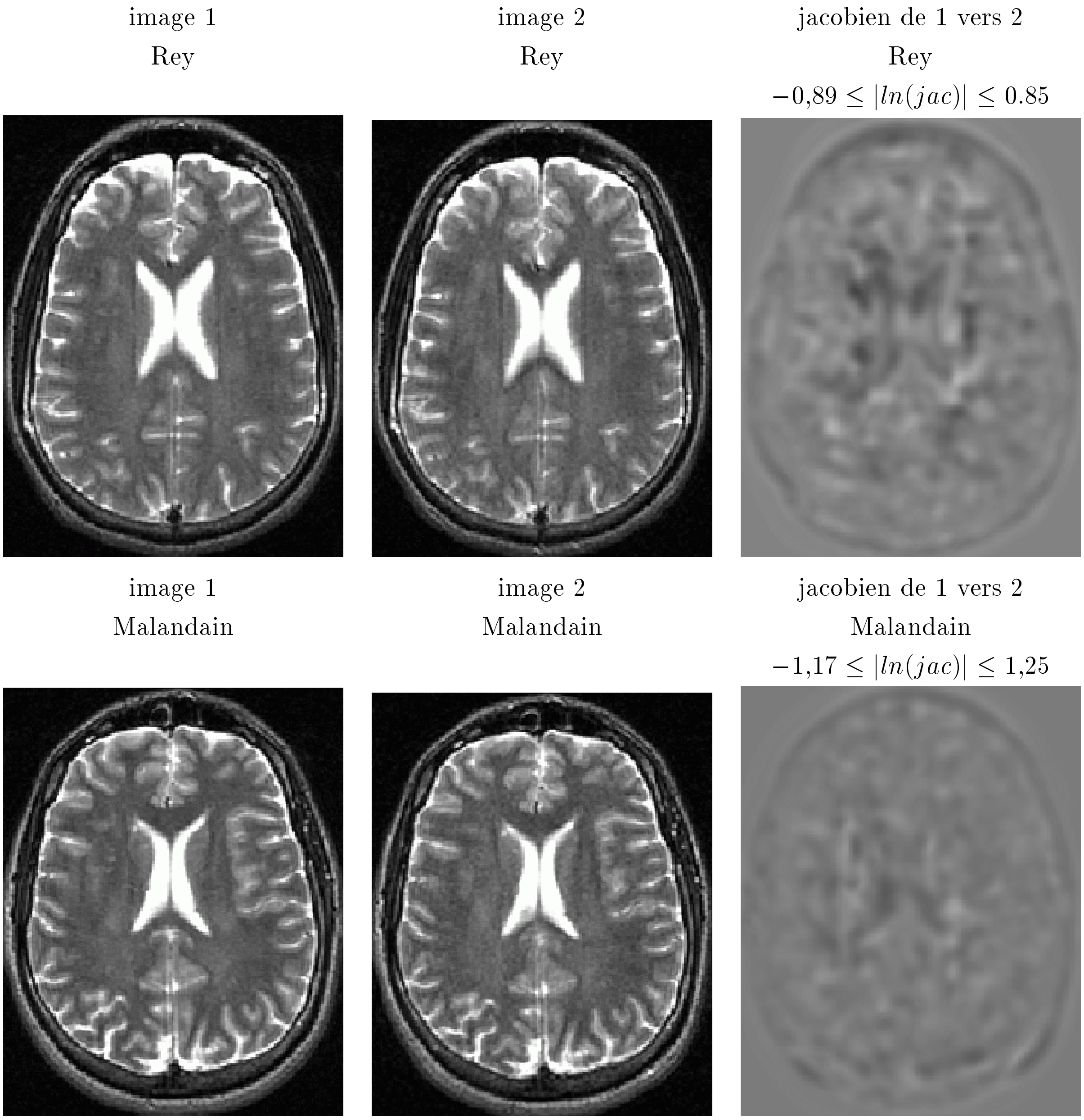


FIG. 7.26 – *Pour les images de deux sujets supposés sains, on retrouve des variations de volume locales qui semblent importantes. Cependant, les régions à forte valeur sont toujours assez petites ce qui correspond au tableau 7.5.*

7.4.1.1 Temps de calcul

Nous donnons ici un ordre d'idée des temps de calcul obtenus sur le même matériel que celui présenté à la section 7.3.1.6, et toujours sur la série BW. Nous avons principalement utilisé matlab [1] et SPM (Ashburner et al., 1999) pour appliquer nos algorithmes.

1. Matlab. The Language of Technical Computing. http://www.matworks.com

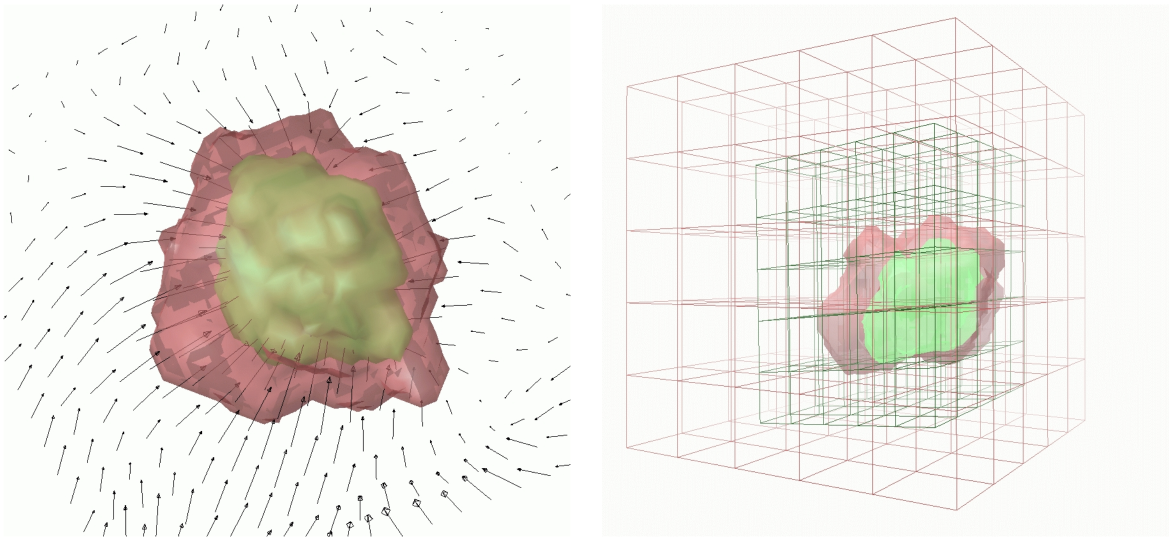


Fig. 7.27 – *Sur une région d'intérêt, on peut ajuster une transformation paramétrique sur le champ de vecteurs. Les paramètres de la transformation permettent de quantifier cette évolution. Ici, un exemple sur une lésion croissante. À gauche, on voit la lésion et sa transformée par une transformation affine. À droite, on voit l'effet de la transformation calculée sur une grille régulière.*

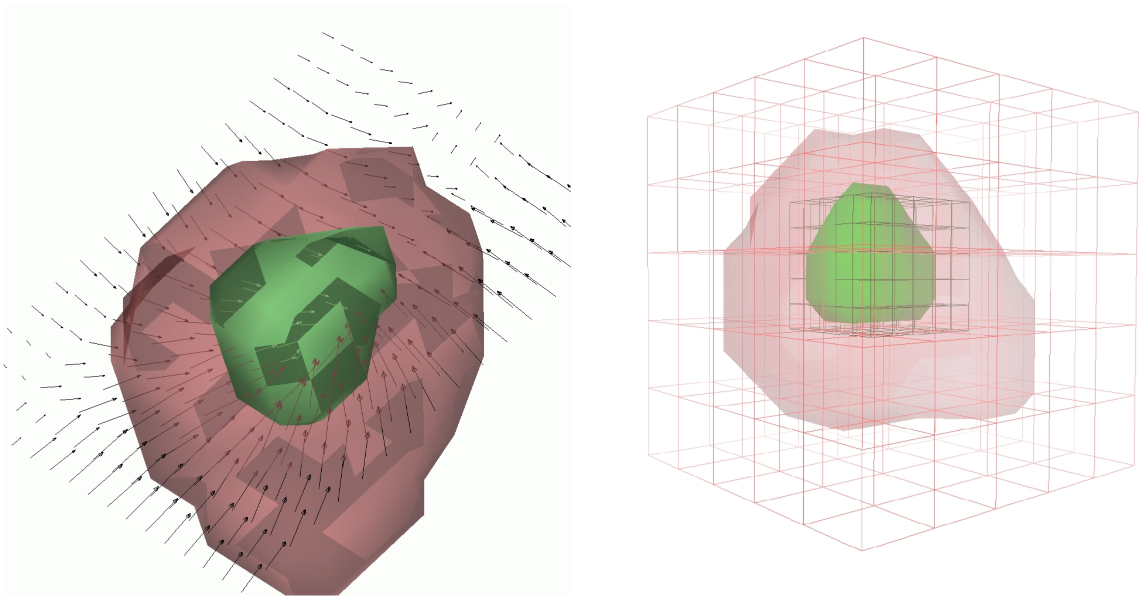


Fig. 7.28 – *Sur une région d'intérêt, on peut ajuster une transformation paramétrique sur le champ de vecteurs. Les paramètres de la transformation permettent de quantifier cette évolution. Ici, un exemple sur une lésion décroissante. À gauche, on voit la lésion et sa transformée par une transformation homothétique. À droite, on voit l'effet de la transformation calculée sur une grille régulière.*

Le temps d'estimation du modèle moyen sur un groupe d'apprentissage de 54 profils tirés de 10 lésions différentes est de 1 min. 45 s. Pour une analyse statistique incluant l'ajustement du modèle moyen (avec SPM), les temps de calcul sont approximativement de 2 minutes.

De là, pour n analyses (autant que de semaines entre la première et la dernière acquisitions utilisées), on a un temps de calcul d'environ $2 \times n$ minutes.

7.4.1.2 Résultats sur la série BW

La figure 7.29 montre les images résultats que l'on obtient à un instant fixé (ici la 4e semaine de la série). Faisons ici quelques rappels et remarques sur ces images :

- le paramètre β_1 est la valeur d'amplitude du modèle ;
- le paramètre β_2 est le niveau de référence de l'intensité ;
- les résidus en chaque voxel sont effectivement gaussiens, nous l'avons vérifié sur quelques points tirés au hasard avec un test de Kolmogorov-Smirnov avec une valeur de significativité de 5% ;
- la carte en t est obtenue en prenant en compte la valeur du paramètre β_1 et de la somme des carrés des résidus (appelés σ^2) ;
- la carte en t est seuillée à un niveau arbitraire de 4,45 dans ce cas ;
- la théorie des champs aléatoires nous permet d'estimer avec une bonne approximation la distribution de probabilité corrigée (pour les comparaisons multiples) des groupes supraseuils ; nous avons gardé les groupes supraseuils au dessus de 10 voxels, et nous avons vérifié *a posteriori* qu'ils ont tous une probabilité d'apparition, suivant la distribution estimée, de moins de 1% (voir figure 6.13 au chapitre 6).

Sur les figures 7.30 à 7.35 on a une vue d'ensemble des résultats obtenus sur la série d'images pour les 12 premières semaines d'acquisition (image originale à cet instant ainsi que l'image de β_1, la carte en t et l'image des groupes supraseuils) sur 2 coupes de la série BW.

À partir de là, on peut assembler les résultats en utilisant par exemple un codage des instants discrets par la couleur. Comme les différentes analyses statistiques sont indépendantes, on peut retrouver qu'un même voxel appartient à un groupe supraseuil significatif à plusieurs instants. Nous proposons trois possibilités de visualisation de cet assemblage d'images de groupe supraseuils significatifs (voir figures 7.37 et 7.36) :

- la couleur code l'instant où le voxel appartient à un groupe supraseuil significatif pour la première fois dans cette série (c'est la date à partir de laquelle on peut considérer qu'il est atteint par une lésion) ;
- la couleur code l'instant où le voxel appartient à un groupe supraseuil significatif pour la dernière fois dans cette série (c'est la date à partir de laquelle on peut considérer qu'il est n'est plus atteint par une lésion jusqu'à la fin de la série) ;
- la couleur code l'instant où le voxel appartient à un groupe supraseuil significatif et où la valeur de β_1 est maximale (c'est la date qui doit correspondre au maximum d'intensité du voxel).

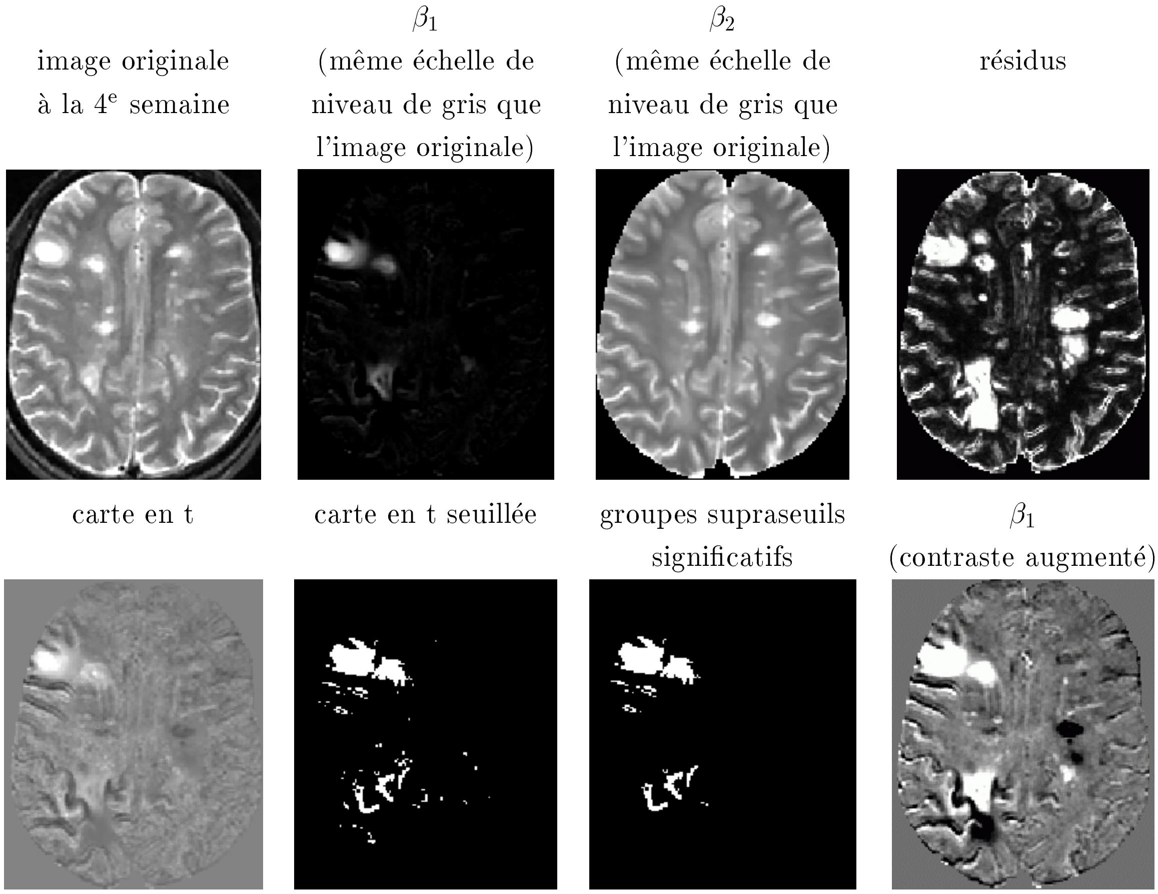


FIG. 7.29 – *Un exemple des cartes de résultats obtenus pour une étude avec un temps fixé à la 4e semaine de la série.*

On peut également présenter les mêmes résultats en 3D, comme le montre la figure 7.38.

7.4.1.3 Résultats sur la série $B1$

Les figures 7.39 et 7.40 présentent succinctement les résultats que nous avons obtenus sur la série $B1$.

7.4.1.4 Résultats sur la série $B2$

Les figures 7.41 et 7.42 présentent succinctement les résultats que nous avons obtenus sur la série $B2$.

7.4.1.5 Résultats sur la série $B3$

Les figures 7.43 et 7.44 présentent succinctement les résultats que nous avons obtenus sur la série $B3$.

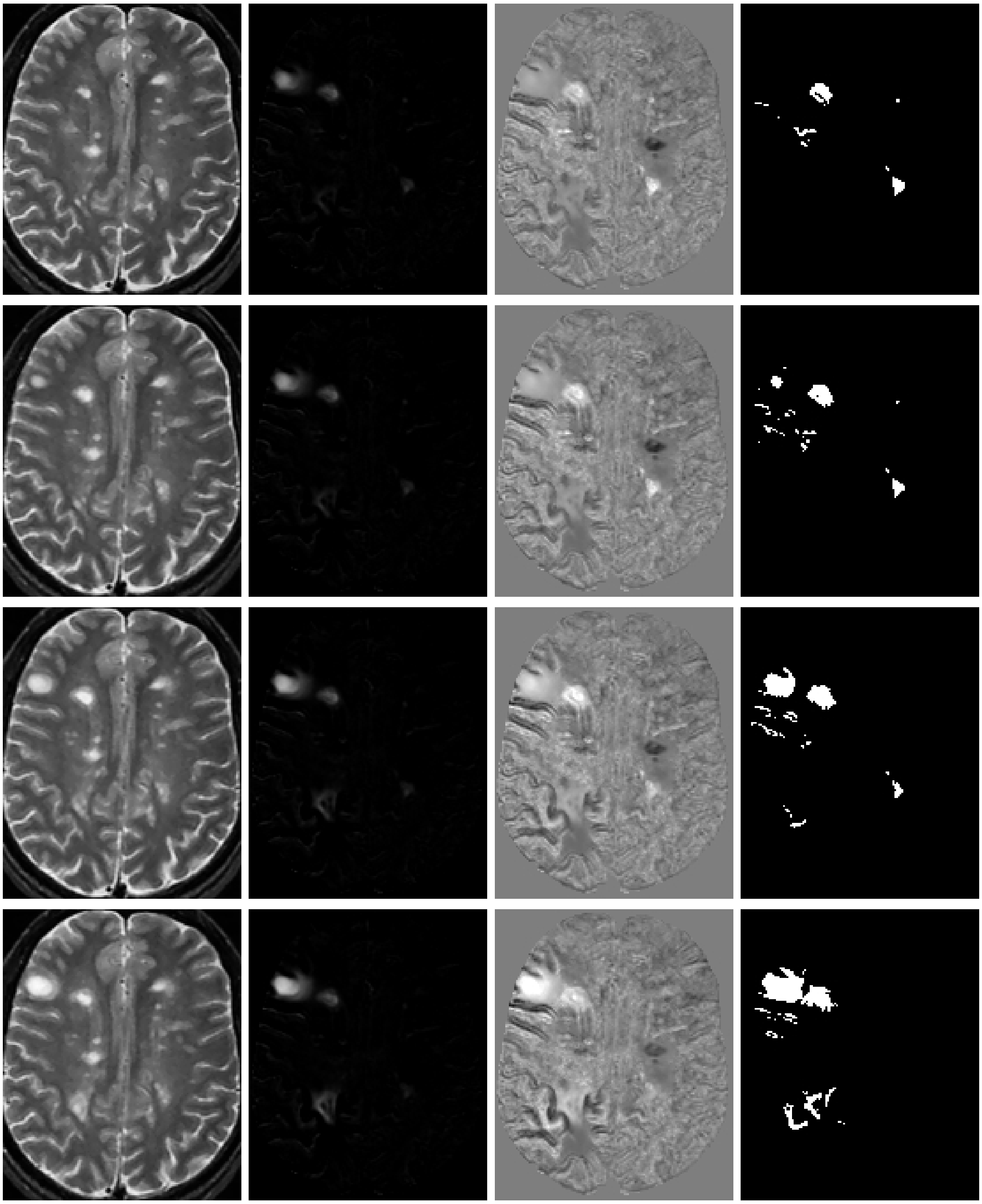


FIG. 7.30 – *Résultats sur les 4 premières semaines de la série BW, présentés sur une coupe axiale de l'IRM. De gauche à droite : l'image originale à l'instant d'acquisition fixé ; l'image du paramètre* β_1 *; la carte en t ; l'image des groupes supraseuils* ($t \geq 4{,}45$) *significatifs (taille du groupe* ≥ 10) *à cet instant.*

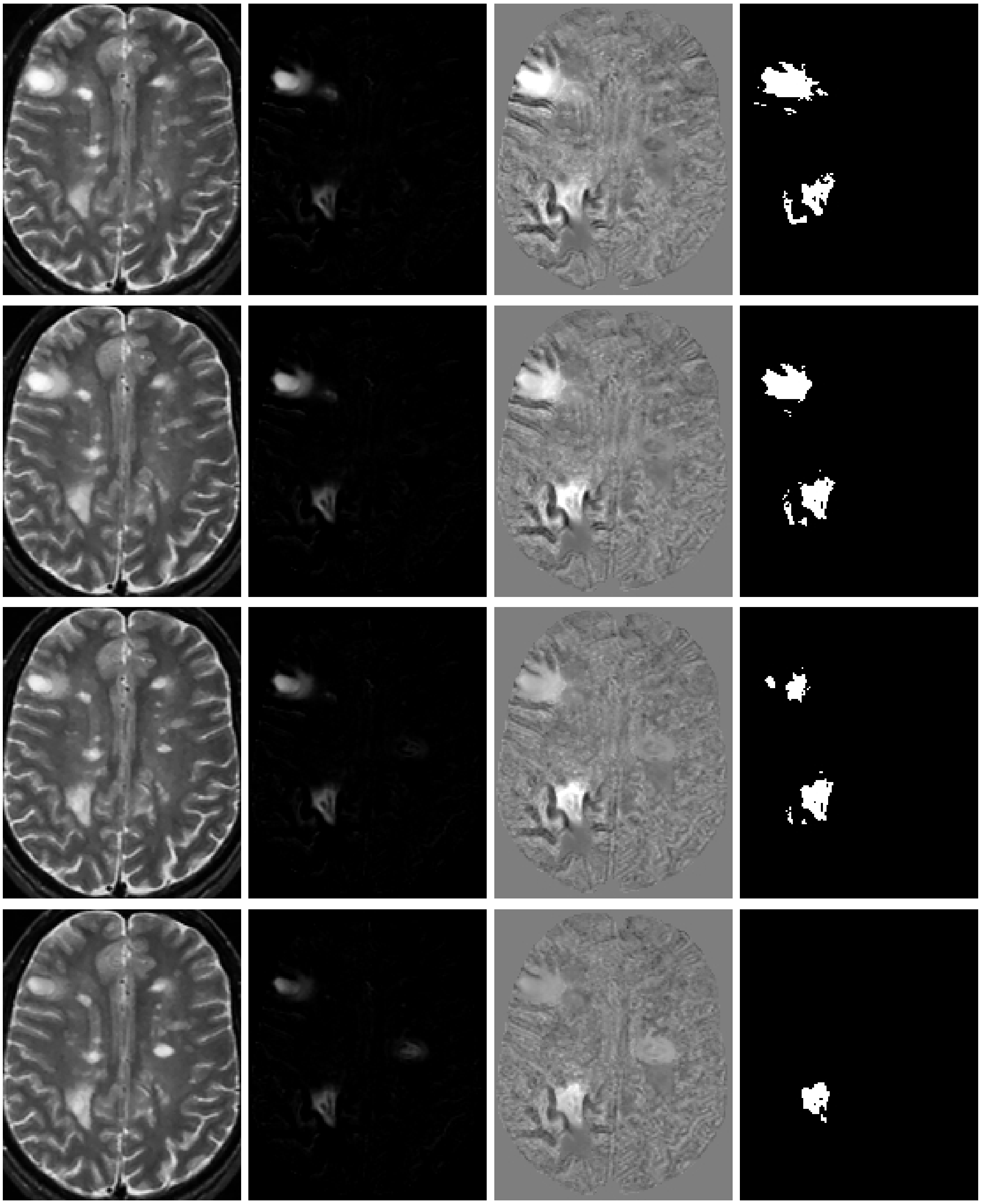


Fig. 7.31 – *Résultats sur semaines 5 à 8 de la série BW, présentés sur une coupe axiale de l'IRM (voir figure 7.30). De gauche à droite : l'image originale à l'instant d'acquisition fixé ; l'image du paramètre* β_1 *; la carte en t ; l'image des groupes supraseuils (*$t \geq 4{,}45$*) significatifs (taille du groupe* ≥ 10*) à cet instant.*

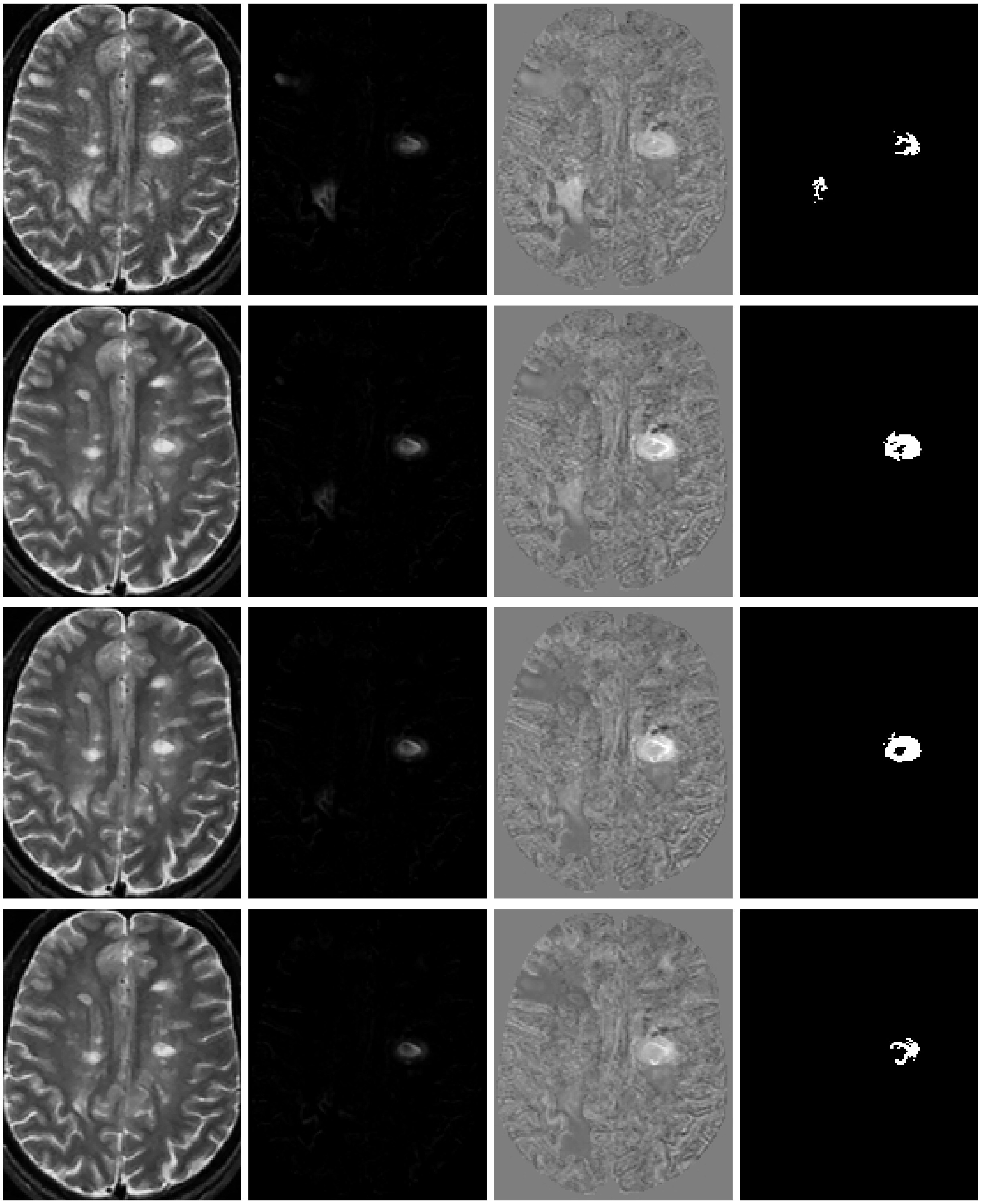


FIG. 7.32 – *Résultats sur semaines 9 à 12 de la série BW, présentés sur une coupe axiale de l'IRM (voir figures 7.30 et 7.31). De gauche à droite : l'image originale à l'instant d'acquisition fixé ; l'image du paramètre* β_1 *; la carte en t ; l'image des groupes supraseuils (*$t \geq 4{,}45$*) significatifs (taille du groupe* ≥ 10*) à cet instant.*

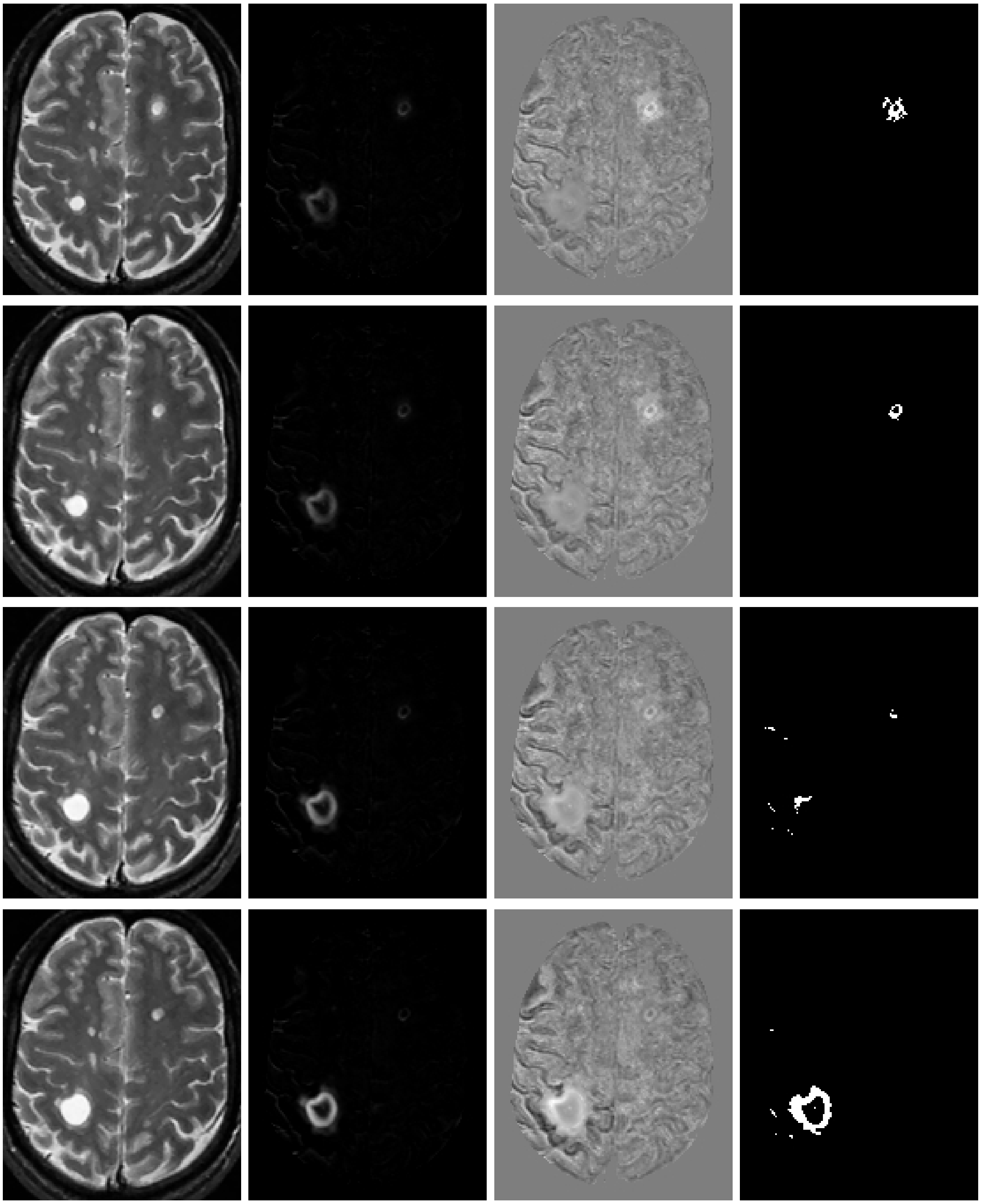


FIG. 7.33 – *Résultats sur les 4 premières semaines de la série BW, présentés sur une deuxième coupe axiale de l'IRM. De gauche à droite : l'image originale à l'instant d'acquisition fixé ; l'image du paramètre β_1 ; la carte en t ; l'image des groupes supraseuils ($t \geq 4{,}45$) significatifs (taille du groupe ≥ 10) à cet instant.*

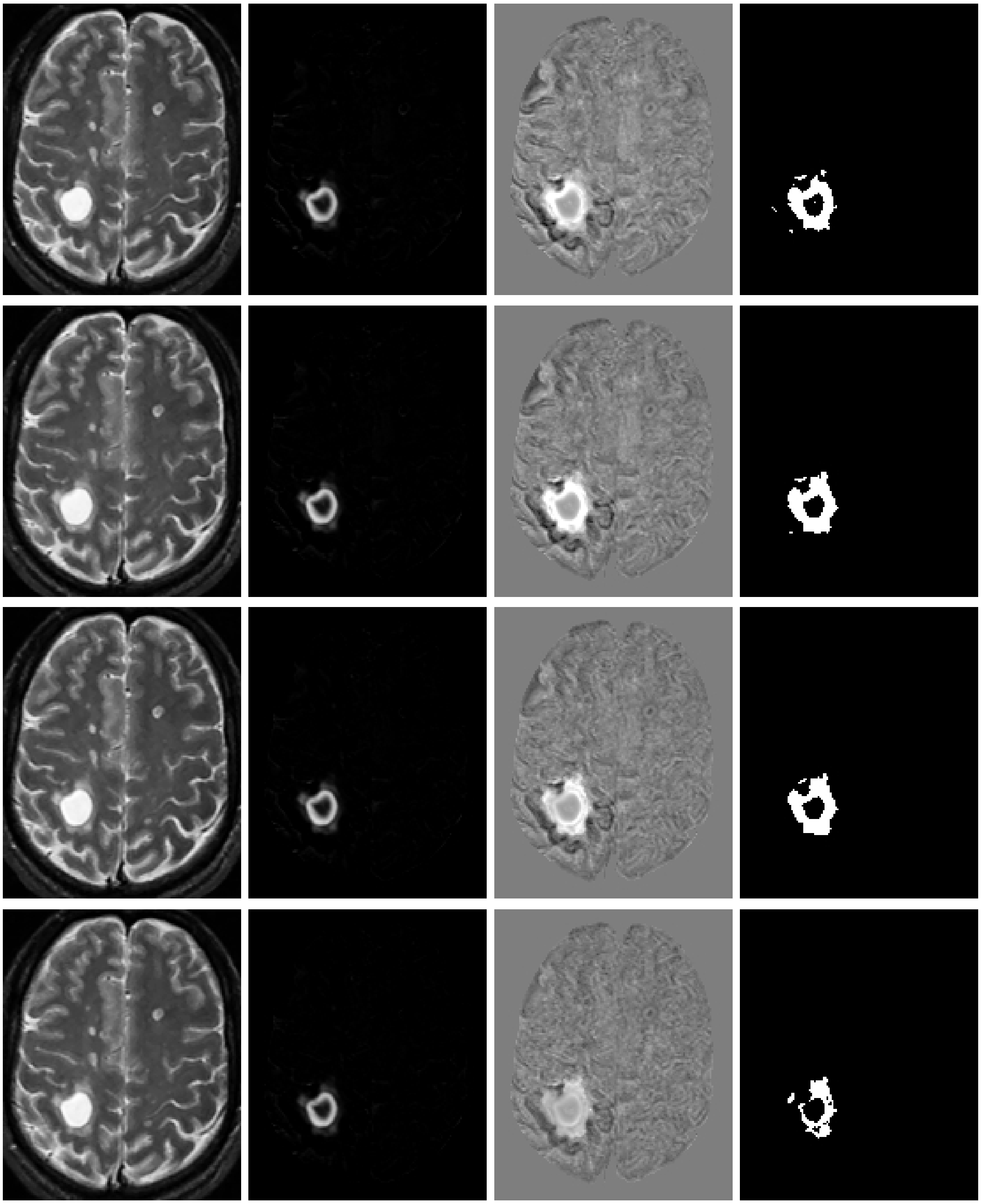


FIG. 7.34 – *Résultats sur semaines 5 à 8 de la série BW, présentés sur une deuxième coupe axiale de l'IRM (voir figure 7.33). De gauche à droite : l'image originale à l'instant d'acquisition fixé ; l'image du paramètre β_1 ; la carte en t ; l'image des groupes supraseuils ($t \geq 4{,}45$) significatifs (taille du groupe ≥ 10) à cet instant.*

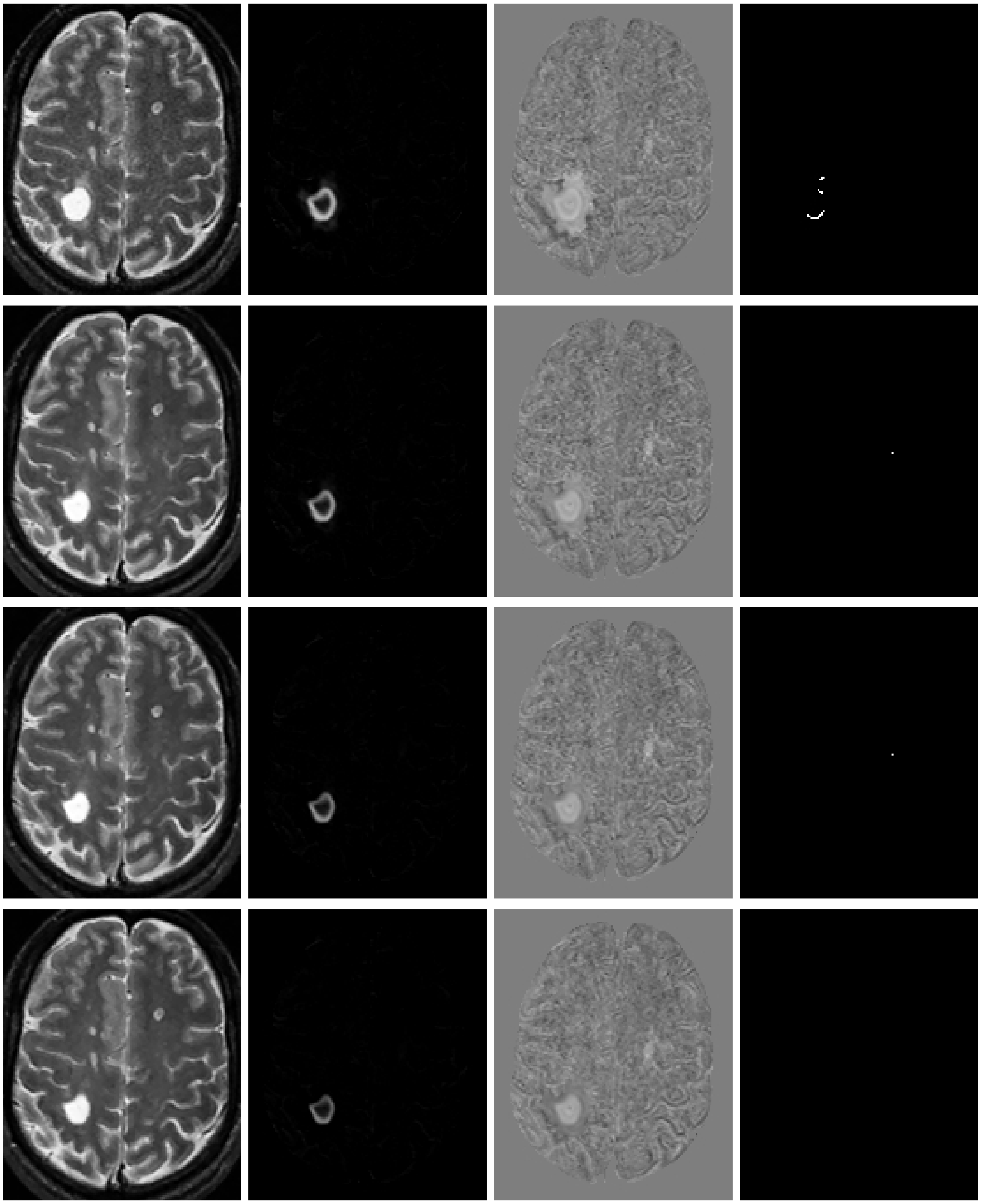


FIG. 7.35 – *Résultats sur semaines 9 à 12 de la série BW, présentés sur une deuxième coupe axiale de l'IRM (voir figures 7.33 et 7.34). De gauche à droite : l'image originale à l'instant d'acquisition fixé ; l'image du paramètre β_1 ; la carte en t ; l'image des groupes supraseuils ($t \geq 4{,}45$) significatifs (taille du groupe ≥ 10) à cet instant.*

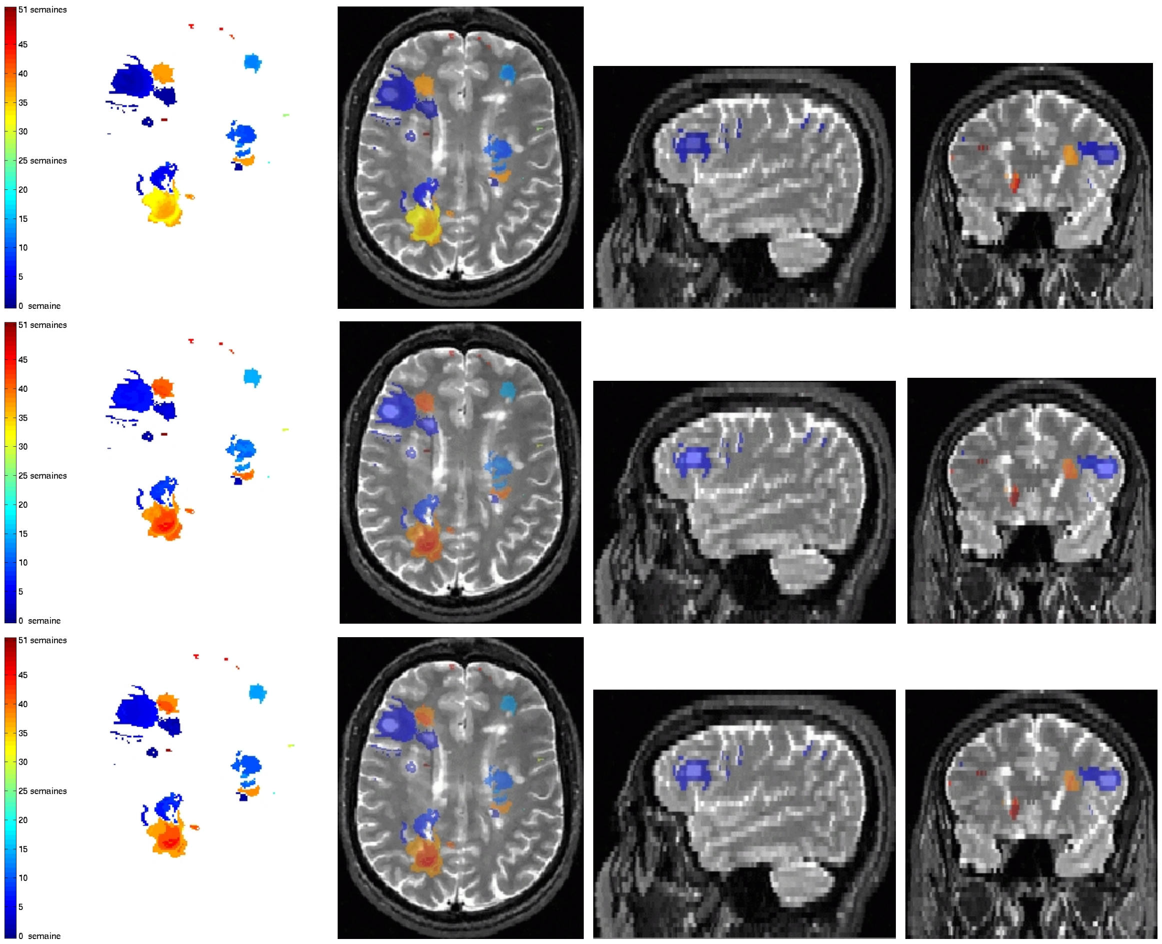


FIG. 7.36 – *Résultats assemblés : de la première à la dernière ligne, on voit les résultats du premier instant où les voxels appartiennent à des groupes supraseuils significatifs, du dernier instant, et de l'instant où* β_1 *est maximum. De gauche à droite : l'échelle de couleur utilisée pour coder les semaines (rappelons que les instants sont discrets), une coupe axiale de l'image originale avec le résultat superposé, une coupe sagittale de l'image originale avec le résultat superposé et une coupe coronale de l'image originale avec le résultat superposé. Notons enfin que l'on détecte quelques sillons dans la périphérie de certaines grosses lésions : nous pensons que ceci peut être causé par un effet de masse des lésions de sclérose en plaques.*

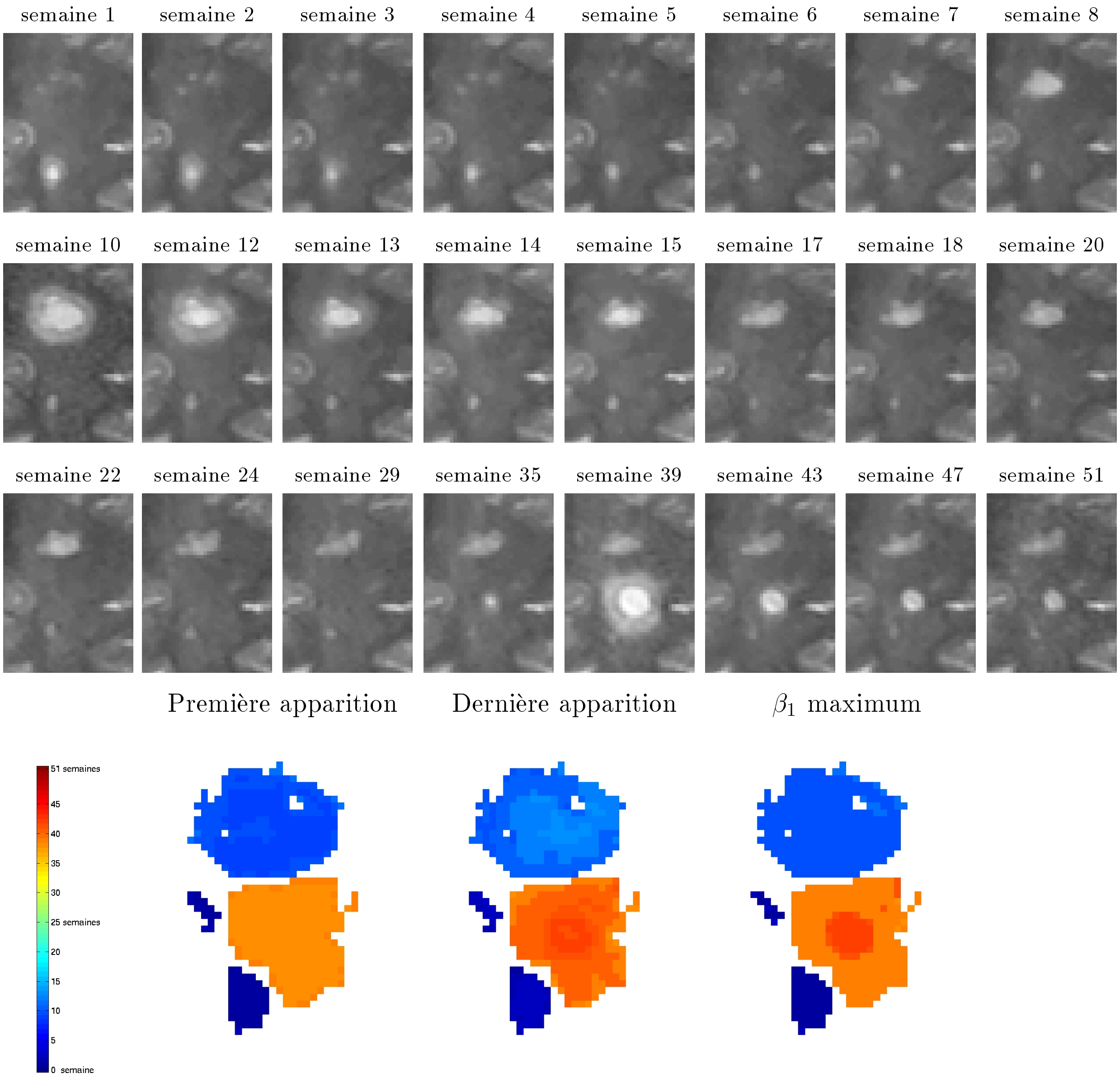


FIG. 7.37 – *Résultats sur une région d'intérêt au cours des 24 acquisitions (sur 51 semaines).*

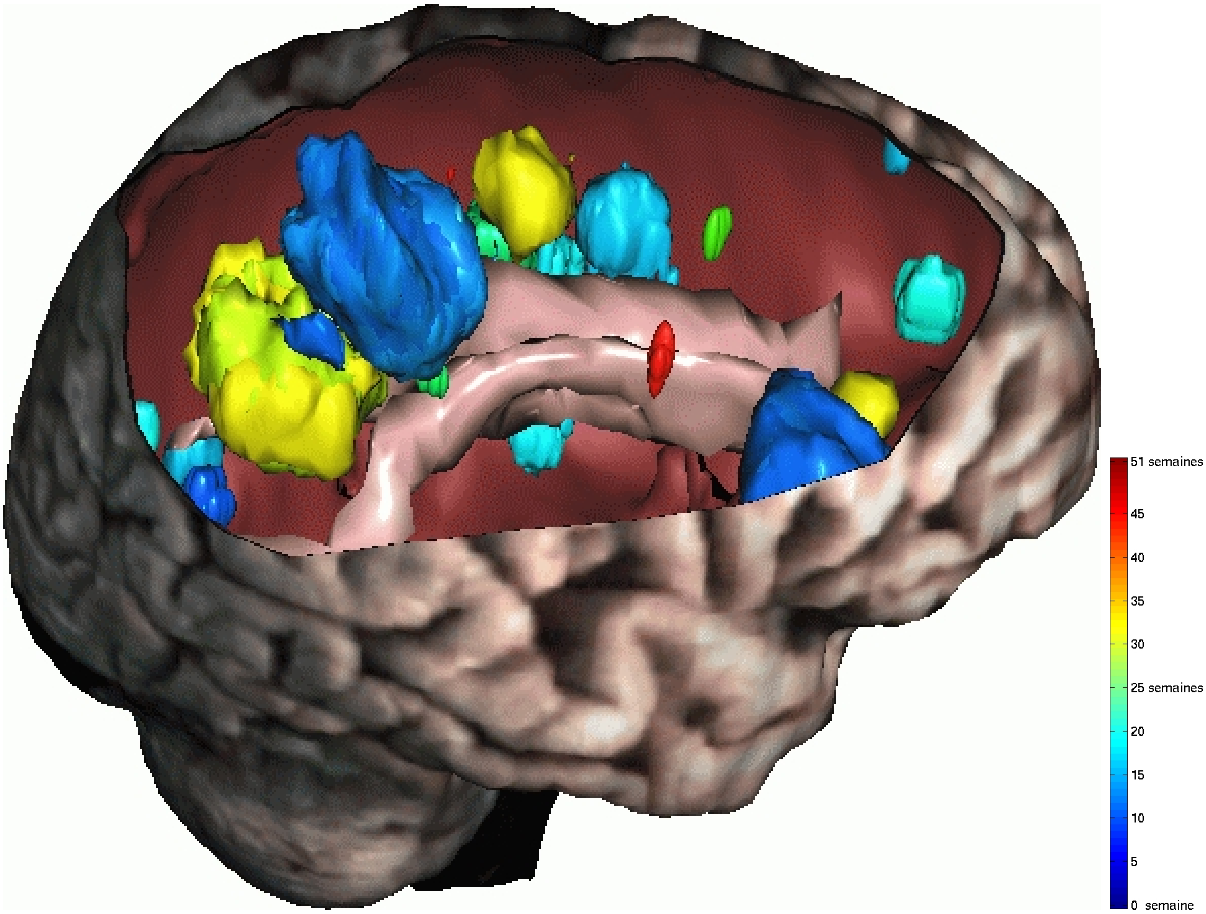


FIG. 7.38 – *Résultats assemblés en 3D en gardant l'instant de première fois où le voxel appartient à un groupe supraseuil significatif.*

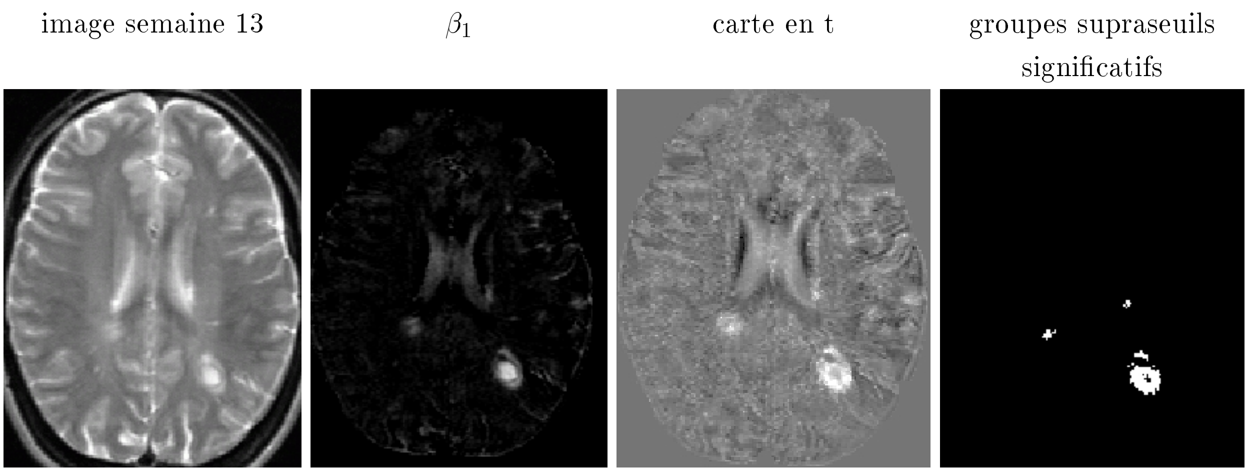


FIG. 7.39 – *Résultats pour la semaine 13 de la série B1.*

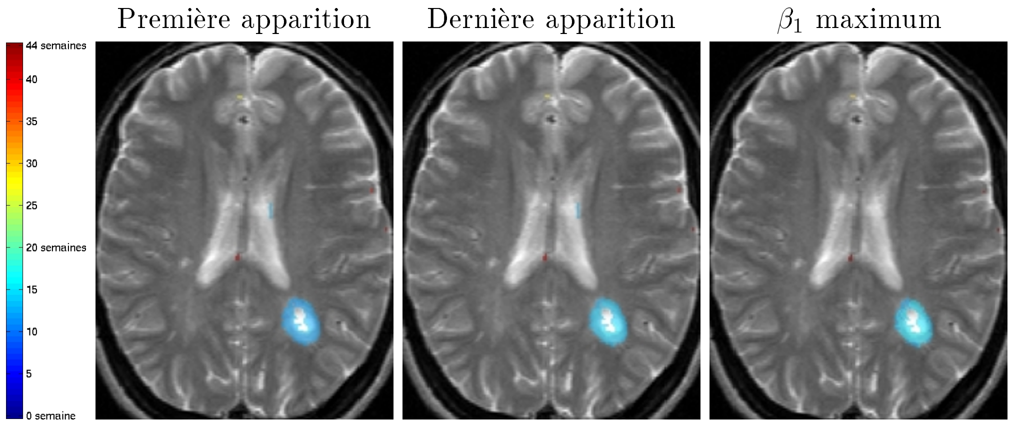


Fig. 7.40 – *Résultats assemblés pour la série B1.*

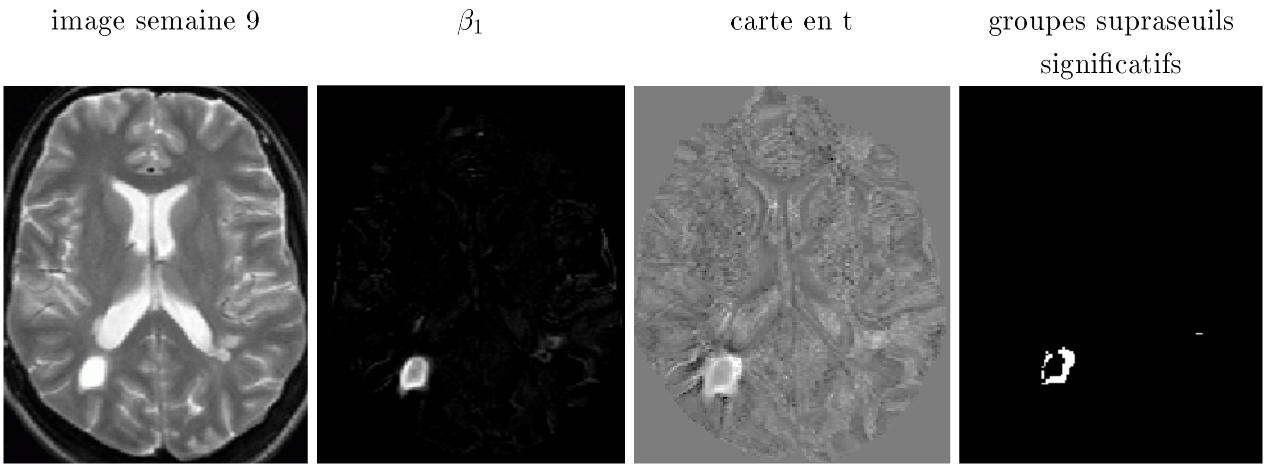


Fig. 7.41 – *Résultats pour la semaine 9 de la série B2.*

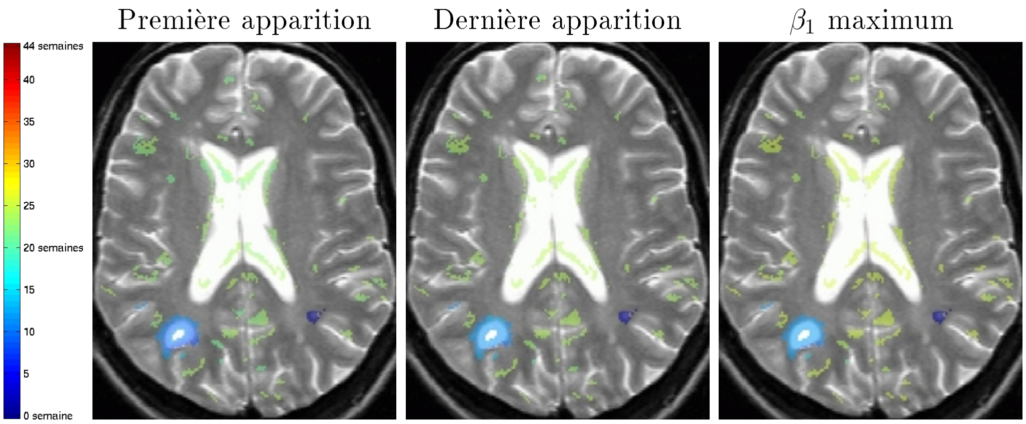


Fig. 7.42 – *Résultats assemblés pour la série B2. Des problèmes de recalage et surtout de rééchantillonnage (dus principalement à la faible résolution spatiale des images en z) sont la cause des activations retrouvées entre les semaines 21 à 24.*

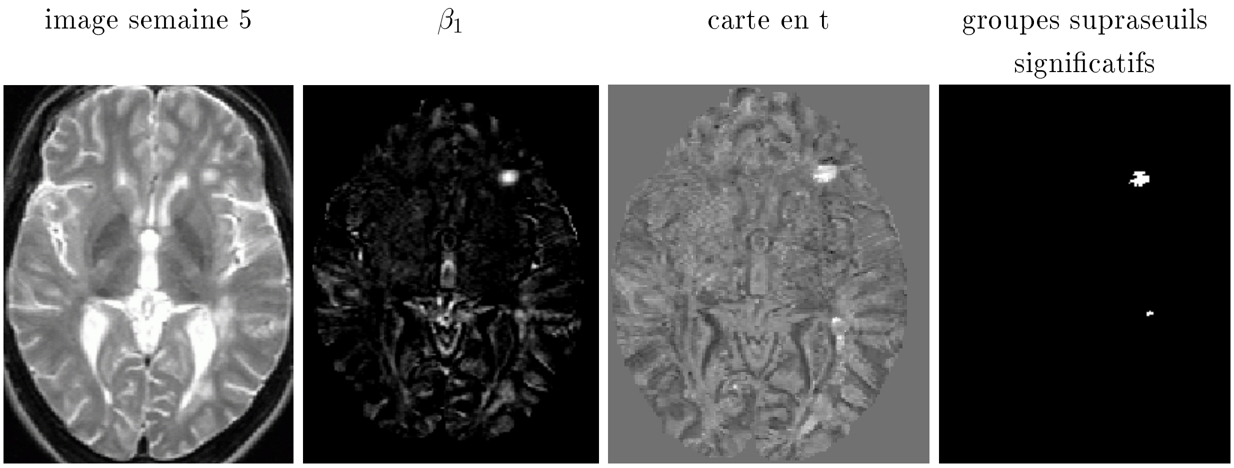


FIG. 7.43 – *Résultats pour la semaine 5 de la série $B3$.*

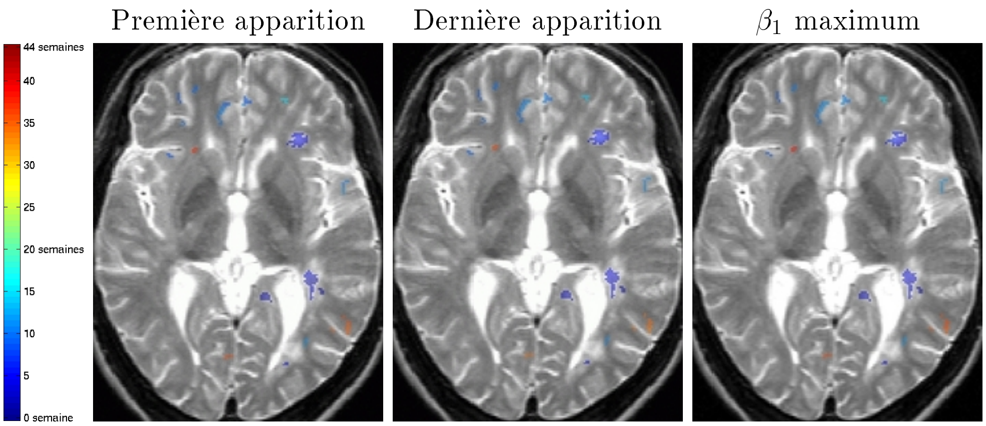


FIG. 7.44 – *Résultats assemblés pour la série $B3$. Encore une fois, la faible qualité des images perturbe les résultats.*

7.4.2 Modèle non-linéaire

Les résultats présentés dans cette section sont obtenus par la méthode présentée au chapitre 6 et plus spécifiquement aux sections 6.2.2, 6.3.4 et 6.4.2.

Rappelons que pour la méthode utilisant le modèle non-linéaire (modèle dont le temps est un paramètre), nous n'avons besoin de mener qu'une seule analyse statistique pour détecter tous les instants. Par contre, il n'existe plus de solution analytique connue pour le calcul des probabilités : si on calculait de la même manière que précédemment les cartes en t, elles ne suivraient plus une loi de Student. On doit alors estimer la probabilité suivant la taille de groupes supraseuils ; nous faisons cela avec des tests de permutation sur les images de la série.

Précisons aussi que pour obtenir de bons résultats, nous sommes obligés d'éliminer un certain nombre d'ajustements qui n'ont pas de sens pour notre étude : nous retirons tous les points dont le paramètre temporel est estimé en dehors des temps d'acquisition de la série étudiée (les points dans les lésions ne sont quasiment jamais concernés, car pour eux l'ajustement est généralement très stable).

7.4.2.1 Temps de calcul

Nous donnons ici un ordre d'idée des temps de calcul obtenus sur le même matériel que celui présenté à la section 7.3.1.6, et toujours sur la série BW. Nous avons principalement utilisé matlab [1] et SPM (Ashburner et al., 1999) pour appliquer nos algorithmes.

Le temps d'ajustement du modèle est ici beaucoup plus long. En effet, on cherche à ajuster en chaque point un modèle non-linéaire pour lequel on ne connaît pas de solution analytique (à la différence du cas précédent utilisant le modèle général linéaire) : il faut maintenant utiliser une méthode d'optimisation. Nous avons utilisé la méthode de Powell. En ne travaillant que sur le cerveau (et pas sur l'image complète), nous arrivons à des temps de calcul de plusieurs heures (un peu moins de 7 heures sur la série BW).

Les tests de permutation pour le calcul des densités de probabilité ne doivent être faits qu'une seule fois pour un lot de séries comparables d'images. Il faut dans ce cas faire l'ajustement des paramètres sur une dizaine de permutations des images. Si on fait tout de manière séquentielle, on multiplie alors les temps de calcul par 10, mais si on possède suffisamment de processeurs, on peut effectuer les 10 calculs indépendants en parallèle, et donc conserver le même temps de calcul que pour chaque série (c'est-à-dire 7 heures dans notre exemple).

7.4.2.2 Résultats sur la série BW

Pour les séries $B1$ à $B3$, nous avons dû estimer de nouveau la densité de probabilité de la taille des groupes supraseuils (voir figure 7.45). Ceci fait, on peut utiliser le même seuillage sur la taille des groupes pour les trois séries.

1. Matlab. The Language of Technical Computing. http://www.matworks.com

densité de probabilité vs. taille des groupes supraseuils | probabilité cumulée vs. taille des groupes supraseuils | 1% et 5% de la probabilité cumulée

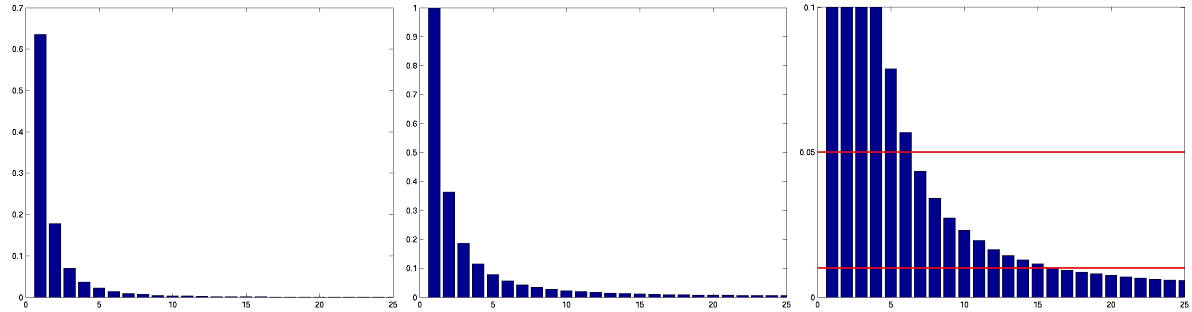


FIG. 7.45 – *Le calcul des densités de probabilité de la taille des groupes supraseuils ($p_1 > 0{,}1$) nous indique qu'on peut garder les groupes dont la taille est supérieure ou égale à 16 avec un niveau de 1%, et ceux dont la taille est supérieure ou égale à 7 avec un niveau de 5%.*

La figure 7.46 expose les résultats obtenus sur la série BW. Nous avons choisi un seuil de 0,1 sur le paramètre d'amplitude, puis les groupes supraseuils ont été gardés pour des tailles supérieures ou égales à 16 (seuil de significativité de 1%).

La figure 7.47 présente le résultat de la méthode non-linéaire sur la même région d'intérêt que celle présentée à la figure 7.37.

Rappelons ici que le choix du seuil sur l'amplitude joue un rôle important, et que c'est lui qui détermine en grande partie l'équilibre entre le nombre de faux positifs et de faux négatifs. Plus le seuil est élevé, plus on a une bonne spécificité, mais plus on diminue la sensibilité (voir figure 7.48. Par ailleurs, le seuil sur la taille des groupes supraseuils est différent si l'on choisit un seuil sur l'amplitude différent : plus le seuil sur l'amplitude est haut, plus la distribution des tailles des groupes supraseuils est regroupée vers les petites valeurs (voir figure 7.49.)

7.4.2.3 Résultats sur la série $B1$

Pour les séries $B1$ à $B3$, nous avons dû estimer de nouveau la densité de probabilité de la taille des groupes supraseuils (voir figure 7.50). Ceci fait, on peut utiliser le même seuillage sur la taille des groupes pour les trois séries.

La figure 7.51 expose les résultats obtenus sur la série $B1$. Nous avons choisi un seuil de 0,2 sur le paramètre d'amplitude, puis les groupes supraseuils ont été gardés pour des tailles supérieures ou égales à 17 (seuil de significativité de 1%).

7.4.2.4 Résultats sur la série $B2$

La figure 7.52 expose les résultats obtenus sur la série $B2$. Nous avons choisi un seuil de 0,2 sur le paramètre d'amplitude, puis les groupes supraseuils ont été gardés pour des tailles supérieures ou égales à 17 (seuil de significativité de 1%).

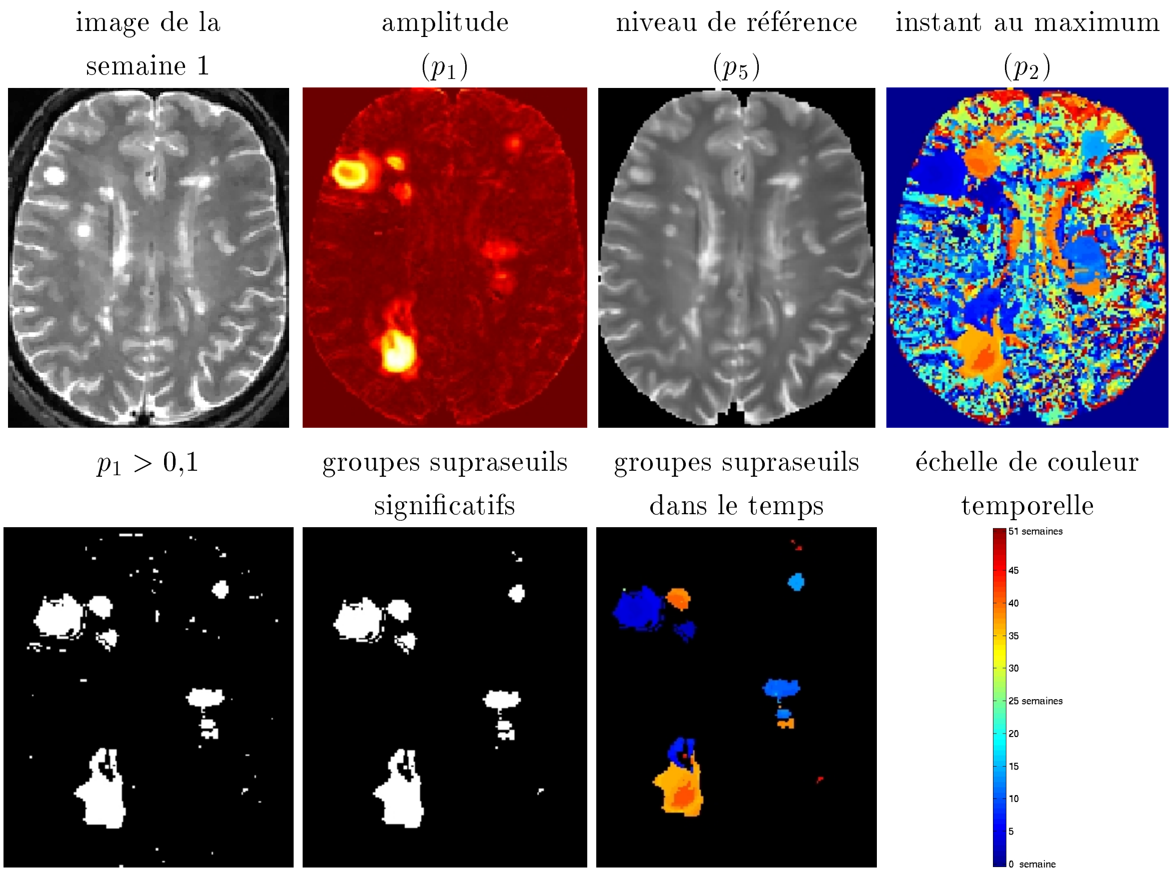


FIG. 7.46 – *En haut : résultats de l'ajustement du modèle à 3 paramètres sur la série BW. En bas : résultats obtenus en utilisant un seuil de* 0,1 *sur l'amplitude et un seuil de significativité de* 1% *(on garde les groupes supraseuils de taille supérieure ou égale à 16).*

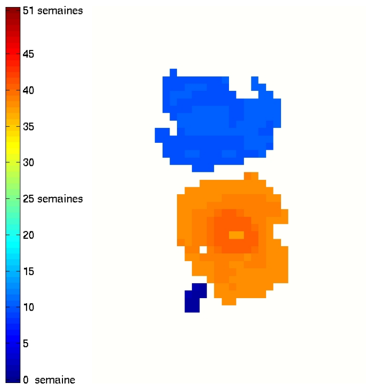


FIG. 7.47 – *Résultats sur une région d'intérêt pour la série BW (voir figure 7.37).*

7.4.2.5 Résultats sur la série $B3$

La figure 7.53 expose les résultats obtenus sur la série $B3$. Nous avons choisi un seuil de 0,2 sur le paramètre d'amplitude, puis les groupes supraseuils ont été gardés pour des tailles supérieures groupes supraseuils significatifs dans le temps ($p_1 > 0{,}1$) | groupes supraseuils significatifs dans le temps ($p_1 > 0{,}2$)

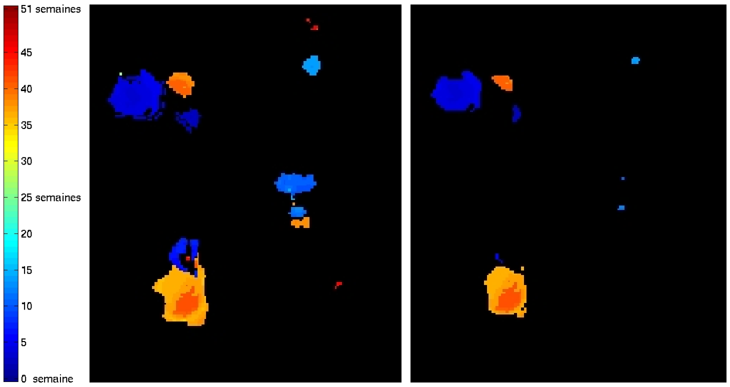


FIG. 7.48 – *Le seuil sur l'amplitude joue un rôle quant à la spécificité et à la sensibilité de la méthode.*

Densité de probabilité cumulée avec $p_1 > 0{,}1$ | Densité de probabilité cumulée avec $p_1 > 0{,}2$

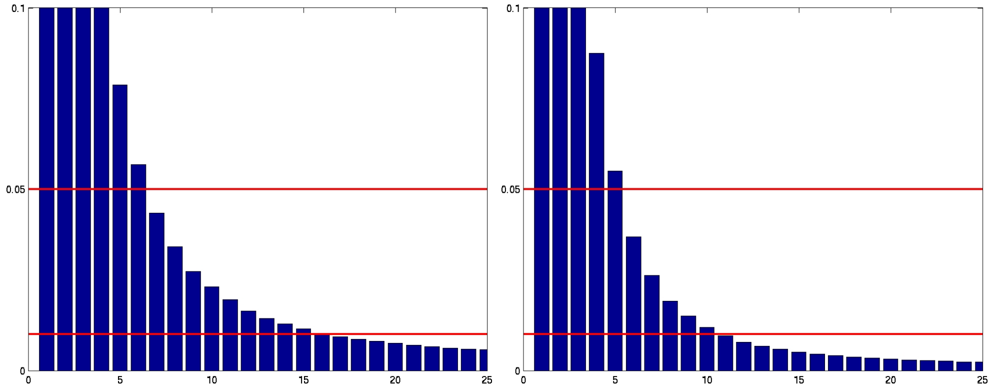


FIG. 7.49 – *Si on change le seuil sur l'amplitude, le seuil de significativité sur la taille des groupes supraseuils diffère. Avec $p_1 > 0{,}1$, les groupes supraseuils sont considérés comme significatifs (à 1%) pour une taille supérieure ou égale à 16, tandis qu'avec $p_1 > 0{,}2$, on garde les groupes dont la taille est supérieure ou égale à 11.*

ou égales à 17 (seuil de significativité de 1%).

7.4.3 Comparaison des méthodes par intensité et discussion

La comparaison des figures 7.36 et 7.46, ainsi que des figures 7.37 et 7.47, 7.40 et 7.51, 7.42 et 7.52 montrent que les deux méthodes donnent des résultats similaires et très satisfaisants.

Si ces résultats sont assez semblables, les deux méthodes sont pourtant fondamentalement différentes.

– Comparaison des temps de calcul : la méthode à temps discret est plus rapide que la méthode densité de probabilité vs. taille des groupes supraseuils | probabilité cumulée vs. taille des groupes supraseuils | 1% et 5% de la probabilité cumulée

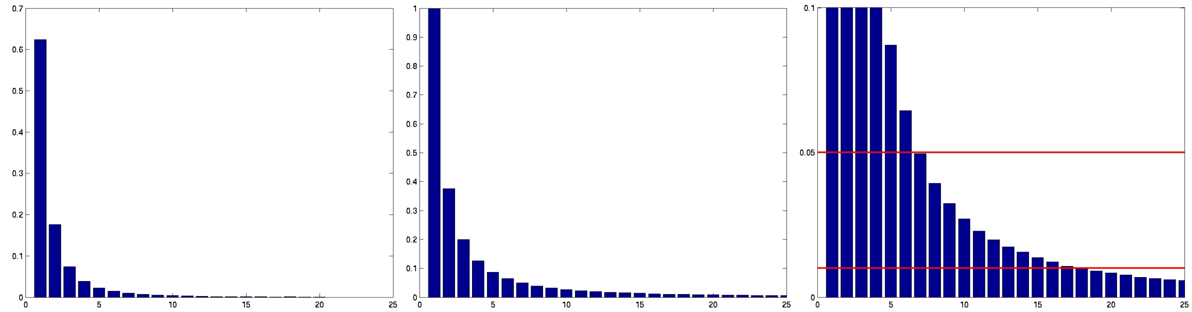


FIG. 7.50 – *Le calcul des densité de probabilité de la taille des groupes supraseuils ($p_1 > 0{,}2$) nous indique qu'on peut garder les groupes dont la taille est supérieure ou égale à 17 avec un niveau de 1%, et ceux dont la taille est supérieure ou égale à 7 avec un niveau de 5%.*

à temps continu, même en répétant les analyses statistiques. Notons quand même que pour la méthode à temps continu, l'estimation de la densité de probabilité reste valable pour des jeux de données similaires (typiquement plusieurs patients sur la même IRM avec le même protocole d'acquisition).

- Modélisation du processus évolutif : la méthode linéaire permet d'obtenir une solution analytique par l'intermédiaire du modèle général linéaire. La prise en compte du paramètre temporel dans la méthode non linéaire demande d'estimer cette densité de probabilité, ce qui est long en temps de calcul. Par contre, l'approche à temps continu est plus intuitive, et permet de ne mener qu'une seule analyse statistique, permettant d'obtenir des résultats statistiques globaux sur la série d'images, et non pas un ensemble de résultats distincts à des instants fixés (dont on n'est pas assuré de l'indépendance).
- Hypothèses pour les méthodes statistiques : tandis que la méthode à temps discret repose sur un grand nombre d'hypothèses (pour le modèle général linéaire et la carte en t, ainsi que pour la théorie des champs aléatoires), la méthode à temps continu ne requiert que l'échangeabilité des images de la série.

Discutons encore deux points importants. Tout d'abord, il est primordial de bien choisir le seuil que l'on applique sur la carte en t pour l'analyse à temps discret, et sur l'amplitude (paramètre p_1) pour l'analyse à temps continu ; nous l'avons fixé manuellement (il reste le même pour des séries de données similaires) en favorisant plutôt la sensibilité de la détection. On préfère obtenir peu de faux négatifs, même si on a des faux positifs, car ces derniers seront normalement éliminés lors de l'inférence statistique sur la taille des groupes supraseuils. Nous pensons qu'il serait intéressant de mener une analyse objective des meilleurs seuils à choisir en comparant les zones détectées par seuillage avec des segmentations manuelles d'experts (courbes ROC[1]).

1. Receiver Operator Characteristic.

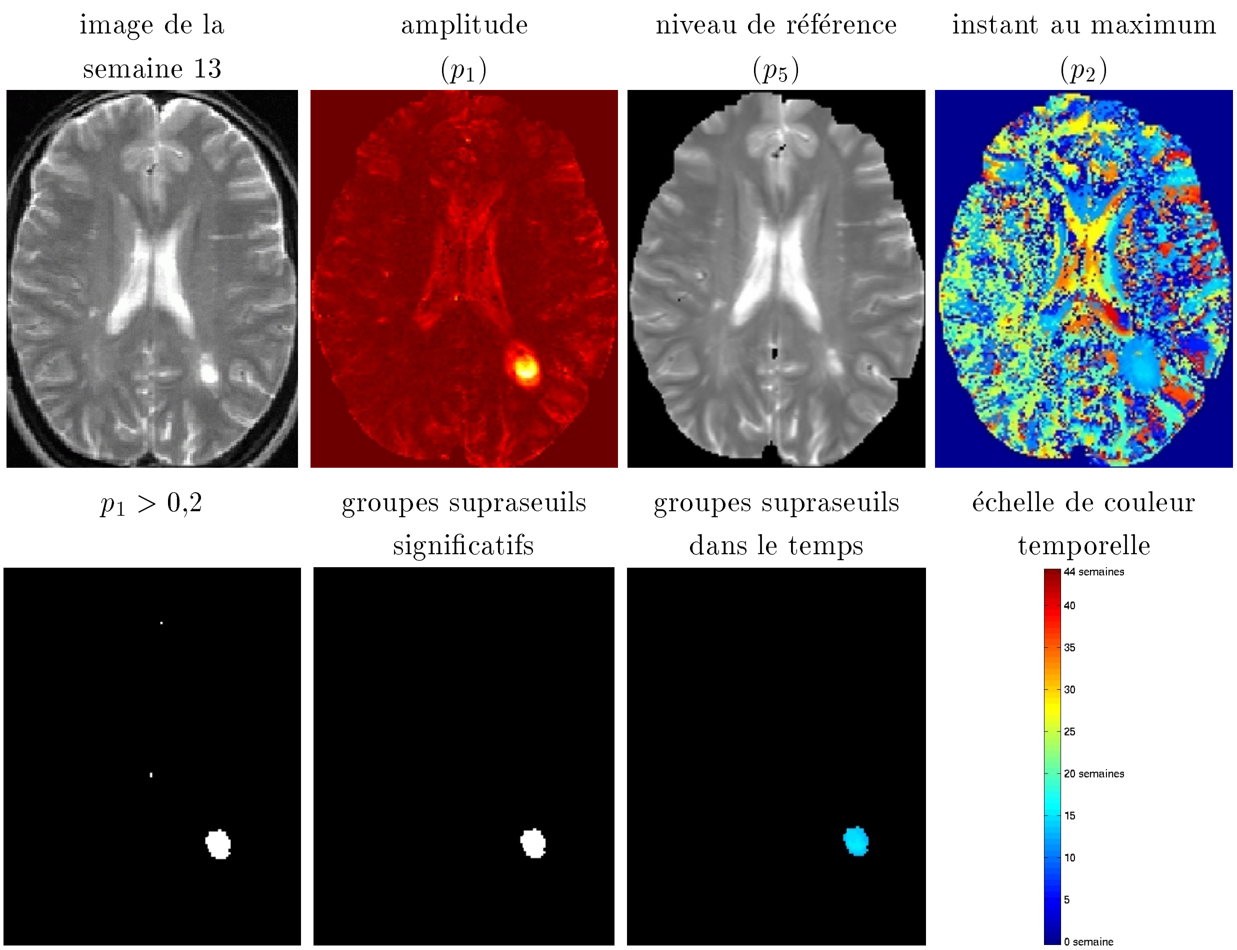


FIG. 7.51 – *En haut : résultats de l'ajustement du modèle à 3 paramètres sur la série $B1$. En bas : résultats obtenus en utilisant l'amplitude.*

Enfin, nous pensons qu'il pourrait être très intéressant d'utiliser une mesure statistique plus riche que la taille des groupes supraseuils, qui prendrait typiquement en compte d'autres paramètres comme le niveau de référence de l'intensité, le gradient des images (pour regarder les contours dans l'image 3D + t), etc.

7.5 Comparaison des méthodes par champ de vecteurs et par intensité

7.5.1 Deux méthodes d'analyse fondamentalement différentes

Nous voulons ici insister sur le fait que les deux méthodologies présentées dans cette thèse sont de nature tout à fait différente. La première est une approche temporelle locale entre deux images, qui repose sur le calcul d'un champ de déplacements apparents. On suppose que l'intensité est conservée au cours du temps, et qu'un point d'intensité donnée se déplace d'une image vers l'autre.

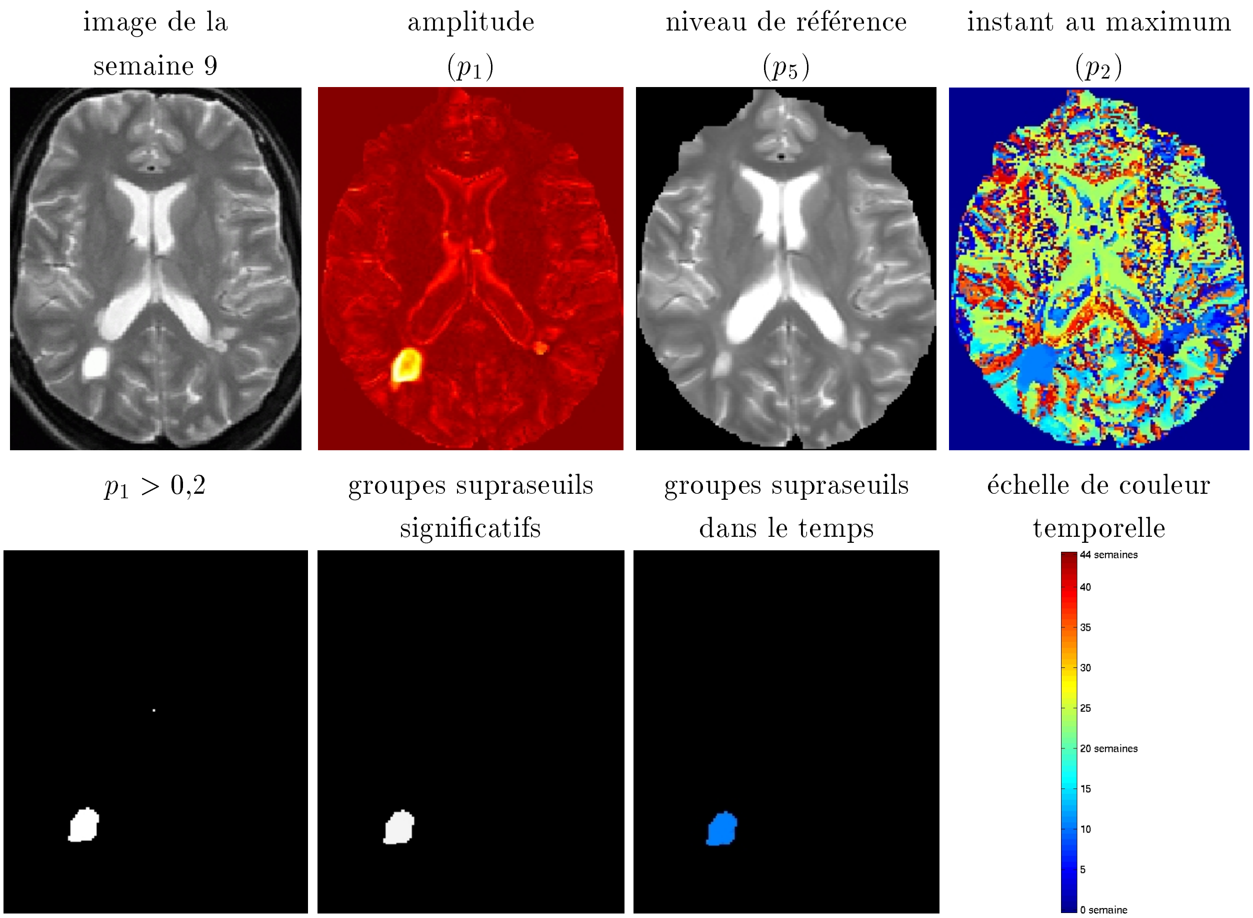


FIG. 7.52 – *En haut : résultats de l'ajustement du modèle à 3 paramètres sur la série $B2$. En bas : résultats obtenus en utilisant l'amplitude.*

La deuxième méthodologie est une approche temporelle globale utilisant toutes les images d'une série (au moins 10 images). Dans ce cas, on suppose que les points sont fixes et que leur intensité varie temporellement.

Dans un cas, on n'utilise que 2 images (et il est difficile de mener une analyse cumulée de plusieurs paires d'images) tandis que dans l'autre, une série complète est nécessaire.

La première est plutôt utile dans le cadre de l'aide au diagnostic et au suivi de patients, tandis que la deuxième est bien adaptée à l'analyse rétrospective de séries d'images qui sont conduites dans le cadre de tests pour la mise sur le marché de nouveaux traitements.

7.5.2 Comparaison partielle des résultats

Les deux analyses permettent de prendre en compte la cohésion spatiale des images, ainsi que la cohésion temporelle des processus évolutifs. L'approche utilisant les profils d'intensité est plus proche de la réalité physiologique et chimique, car les évolutions de lésions de sclérose en plaques sont essentiellement dues à des modifications des tissus, et non pas à des mouvements de matière.

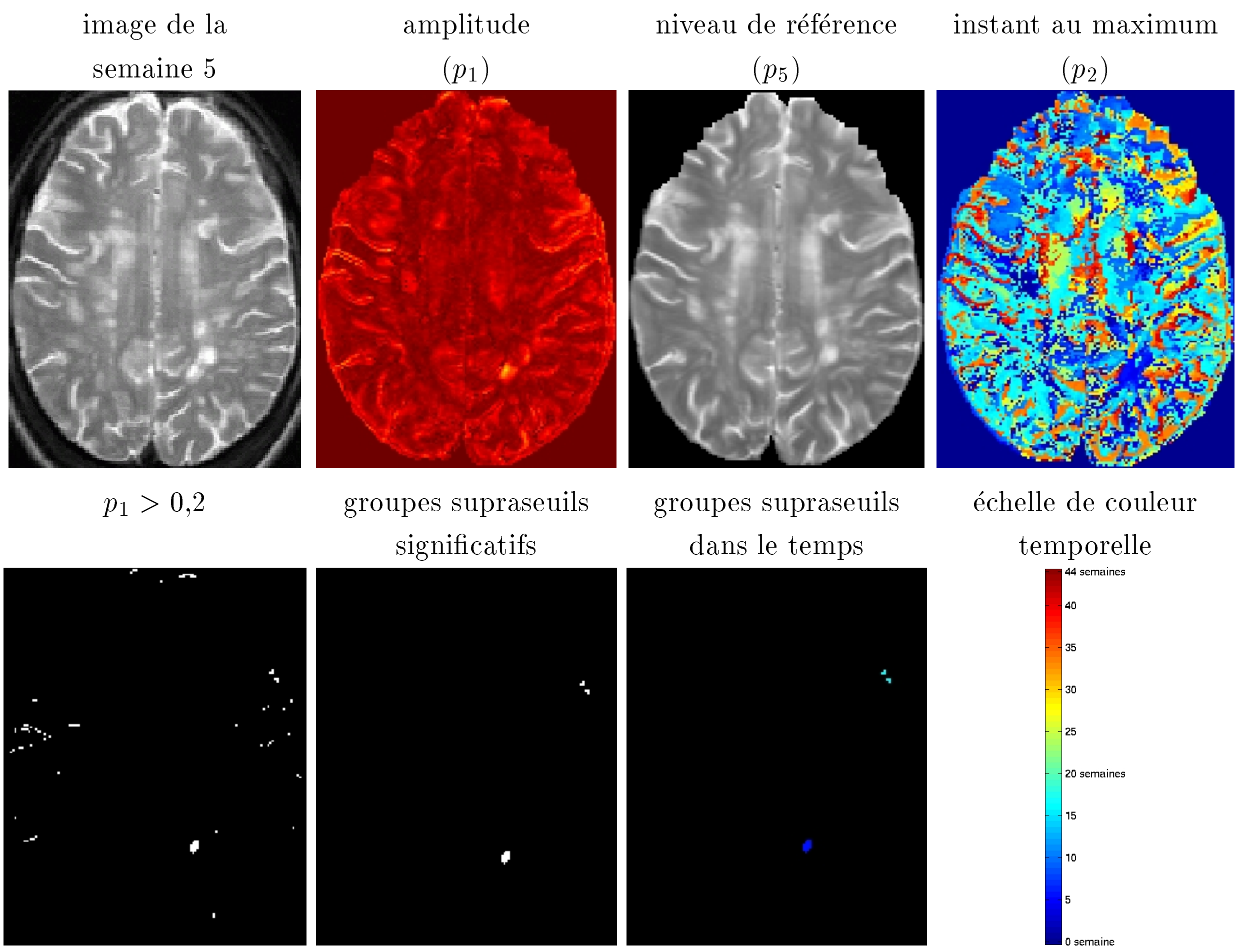


FIG. 7.53 – *En haut : résultats de l'ajustement du modèle à 3 paramètres sur la série* $B3$. *En bas : résultats obtenus en utilisant l'amplitude.*

Qualitativement, les méthodes fondées sur l'intensité semblent donner des résultats avec une plus forte spécificité (moins de faux positifs) sur une série complète, ce qui s'explique facilement par la quantité de données utilisées pour chaque analyse : une analyse par champ de vecteurs utilise seulement deux images, alors que les analyses statistiques de l'intensité ponctuelle utilisent toute la série. Il semble donc assez logique que le rapport signal sur bruit (en quelque sorte) soit meilleur dans le deuxième cas.

Cependant, l'analyse par champ de vecteurs présente l'avantage considérable d'être très robuste aux imperfections du réalignement.

Chapitre 8

Vers une étude clinique

L'enjeu de notre travail est avant tout d'apporter humblement une aide aux médecins pour la comparaison des IRM. Il faut alors prouver que nos algorithmes fournissent des résultats qui sont en adéquation avec ceux que les cliniciens produisent avec leurs moyens d'investigation habituels, et en particulier qu'ils sont au moins aussi utiles est aussi pertinents. Notre but est d'alléger cette tâche et de rendre les résultats indépendant de l'observateur humain. Une collaboration médicale étroite avec les services de radiologie et de neurologie de l'hôpital Pasteur nous a permis d'amorcer ce travail laborieux. Nous présentons ici les premiers résultats obtenus sur ces images "cliniques", nous discutons bien entendu de leur qualité, mais surtout nous les comparons avec des segmentations manuelles d'experts afin de les valider objectivement.

8.1 Premiers résultats sur des données cliniques

Dans le chapitre 7, nous avons déjà présenté des résultats obtenus à partir de données cliniques collectées dans le cadre du projet européen Biomorph. Nous avons pu voir, sans le valider, que nos deux méthodes de détection donnent des résultats encourageants sur de telles données. D'autres expériences avec la méthode fondée sur les intensités ont été faites sur une série temporelle d'images fournie par le professeur Massimo Filippi et le docteur Marco Rovaris de l'hôpital San Raffaele de Milan, dans le cadre d'une collaboration avec Quantificare. Pour des raisons d'autorisation de publication des images, les résultats n'apparaissent pas dans ce mémoire. Néanmoins, les résultats obtenus avec ces données sont également très encourageants.

Lorsque les données ne sont pas acquises dans le cadre d'un projet de recherche, mais en routine clinique, leur qualité est souvent inférieure à ce que nos algorithmes requièrent pour fonctionner convenablement. Les contraintes hospitalières ainsi que la recherche du confort des patients amènent les cliniciens à utiliser des images dont la qualité est inférieure à ce que les technologies actuelles permettent d'obtenir (il s'agit toujours d'un compromis entre le temps d'examen et la qualité des images obtenues). Cette qualité d'images est généralement adaptée à la demande des cliniciens qui utilisent aussi leurs connaissances médicales sur chaque patients (interrogatoire, auscultation, examens complémentaires, ...), mais est souvent insuffisante pour nos méthodes automatiques.

Un des problèmes majeurs pour nos méthodes est la faible résolution spatiale et/ou temporelle. La faible résolution spatiale cause une forte anisotropie des voxels, un effet de volume partiel important, mais surtout le fait que beaucoup de lésions de sclérose en plaques n'apparaissent que sur un plan de coupe ce qui ne permet pas d'utiliser tout ce que le 3D apporte généralement. De plus, les images obtenues en routine clinique sont souvent assez bruitées (toujours par souci de vitesse d'acquisition). Ceci peut perturber les outils de prétraitements (notamment de correction de l'intensité) mais aussi les algorithmes de détection, que ce soit pour la méthode reposant sur le calcul d'un champ de vecteurs ou pour la méthode fondée sur l'analyse de l'intensité temporelle. Il arrive également que les séquences utilisées soient à l'origine de distorsions géométriques dans une ou plusieurs images de la séquence, ou que les voxels aient des tailles sensiblement différentes entre deux images.

Dans certains cas, on peut utiliser des prétraitements adaptés pour corriger certains «défauts» des images dans le cadre de notre étude : filtrage adapté des images, recalage affine (ou autre), ... Cependant, ces prétraitements ne remplacent jamais une excellente acquisition dès le départ, particulièrement pour les problèmes de résolution spatiale et temporelle.

8.2 Collaboration avec l'hôpital Pasteur du CHU de Nice

8.2.1 Personnes impliquées

Plusieurs médecins ont collaboré avec le projet Epidaure dans but de confronter nos travaux avec la réalité clinique. Le service de Neurologie a été un de nos partenaires principaux, incarné par les Docteurs Christine Lebrun-Frénay et Caroline Bensa, ainsi que par leur chef de service, le Professeur Chatel. Le service de radiologie et plus particulièrement l'équipe IRM a été très sollicité pour choisir au mieux les protocoles d'images que nous utilisons. Le Docteur Stéphane Chanalet et son chef de service, le Professeur Padovani nous ont permis de travailler dans les meilleures conditions. En ce qui concerne le projet Epidaure, plusieurs personnes ont participé à ce travail collaboratif à mes côtés : Grégoire Malandain, Nicholas Ayache et Miguel Gonzales-Ballester. Guillaume Dugas-Phocion commence également une thèse sur un sujet appliqué à la sclérose en plaques.

8.2.2 Objectifs

Le premier objectif d'importance dans ce type de démarche collaborative est de mettre en commun les connaissances, les attentes et les contraintes de chaque partie. Cette mise en commun est souvent longue et complexe. Chacun a des prérequis très différents, un vocabulaire spécifique, et parfois une manière de penser radicalement différente. Pour notre part, il est nécessaire de bien comprendre les besoins cliniques du traitement d'images pour la SEP, ainsi que la démarche adoptées par les cliniciens pour l'analyse de ces images. Par ailleurs, nous avons participé à la définition du protocole d'acquisitions des images (surtout d'un point de vue résolution spatiale) afin de nous assurer que nous pourrions effectivement exploiter les examens IRM produits.

En d'autres termes, notre collaboration a eu pour but de bien cerner de quelle façon nos travaux peuvent être adaptés puis utilisés par les médecins en routine clinique, mais aussi de quelle manière ces outils peuvent servir la recherche médicale (typiquement permettre de mieux comprendre les mécanismes de la sclérose en plaques).

Par ailleurs, des objectifs plus concrets ont aussi été visés :

- établir une base de données d'images de patients, sur lequel le médecin connaît des informations cliniques, ainsi que de sujets sains servant de référence ;
- valider nos méthodes, c'est-à-dire les prétraitements sur les séries d'IRM et les algorithmes de détection et de segmentation d'évolutions temporelles (Rey et al., 2000; Lebrun-Frénay et al., 2000) ;
- développer d'autres méthodes et algorithmes.

8.2.3 Données acquises

8.2.3.1 Étude SEPInria

Une première étude a été amorcée dans le but de mener une analyse temporelle des images d'un patient. Pour cela, au moins deux acquisitions temporelles de trois à six mois d'intervalle ont été faites sur une dizaine de patients sélectionnés par le neurologue, ainsi que sur trois sujets sains servant de contrôle.

Chaque acquisition est composée d'une IRM pondérée en T2, d'une en densité de protons, d'une pondérée en T1 et d'une pondérée en T1 avec injection de Gadolinium (sauf pour les sujets sains).

La taille des images est de $512 \times 512 \times 54$ avec une taille de voxel de $0.468747 \times 0.468747 \times 1.9$ mm^3 pour les images en densité de proton et les T2, de $256 \times 256 \times 152$ avec une taille de voxel de $1.015625 \times 1.015625 \times 0.8$ pour les images T1 et T1 injectées.

On peut voir un exemple de ces images à la figure 8.1.

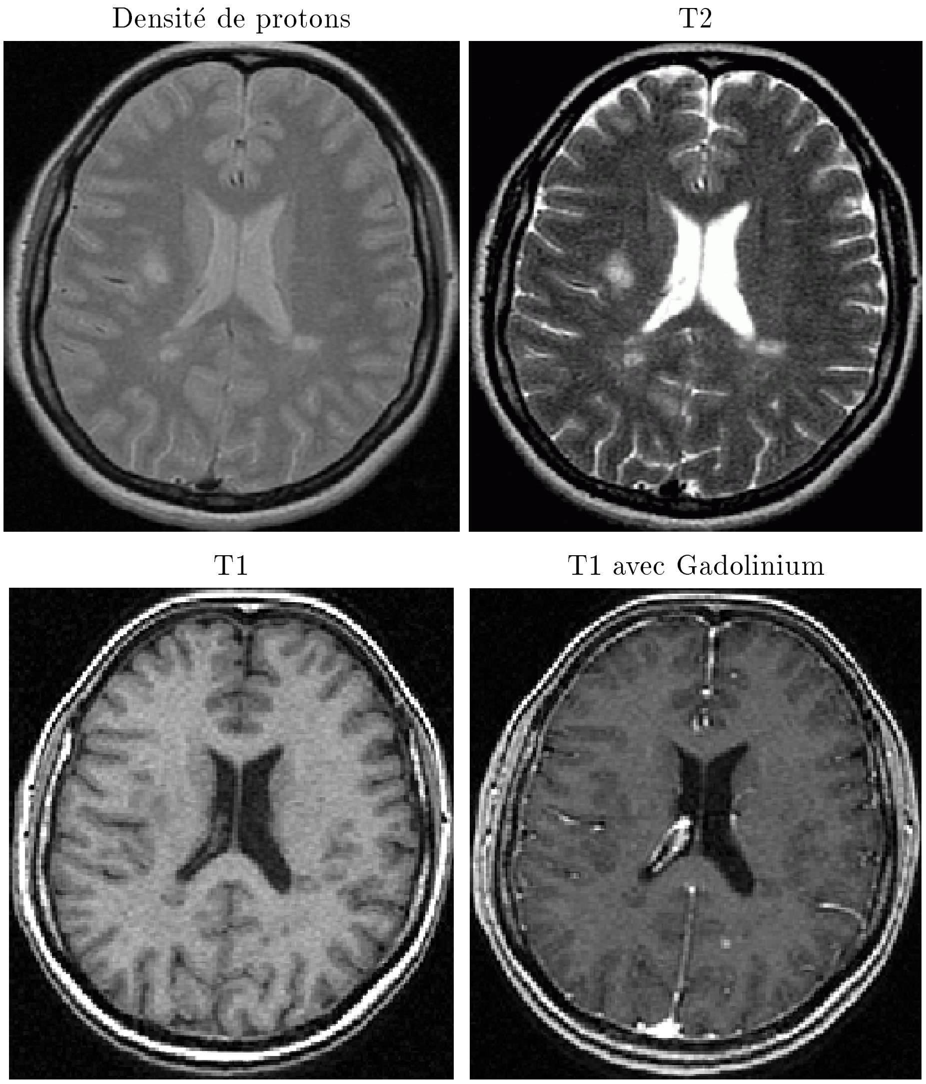


FIG. 8.1 – *Un exemple d'images de l'étude SEPInria.*

Récemment, les neurologues ont segmenté les plaques dans les images pondérées en T2 (chez les patients uniquement).

8.2.3.2 Étude MCI

Une deuxième étude, toujours en cours au CHU Pasteur, a commencé depuis quelques mois. Elle consiste à analyser une cohorte de patients atteints de sclérose en plaques, et pour lesquels on a pu mesurer des troubles cognitives légers, et plus particulièrement, des troubles de la mémoire.

Cette autre étude nous a amené à élaborer une nouvelle base de données d'une vingtaine de patients et d'une dizaine de sujets sains. Les acquisitions sont basées sur le protocole GERMSEP[1]. Dans ce protocole d'acquisition, chaque examen IRM se compose d'une image pondérée en T2, d'une en densité de protons, d'une pondérée en T1, d'une pondérée en T1 avec injection de Gadolinium (sauf pour les sujets de contrôle), et enfin d'une image Flair. Pour les raisons que nous avons évoquées précédemment, nous avons, en accord avec les radiologues et les neurologues, augmenté la résolution spatiale des images. La taille des images est de $256 \times 256 \times 64$ avec une taille de voxel de $0.937500 \times 0.937500 \times 1.9$ mm^3 pour les images en densité de proton, les T2 et les T1 avec injection de Gadolinium, de $256 \times 256 \times 152$ avec une taille de voxel de $1.015625 \times 1.015625 \times 0.8$ pour les images T1, et enfin de $256 \times 256 \times 28$ avec une taille de voxel de $0.937508 \times 0.937508 \times 3.9$ mm^3 pour l'image Flair.

On peut voir un exemple de ces images à la figure 8.2.

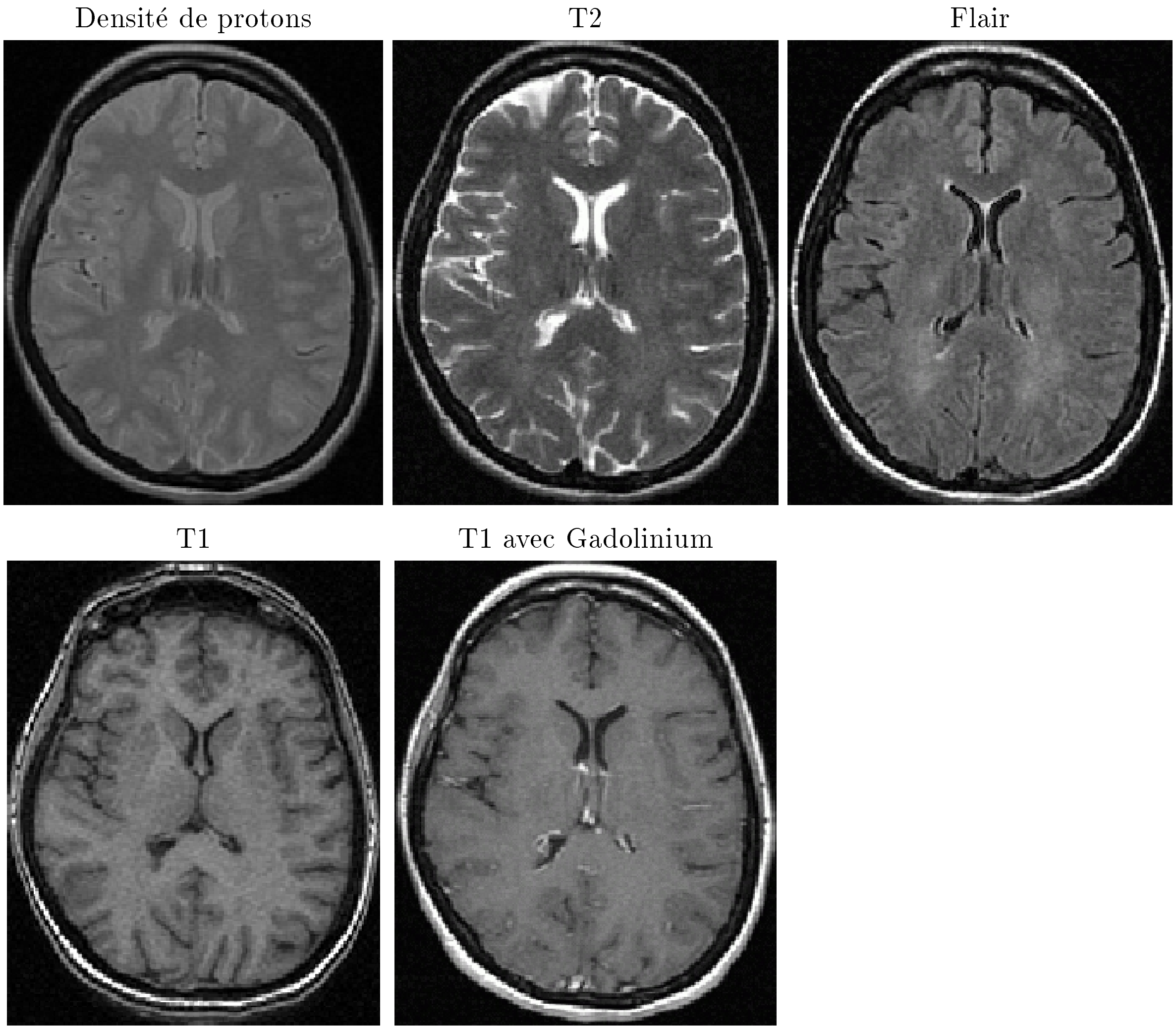


Fig. 8.2 – *Un exemple d'images de l'étude MCI.*

1. GERMSEP : Groupe d'étude en résonance magnétique pour la sclérose en plaques.

Le travail de collecte des images et celui de contourage des plaques dans ces images sont actuellement en cours d'exécution.

8.3 Validation de la méthode fondée sur les champs de vecteurs

Dans le cadre de notre collaboration avec le CHU Pasteur, nous n'avons pas pour l'instant de série temporelle nous permettant de tester notre méthode fondée sur l'analyse de l'intensité d'un point au cours du temps. Aussi nous ne présentons des résultats qu'avec la méthode reposant sur le calcul d'un champ de déformations.

Dans un premier temps, nous avons essayé de déterminer si un seuillage adéquat du jacobien nous permettrait d'évaluer la variation de la charge lésionnelle globale (par comparaison avec la différence des deux segmentations d'expert). Les résultats obtenus nous ont ensuite conduit à nous intéresser seulement à la variation de volume d'une seule lésion (toujours par rapport aux segmentations d'expert).

Dans la suite de ce chapitre, nous ne présentons des résultats qu'avec des images obtenues dans le cadre de l'étude SEPInria qui est la plus avancée.

8.3.1 Difficulté de valider les méthodes d'analyse d'évolutions temporelles

De manière générale, les travaux de validation sont longs et laborieux. Leur mise en place est ardue, surtout dans le cas où elle doit être menée par une équipe de recherche qui est extérieure au milieu hospitalier. En effet, la tâche qui consiste à valider cliniquement des algorithmes de traitement et d'analyse nécessite une implication des cliniciens (choix des patients, base de données, contourage des images, ...), ainsi qu'une forte interaction de leur part avec les partenaires des équipes de recherche. Dans notre cas, cela n'a été rendu possible que grâce à l'implication du docteur Lebrun-Frénay et de Caroline Bensa, qui viennent *s'immerger* dans notre équipe une fois par mois.

Par ailleurs, une fois que les données sont acquises et que les délinéations sont faites par les experts, il est important de choisir une procédure et des méthodes de comparaison objectives (en tout cas le plus possible) entre les résultats manuels des cliniciens et les résultats automatiques des algorithmes.

Dans le cas particulier de la comparaison entre deux segmentations, par exemple automatique et manuelle, des méthodes fondées sur des mesures du recouvrement entre les zones segmentées à la main et celles obtenues automatiquement sont utilisées (Bello et Colchester, 1998)

Dans le cas de notre étude, la validation nous semble plus particulièrement difficile à mener. En effet, nous cherchons à valider des méthodes qui retrouvent des zones évolutives dans le temps en comparant nos résultats à des segmentations indépendantes temporellement. Nos méthodes ne fournissent donc pas une segmentation automatique directement comparable à une segmentation manuelle obtenue avec des critères similaires (étude de l'évolution), mais seulement indirectement comparable à des segmentations obtenus avec des critères différents (étude des intensités et connaissance de l'anatomie).

Gerig *et al.* souligne également cette même difficulté, et propose de valider ses algorithmes sur des données synthétiques (Gerig et al., 2000). Ceci ne constitue pas réellement une validation clinique dans le cas de la sclérose en plaques où les lésions n'ont pas de modélisation théorique connue.

8.3.2 Méthode de validation choisie

Les objectifs de nos premiers travaux de validation sont les suivants :

– mettre en place une méthode de validation de résultats temporels automatiques ;
– obtenir un premier avis objectif sur nos résultats.

Nous cherchons donc à comparer le résultat des segmentations obtenues par un expert, dont la différence constituera la *vérité terrain* pour la mesure d'évolution, à la segmentation que nous pouvons obtenir automatiquement.

D'un côté donc, les lésions dans les images ont été segmentées par un expert. Dans des études plus avancées, il serait nécessaire de faire appel à plusieurs experts, de manière à mesurer la variabilité des résultats qu'ils obtiennent. Cela n'a pas été fait dans cette étude.

Par ailleurs, nous avons prétraité les images, et calculé les champs de vecteurs et les images de jacobien sur des paires temporelles. Pour chaque paire d'images Im_1 et Im_2, nous avons donc

– l'image Im'_2 qui est l'image Im_2 réalignée et dont l'intensité a été corrigée,
– les champs de vecteurs (avec une version non symétrique) T_{12} de Im_1 vers Im'_2 et T_{21} de Im'_2 vers Im_1,
– les images de jacobiens correspondantes J_{12} et J_{21}.

Ces deux jacobiens ont des valeurs relatives aux variations de volumes locales, et sont utilisés pour détecter et segmenter les zones évolutives entre les images (voir chapitre 5).

Comme nous l'avons déjà remarqué (voir les sections 5.6.2 et 5.6.2.1), Les régions décroissantes sont les plus pertinentes. Pour des raisons pratiques, nous avons donc choisi de calculer deux images composites, lJ_1 et lJ_2, à partir des logarithmes népériens des jacobiens J_{12} et J_{21}, qui expriment toutes les variations en utilisant uniquement les décroissances de Im_1 vers Im'_2 et de Im'_2 vers Im_1, dans la géométrie des images Im_1 et Im'_2. Ces images sont définies par

$$\begin{aligned} lJ_1(x,y,z) &= \min\left(lJ_{12}(x,y,z)\,,lJ_{21}\circ\, T_{21}(x,y,z)\right) \\ lJ_2(x,y,z) &= \min\left(lJ_{21}(x,y,z)\,,lJ_{12}\circ\, T_{12}(x,y,z)\right) \end{aligned}$$

où lJ_{12} et lJ_{21} sont les logarithmes népériens de J_{12} et J_{21} (voir un exemple à la figure 8.3). L'avantage de ces images composites est que la segmentation des lésions dans une image (pour un seuil donné du jacobien) est maintenant immédiate, à la différence de ce qui a été présenté dans la section 5.6.2.1 où, pour obtenir le même résultat, les lésions obtenues par seuillage dans une image de jacobien devait être propagées par le champ de déformation dans l'autre image: cette façon de faire aurait largement compliqué la mise en œuvre de notre étude où nous voulons étudier les segmentations par rapport à la valeur du seuil du jacobien.

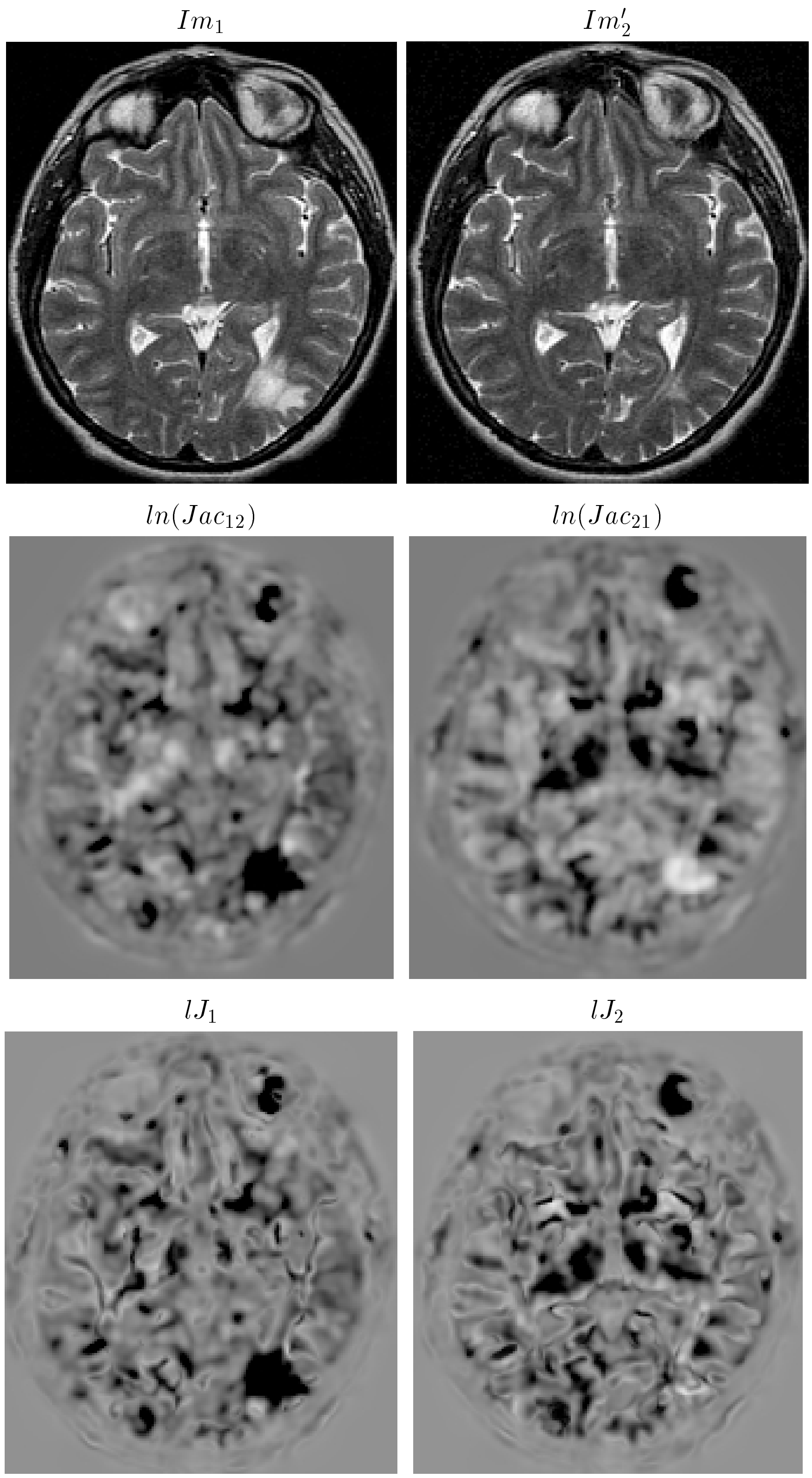


FIG. 8.3 – *Exemple d'images composites des images de jacobien.*

Ces images, lJ_1 et lJ_2, nous permettent donc maintenant de mesurer directement la quantité de voxels qui ont une certaine variation de volume (à un seuil du jacobien donné) dans chacune des images Im_1 et Im'_2. Par exemple, un seuillage de $ln(0{,}5) \simeq -0{,}693\ lJ_1$ donne les voxels de Im_1 dont la variation de volume est soit une diminution de moitié, soit une augmentation du double. L'intérêt d'utiliser ce jacobien unifié est de n'utiliser que les parties décroissantes des champs de vecteurs.

À partir de ces images, nous pouvons alors tracer des courbes de volume segmenté en fonction du seuil sur le logarithme du jacobien. Comme nos algorithmes ne sont pas destinés à mesurer le volume lésionnel dans chaque image, mais son évolution entre deux images, nous avons donc tracé des courbes de différence des volumes trouvés dans Im'_2 et Im_1 à partir de lJ_2 et lJ_1.

En comparant ces courbes à la valeur d'évolution de la charge lésionnelle globale mesurée à partir des segmentations manuelles de notre expert (en sommant toutes les lésions dans chaque image, et en soustrayant les deux sommes), nous espérons montrer qu'il existe un seuil sur le jacobien qui permette à notre méthode fondée sur les champs de vecteurs de trouver la même valeur d'évolution de la charge lésionnelle globale que les cliniciens.

8.3.3 Évolution de la charge lésionnelle globale

Dans un premier temps, nous avons donc cherché à regarder si un seuillage sur le jacobien pouvait nous permettre de retrouver la variation de la charge lésionnelle globale, telle qu'estimée par la différence entre deux segmentations manuelles.

Pour un seuil du jacobien donné, nous avons les segmentations des lésions évolutives dans les deux images Im_1 et Im'_2. Par différence des deux volumes segmentés, nous obtenons donc automatiquement une variation de la charge lésionnelle globale. Sur un sous-échantillon de notre base de données (8 paires d'images pour 3 patients différents), nous avons alors tracé les courbes de ces variations de la charge lésionnelle globale par rapport au seuil sur les images de jacobien.

Les résultats obtenus sur ces expériences nous laissent penser qu'il n'est pas possible d'obtenir de manière fiable, avec la méthode telle qu'elle est mise en œuvre actuellement, la variation de la charge lésionnelle globale (voir figure 8.4). En effet, dans l'un des cas présenté, nous obtenons même une variation *dans le sens inverse* de celle obtenue par le clinicien.

Deux principales raisons peuvent être évoquées :

- la variation lésionnelle pouvant être très différente pour chaque plaque, l'existence d'un seuil unique du jacobien qui permette de segmenter correctement la plupart des lésions évolutives semble plus qu'improbable ;
- le jacobien est estimé sur un très petit voisinage ; cette forte localité de la variation de volume permet de retrouver de petites zones d'évolution, mais est source de nombreux faux positifs en contrepartie ; le nombre de voxels isolés sujets à une apparente variation de volume est grand (voir section 7.3.5). Ainsi, même sur des sujets a priori sains, il est possible d'obtenir des variations importante de charge lésionnelle (voir figure 8.5).

a b c

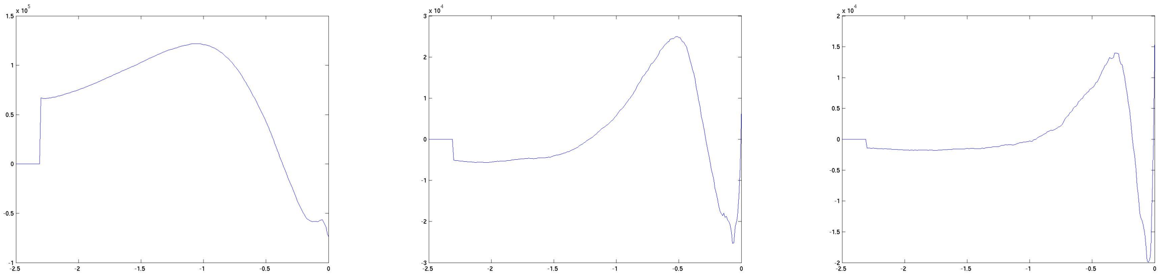


FIG. 8.4 – *Exemple de courbes obtenues sur les trois paires d'images complètes d'un patient. a) La différence de la charge lésionnelle calculée à partir des segmentations de l'expert est de -8765 voxels. b) La différence de la charge lésionnelle calculée à partir des segmentations de l'expert est de -16326 voxels. c) La différence de la charge lésionnelle calculée à partir des segmentations de l'expert est de -7561 voxels.*

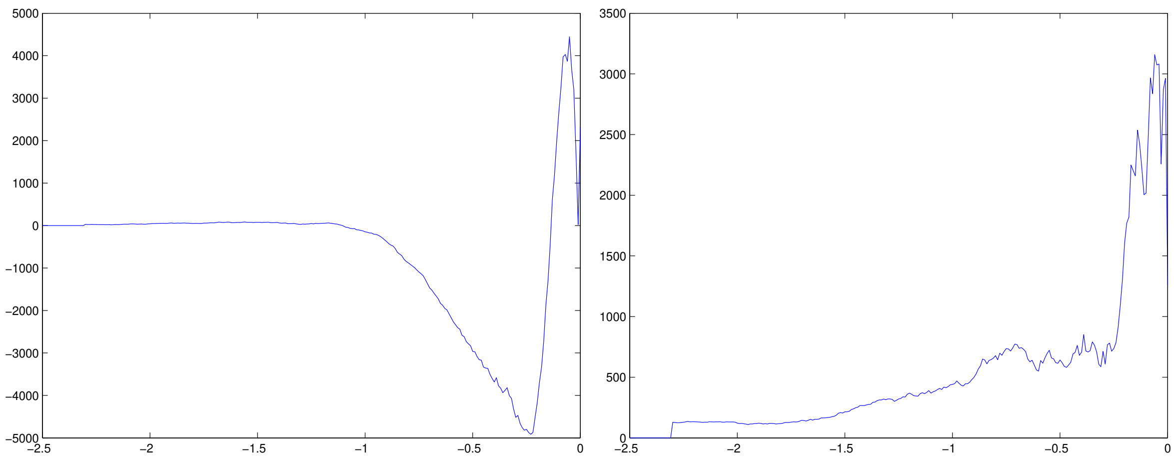


FIG. 8.5 – *Exemple de courbes obtenues sur deux paires d'images complètes de deux sujets de contrôle. Sur le deuxième sujet, que l'on espère effectivement sain, on retrouve une forte variation de volume entre les deux images, qui est due aux nombreux faux positifs trouvés.*

8.3.4 Évolution de la charge lésionnelle locale

Un calcul global de la variation de la charge lésionnelle, à partir d'un simple seuillage sur le jacobien, nous semblant pour l'instant hors de portée, nous nous sommes intéressés à la mesure de la variation de volume des plaques de sclérose prises individuellement. De ce fait, nous excluons les faux positifs lors de notre analyse et nous espérerons alors montrer qu'il existe un seuil du jacobien adapté à l'étude d'une lésion donnée.

Nous avons donc cherché à regarder si un seuillage sur le jacobien pouvait permettre de retrouver la variation de volume d'une seule lésion dans une région d'intérêt.

Les lésions peuvent évoluer de différentes façons entre deux images :

- une plaque peut apparaître,
- une plaque peut disparaître,
- une plaque peut se scinder en plusieurs plaques,
- plusieurs plaques peuvent se fusionner en une seule plaque,
- enfin une plaque reste d'une image à l'autre.

Les quatre premiers cas nous semblent potentiellement plus difficiles d'accès par notre méthode d'analyse (avec les champs de vecteurs), aussi nous avons volontairement limité notre étude au dernier cas, à savoir l'analyse à des lésions que nous qualifieront d'«univoques» en ce sens qu'elles sont présentes au même endroit dans les images, sans se scinder ou fusionner. Ainsi, nous pensons nous placer dans des conditions optimales d'utilisation de notre méthode de calcul de la variation de volume.

En numérotant les plaques segmentées par l'expert dans les deux images, et en étudiant leurs intersections, nous pouvons identifier les différentes configurations listées ci-dessus, et nous avons extrait toutes les configurations univoques dans une paire d'images sous la forme d'imagettes. Nous avons extrait les mêmes imagettes dans les images lJ_2 et lJ_1. Chacune de ces lésions univoques a été ensuite traitée indépendamment : par seuillage du jacobien, nous obtenons des volumes segmentés, puis par intersection avec les lésions segmentées par l'expert, nous ne considérons que la seule plaque qui nous intéresse, et enfin par différence des volumes segmentés sélectionnés, nous obtenons notre estimation de la variation de volume de la seule lésion étudiée pour un seuil du jacobien donné.

Après un examen visuel de l'ensemble des courbes obtenues (la variation de volume de chaque lésion sélectionnée par rapport à la valeur du seuil du jacobien), nous avons constaté que notre algorithme concordait majoritairement avec les résultats de l'expert. Nous avons cependant identifié trois cas de figure différents :

- la variation de volume mesurée par l'expert est très faible, et il est possible d'arriver à la même conclusion avec un seuillage sur le jacobien (voir figure 8.6-a) ;
- la variation de volume mesurée est non négligeable, et un seuillage sur le jacobien permet de retrouver cette variation de la lésion, avec un ordre de grandeur comparable (voir figure 8.6-b) ;
- la variation de volume trouvée par notre algorithme suit une courbe chaotique à partir de laquelle il semble impossible de conclure dans le même sens que l'expert (voir figure 8.6-c).

Sur les expériences que nous avons faites, nous obtenons à peu près un tiers des résultats dans chacune des catégories décrites ci-dessus.

Nous pensons que les résultats de nos méthodes, insuffisants pour des cliniciens, peuvent s'expliquer par les points suivants :

- il existe toujours une variation locale de l'intensité qui perturbe le calcul du champ de vecteur localement, malgré la correction globale des échelles de niveau de gris ;
- l'expert a pu se tromper dans certains cas, mais nous n'avons pas encore pu mené l'étape de confrontation des résultats en sa présence ;

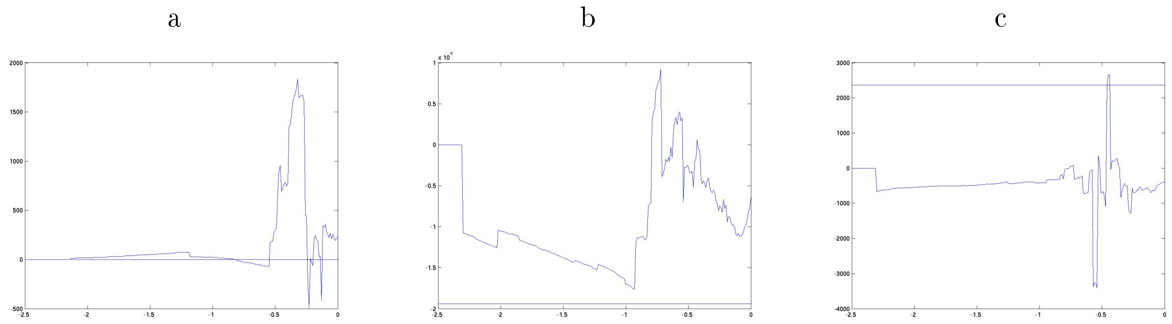


FIG. 8.6 – *Exemple de courbes obtenues sur des régions d'intérêt. On peut classer les courbes selon trois catégories. a) la variation trouvée par l'expert est négligeable, et la courbe s'accorde avec ce résultat. b) La variation trouvée par l'expert est non négligeable, et la courbe s'accorde avec ce résultat. c) La courbe ne correspond pas du tout à la variation trouvée par l'expert.*

– les données collectées dans cette étude sont de qualité «clinique», de façon à vérifier la validité des algorithmes dans des conditions réalistes ; évidemment, ceci est problématique pour nos méthodes, pour lesquelles la qualité des images est un élément essentiel de bon fonctionnement.

8.3.5 Discussion

Notre premier objectif de collaboration avec des cliniciens, consistant à échanger des connaissances et à mieux se comprendre mutuellement, est atteint de manière très satisfaisante. Ce travail semble nous avoir conduit à un dialogue de plus en plus riche et pertinent. Cette collaboration entre Epidaure et les services de radiologie et de neurologie du CHU Pasteur est maintenant propice à de nombreux travaux futurs de validation, mais aussi de développements d'outils et d'interfaces utilisateurs adaptés aux besoins des praticiens hospitaliers.

Notre deuxième objectif visant à créer une base de données spécifiques pour la validation de nos méthodes, mais également à créer d'autres bases de données en collaboration avec les radiologues et les neurologues de façon à tester nos programmes dans des conditions réalistes est également complètement atteint. Les deux bases de données de l'étude SEPInria et de l'étude MCI sont maintenant disponibles pour utiliser nos outils, existants ou en cours de développement, sur des données cliniques.

Quant à la validation, le travail amorcé semble plutôt montrer que notre méthode fondée sur les champs de déplacements apparents n'est pas adaptée, en l'état, aux réalités terrains. La corrélation spatiale des images semble être porteuse de beaucoup de sens : l'inspection visuelle du jacobien nous amène à éliminer naturellement les régions bruitées (fortes valeurs, mais très localisées). Cette remarque nous amène a pensé que trois problèmes principaux pouvaient être à l'origine des lacunes de notre méthode.

– Un simple seuillage du jacobien est certainement insuffisant, et il faudrait prendre en compte le contexte spatial : des méthodes fondées sur un algorithme de croissance de régions à partir d'un point à valeur élevé dans l'image de jacobien. De plus, l'utilisation de l'information contenue dans l'image originale pourrait encore améliorer ceci.

- La trop forte localité du jacobien est pénalisante pour la méthode. Il pourrait être intéressant d'utiliser une intégration du jacobien dans les images (mais sans connaître les bornes de notre domaine, puisque c'est ce que nous cherchons), ou encore une implémentation multi-échelle ou multi-résolution de la méthode.
- Enfin, tout repose sur le calcul du champ des déplacements apparents, qui est sensible à de nombreux facteurs et paramètres : variations locales de l'intensité, régularisation du champ de vecteurs, etc. Il n'est pas interdit de penser qu'une source possible d'améliorations puisse venir d'un *meilleur* calcul de ce champ.

Par ailleurs, ce travail de validation, bien qu'il nous semble d'ores et déjà pertinent, n'est pas complètement achevé. Sur la partie concernant l'analyse sur des régions d'intérêt, il paraît primordial de passer du temps avec l'expert pour regarder à nouveau les images en les confrontant aux résultats obtenus automatiquement. Plus généralement, il faudrait vérifier la tendance que nous avons constatée sur l'ensemble des données SEPInria (et pas seulement 3 patients). Enfin, il semble primordial de demander à un ou plusieurs autres experts de segmenter les images, de façon à connaître la variabilité inter-observateurs.

Pour conclure cette discussion, nous terminerons par une remarque qui vient en écho au problème soulevé dès le début de cette section : quelle méthode de validation faut-il choisir pour évaluer nos algorithmes ? Ici, nous avons comparé des résultats manuels statiques (segmentations) avec des résultats automatiques dynamiques (jacobien mesurant la variation de volume locale). Nous pensons qu'il pourrait être intéressant de comparer la méthode «à égalité» avec les médecins. Concrètement, des experts pourraient regarder des séries deux images sur film (leur travail routinier) et donner un avis quant à l'évolution de la charge lésionnelle globale, puis locale (autour de lésions). Cette avis devrait être qualitatif (état stationnaire, augmentation, diminution) et quantitatif (ordre d'idée de la variation de volume). On pourrait alors effectivement comparer ce que donne notre méthode par rapport aux médecins réalisant exactement la même tâche.

8.4 Amélioration des résultats pour la sclérose en plaques

Lorsque l'on s'intéresse à une application donnée, il est très important de s'attacher aux diverses améliorations possibles des résultats par des prétraitements ou des post-traitements spécifiques, qui ne font pas partie de l'analyse à proprement parler. Dans le cas de la sclérose en plaques, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à deux traitements adaptés à la sclérose en plaques : l'extraction d'un masque de matière blanche et l'analyse de forme *a posteriori* des plaques détectées.

8.4.1 Masque de la matière blanche

C'est en réalité un problème très difficile dans les IRM pondérées en T2 dès qu'il y a des lésions de sclérose en plaques dans les images. Celles-ci apparaissent comme des tâches blanches, dont l'intensité peut aller de celle de la substance grise à celle du liquide céphalo-rachidien. Nous avons mis en œuvre et testé deux méthodes différentes sans succès sur nos données dans les deux cas. La première consiste simplement à classifier les tissus du cerveau (Van Leemput et al., 2001; Prima, 2001) ; on peut alors procéder de deux manières différentes, soit en considérant que les lésions appartiennent à une classe à part entière, soit qu'elles n'appartiennent à aucune classe et sont des points aberrants de la classification. Aucune des deux versions testées n'a permis d'obtenir des résultats satisfaisants de manière automatique.

La deuxième méthode utilise une combinaison de plusieurs outils de haut niveau de traitement des images tridimensionnelles, dont la classification, le recalage non rigide, des algorithmes de croissance de régions (Warfield et al., 1995; Warfield et al., 1999). Nous avons testé cette méthode sans plus de succès que la première. La présence de lésions proches des ventricules ou des sillons cérébraux est un problème pour cette algorithme.

8.4.2 Analyse de forme

Une analyse de formes *a posteriori* est parfois appliquée dans des études de segmentation afin de diminuer le nombre de faux-positifs détectés. Dans le cas de la sclérose en plaques, une plaque n'a malheureusement pas de forme générale, et peut varier d'une simple boule bien dessinée à une plaque irrégulière qui s'étend sur une très grosse partie du cerveau (voir figure 8.7). Une telle approche nous semble donc difficile à mettre en œuvre pour ce cadre applicatif particulier.

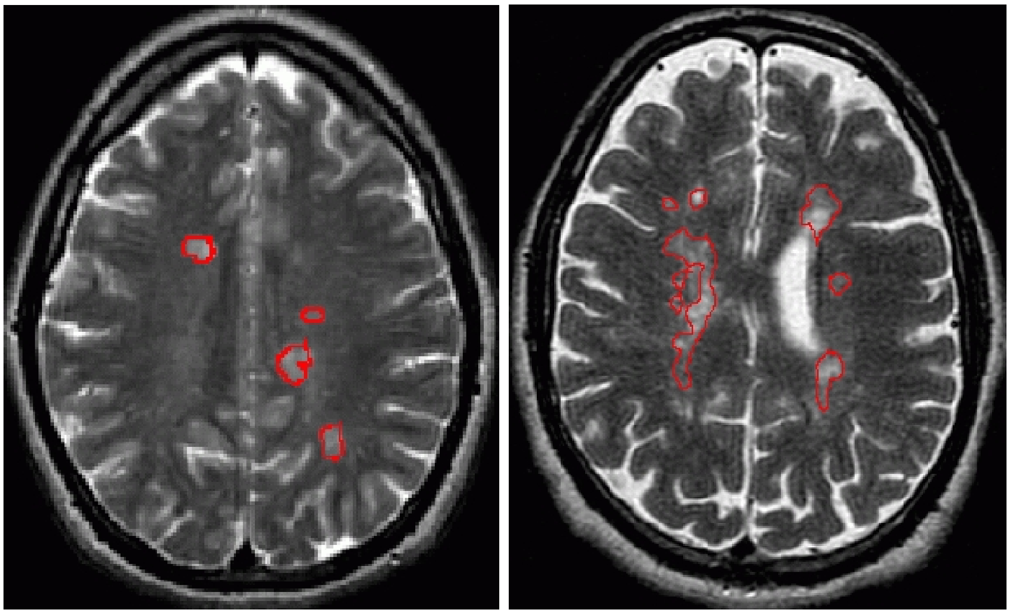


Fig. 8.7 – *Les formes de lésions peuvent être très variables. Les segmentations manuelles d'un expert nous montre que certaines lésions sont quasiment sphériques, tandis que d'autres sont de forme très découpée.*

Chapitre 9

Conclusion et perspectives

9.1 Conclusion

9.1.1 L'automatisation des traitements sur des séries d'images 3D

9.1.1.1 Aide aux praticiens

De nos jours, notamment avec l'utilisation de plus en plus courante de l'imagerie médicale, les cliniciens ont une pléthore d'informations disponibles sur chaque patient. Il leur est difficile d'exploiter entièrement la totalité des données recueillis au cours des divers examens. L'informatique prend alors toute sa place dans le monde médical, en particulier dans le traitement et l'analyse des images médicales tridimensionnelles ; le traitement automatique des images 3D a pour but de faire gagner du temps au médecin en l'assistant dans sa tâche fastidieuse d'analyse des nombreuses coupes acquises, tout en obtenant des résultats reproductibles.

L'apport de l'informatique à la pratique de la médecine n'est valable qu'à partir du moment où les résultats obtenus sont aussi pertinents que ceux d'un expert du domaine. Ceci doit généralement être vérifié par une étape de validation qui consiste à confronter, sur des données communes, le résultat des algorithmes avec le résultat des médecins (par exemple les segmentations automatiques avec le contourage manuelle des lésions de sclérose en plaques). Par ailleurs, si les médecins utilisent leurs connaissances en anatomie pour regarder et analyser les images, les ordinateurs procèdent de manière beaucoup systématique et grossière, ce qui nécessite d'appliquer un certain nombre de prétraitements sur les images.

Le chapitre 1 a montré quelle est la place de l'imagerie médicale dans la médecine moderne, puis présenté les techniques d'imagerie utilisées de nos jours, et en particulier l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui est utilisé pour la sclérose en plaques.

9.1.1.2 Sclérose en plaques

Le chapitre 2 a exposé rapidement la sclérose en plaques, son étiologie, ses effets, ses traitements actuels, ... L'IRM est très utilisée dans le cadre de la sclérose en plaques, principalement pour trois activités :

- le diagnostic de la maladie (en particulier le diagnostic différentiel) ;
- le suivi des patients ;
- les tests pour la mise sur le marché de nouveaux traitements.

Dans tous les cas, les médecins ou les firmes pharmaceutiques acquièrent et analysent des séries d'images au cours du temps. Pour le diagnostic, les critères de décision (Barkhof et al., 1997; McDonald et al., 2001) reposent à la fois sur la dissémination dans l'espace des lésions (il y a des lésions à plusieurs endroits du cerveau) et sur la dissémination dans le temps (les lésions sont évolutives au cours du temps, elles changent de taille, et il peut en apparaître de nouvelles).

Nous avons choisi de nous intéresser à l'étude des évolutions temporelles des lésions de sclérose en plaques à partir de deux grandes méthodologies assez différentes :

- une méthode temporelle locale, consistant en la comparaison de deux IRM acquises à des instants différents par l'intermédiaire d'un champ des déplacements apparents entre les deux acquisitions ;
- deux méthodes temporelles globales, utilisant une inférence statistique *a posteriori* sur l'ensemble des IRM d'une série.

9.1.2 Un ensemble bien défini de prétraitements sur des séries d'images

La première étape du travail a consisté à trouver une chaîne de prétraitements spécifiques aux séries d'IRM dans le but de mener une détection et quantification automatiques des évolutions lésionnelles.

9.1.2.1 Normalisation spatiale

Le chapitre 3 présente rapidement la problématique du recalage, ainsi qu'un état de l'art non exhaustif sur le sujet.

Dans le cadre de notre étude, nous avons eu recours à des algorithmes de réalignement d'images pour deux raisons :

- réalignement des blocs 3D (pour les acquisitions entrelacées) ;
- réalignement des images 3D de la série entre elles, sur une image de référence (typiquement la première de la série.

Dans le cas du recalage des images 3D entre elles, nous avons choisi d'utiliser une méthode géométrique fondée sur l'extraction, puis la mise en correspondance de points extrémaux (sur les lignes de crête) dans les deux images. Ce type d'approche géométrique donne de très bons résultats dans notre cas, ou il s'agit d'estimer une transformation rigide entre deux images du même patient et de même modalité (deux IRM pondérées en T2 par exemple).

Notons enfin que le rééchantillonnage des images, lors de l'application de la transformation estimée, est important quant à l'apparence des images résultats. Nous pensons qu'un rééchantillonnage à base de fonctions splines donnent de très bons résultats dans des temps de calcul raisonnables.

9.1.2.2 Normalisation en intensité

Le chapitre 4 a montré comment on peut corriger les intensités des images pour les rendre plus proche de l'objet imagé (moins de bruit, moins de biais), mais aussi comment on peut corriger les différences d'intensité entre deux images d'une même série. Il existe de nombreuses techniques de lissage (gaussien, anisotrope, ...) qui permettent de réduire considérablement le bruit dû à l'acquisition des IRM. Par ailleurs, le biais spatial peut être corrigé par des méthodes développées assez récemment (Expectation/Maximization par exemple).

Les valeurs d'intensité des acquisitions IRM n'ont pas une échelle de gris absolue. Les écarts en intensité peuvent être assez importants et perturber considérablement les algorithmes d'analyse automatique. Nous proposons dans ce chapitre une méthode originale de correction de ce biais temporel entre deux images. Cette méthode utilise l'histogramme conjoint des deux images réalignées pour estimer une transformation affine de l'intensité entre les deux images.

9.1.2.3 Normalisation temporelle

Certains algorithmes de détection et de quantification reposent sur l'analyse d'images sériées à des instants réguliers. Si l'échantillonnage temporel n'est pas régulier, il faut recourir à de l'interpolation d'images, dans le sens où on ajoute des images lacunaires dans la série. Nous avons présenté un algorithme original d'interpolation d'images, en forme et en intensité, à l'annexe E ; nos méthodes ne nécessitent pas un tel prétraitement.

9.1.3 De nouveaux outils de détection et de quantification

Les principales contributions de cette thèse ont consisté à développer et à mettre au point des méthodes de détection et de quantification des évolutions de lésions de sclérose en plaques dans des séries d'IRM.

9.1.3.1 Méthode fondée sur les déplacements apparents

Cette première méthode est présentée au chapitre 5. C'est une approche temporelle locale, dans le sens où elle permet de rechercher des évolutions entre deux instants fixés. Typiquement, elle peut être utilisée pour comparer la dernière image acquise avec la précédente, de manière à connaître l'évolution depuis le dernier examen effectué. Ceci a pour but d'assister le clinicien (le radiologue ou le neurologue) dans son analyse des images pour le diagnostic et/ou pour le suivi de ses patients. Dans le cadre du suivi de patients, il est intéressant de connaître les évolutions lésionnelles afin d'adapter les traitements à administrer au cours de la maladie.

Calcul du champ des déplacements apparents. Cette méthode repose sur le calcul, puis l'analyse d'un champ 3D de déplacements apparents entre les deux images. Nous avons utilisé des algorithmes de recalage non rigide pour retrouver le mouvement des points en supposant que leur intensité ne change pas au cours du temps (algorithmes des démons, puis leur généralisation par Pascal Cachier, qui sont des algorithmes proches des algorithmes de type «flot optique»), ce qui permet notamment de mettre en correspondance les contours des deux images. Dans le cas de la sclérose en plaques, le champ estimé n'est pas causé par un déplacement réel de la matière, mais bien par un mouvement apparent du contour des lésions ; en effet, bien qu'un effet de masse très faible existe, l'évolution des lésions est causée par une modification des tissus, et pas par un mouvement des tissus ou un apport de matière.

Le réalignement préalable des données est une bonne initialisation des algorithmes de recalage non rigide (qui retrouvent généralement bien les petits déplacements) et permet de calculer un champ de vecteurs avec de meilleurs résultats.

Pour la détection des lésions évolutives de sclérose en plaques, la symétrie du calcul du champ des déplacements apparents joue un rôle primordial. Nous avons développé au cours de cette thèse un algorithme de recalage non rigide, en collaboration avec Pascal Cachier, présenté à l'annexe D.

Le calcul de ce champ est une étape essentielle de la méthode. Une des difficultés majeures consiste alors à bien comprendre le fonctionnement des algorithmes utilisés (on peut choisir d'autres méthodes), afin de choisir au mieux les différents paramètres qui influencent les résultats (régularisation, niveaux multiéchelles, ...).

Analyse du champ des déplacements apparents : extraction des régions évolutives. Un champ 3D de vecteurs est une source complexe d'informations, qu'il est difficile d'utiliser en l'état. Nous avons proposé d'appliquer des opérateurs mathématiques issus de la mécanique des milieux continus pour en extraire une information scalaire plus compacte. Nous avons privilégié des opérateurs invariants aux transformations rigides, ce qui les rend robustes aux erreurs d'alignement entre les images, et dont le sens physique est intuitif : le jacobien du champ de déplacements nous a semblé être un bon compromis.

Le jacobien du champ de déplacements est le déterminant de la matrice jacobienne du champ, c'est-à-dire le déterminant de la dérivée du champ (qui est localement une matrice 3×3 en 3D). Le déterminant de la jacobienne est effectivement invariant à la composante rigide locale (*a fortiori* globale) du champ, et son sens physique est très intuitif, puisqu'il s'agit de la variation de volume locale. Un simple seuillage de cet opérateur permet de garder les points de l'image pour lesquels la variation de volume est importante.

Nous avons également montré qu'il est possible de quantifier localement les évolutions à partir du champ de vecteurs, par exemple en ajustant une transformation paramétrique dans chaque région d'intérêt (détectée grâce au seuil sur le jacobien typiquement).

Extension de la méthode à l'analyse d'une série. L'utilisation de la méthode sur plus de deux images est possible, mais le cumul des résultats des analyses menées sur chaque paire entraîne un cumul des faux positifs sur le résultat final, qui est alors très peu spécifique. Nous pensons que la méthode est assez mal adaptée dans le cas d'une analyse globale des évolutions dans une série, sauf si elle est appliquée dans une région d'intérêt autour d'une lésion évolutive. Cette méthode est effectivement plus utile pour le diagnostic différentiel et le suivi de patients que pour une analyse rétrospective, comme celles qui sont menées dans le cadre de test de nouveaux traitements.

Principales difficultés non complètement résolues. Deux difficultés que nous n'avons pas vraiment résolues sont à signaler ici :

- la variation de volume est locale : c'est la moyenne des variations en chaque voxel d'une région évolutive (dont on ne connaît pas *a priori* la frontière) qui correspond à la variation de volume globale qui nous intéresse réellement ;
- on peut détecter la plupart des lésions évolutives avec un seuil donné, mais il n'y a pas de

seuil unique pour segmenter correctement toutes les lésions évolutives, puisque chaque lésion varie indépendamment des autres ; autrement dit, la méthode est efficace pour la détection d'évolution, mais reste médiocre pour la segmentation des lésions évolutives ; nous avons alors montré qu'il est possible d'améliorer les résultats de segmentation à l'aide des modèles déformables.

9.1.3.2 Méthodes statistiques fondées sur les changements temporels de l'intensité

Le chapitre 6 présente les deux méthodes temporelles globales. Elles permettent de mener une analyse statistique rétrospective sur une série complète d'images. Dans ce cas, le nombre d'images de la série doit être important (≥ 10). Cette méthode est plutôt destinée à des tests pour la mise sur le marché de nouveaux traitements.

L'idée originale a été d'adapter des méthodes habituellement utiliser pour détecter des activations dans des séries d'images fonctionnelles. Le problème est effectivement similaire, puisque nous recherchons des voxels dans la série d'image, pour lesquels la courbe d'intensité temporelle varie (par exemple dans des IRM pondérées en T2, l'intensité augmente lorsqu'une lésion apparaît). Nous nous sommes intéressés aux voxels qui se trouvent hors d'une lésion, puis qui sont atteints par une lésion, et qui enfin se retrouve en dehors de nouveau. Après l'observation de nombreux profils d'intensité dans des RM pondérées en T2, nous avons vu que la plupart des lésions évolutives contiennent de tels points. l'intensité en ces points augmente assez rapidement, atteint un maximum puis revient généralement à son niveau de départ beaucoup plus lentement.

Principales étapes des méthodes statistiques. Dans ce chapitre, nous avons expliqué comment nous utilisons des méthodes statistiques quantitatives pour détecter les voxels à intensité temporellement évolutive appartenant à des lésions (VITEL) :

- nous ajustons un modèle d'évolution temporel en chaque point ; bien que nos méthodes soient très proches des méthodes utilisées habituellement en imagerie fonctionnelle, nous avons expliqué que dans notre cas, nous n'avons pas d'*a priori* sur les instants auxquels les «activations» se produisent. En réalité, elles peuvent arriver à tout instant. nous proposons d'ajuster deux types de modèles différents :
  - un modèle à deux paramètres (amplitude et niveau de référence de l'intensité), qui est centré à des instants discrets fixés, puis ajusté en tout point de la série ; on obtient alors deux images de paramètres à chaque instant discret donné ;
  - un modèle à trois paramètres, identique au précédent, mais incluant en plus un paramètre temporel ; on obtient alors trois images de paramètres, dont une contient la valeur réelle de l'instant (continu dans ce cas) sur lequel est centré le modèle d'évolution ;
- nous seuillons un paramètre (ou une combinaison de paramètre), éventuellement normalisé par les résidus à une valeur ;
- nous menons une inférence statistique sur les groupes supraseuils (précédemment extraits) de voxels : on doit estimer la distribution de probabilité de la taille des groupes supraseuils sous

l'hypothèse nulle (pas d'activation), ce qui permet de ne garder que les groupes supraseuils significatifs.

Avec ces deux méthodes, on utilise à la fois la cohérence spatiale des images, et la cohérence temporelle des évolutions pathologiques.

Analyse à temps discret Cette méthode demande de répéter l'ajustement et l'analyse statistique pour tous les instants discrets choisis. Nous avons ajusté un modèle moyen d'activation. Nous avons estimé deux paramètres, l'amplitude et le niveau de référence, avec le modèle général linéaire, qui a l'avantage de fournir une solution analytique pour l'ajustement aux moindres carrés de paramètres liés linéairement. À partir du paramètre d'amplitude et des résidus du modèle général linéaire, on obtient une carte en t dont la distribution est une loi de Student.

Pour l'inférence statistique, on doit prendre en compte les comparaisons multiples, ce qui est fait dans ce cas à temps discret avec la théorie des champs aléatoires. On obtient alors analytiquement la distribution de probabilité des groupes supraseuils. Il est possible d'utiliser le logiciel Statistical Parametric Mapping (SPM) pour mener cette analyse à temps discret.

Analyse à temps continu Dans ce cas, le modèle paramétrique utilisé inclut le temps, et devient hautement non linéaire. Il y a alors trois paramètres, l'amplitude, le niveau de référence et le temps au maximum d'intensité. Comme le modèle n'est pas linéarisable, il n'est plus possible de calculer analytiquement une solution analytique avec le modèle général linéaire. La méthode d'optimisation de Powell a été utilisée pour estimer les trois paramètres en tout voxel de l'image 4D. On obtient alors trois cartes de paramètres. C'est la carte de l'amplitude qui est seuillée (équivalent de la carte en t).

L'inférence statistique ne peut plus se faire analytiquement non plus, car on n'a plus aucune idée de la loi de distribution de la carte des paramètres (alors qu'on savait que la carte en t suivait une loi de Student dans le cas linéaire). Nous avons choisi d'utiliser des tests de permutation des images pour estimer la densité de probabilité des groupes supraseuils.

Quelques remarques et critiques.

- Le seuil sur le paramètre détermine en grande partie l'équilibre entre la sensibilité et la spécificité. Nous avons plutôt utilisé des seuils bas, de manière à avoir toujours une bonne sensibilité ; l'inférence statistique permet ensuite d'éliminer la plupart des faux positifs grâce à l'analyse sur les groupes de voxels. Nous pensons qu'il aurait été très intéressant de confronter les résultats de seuillage de ces opérateurs avec des segmentations d'expert, mais nous n'avons pas eu le temps de mener une telle expertise médicale.
- Il est possible d'utiliser une mesure plus subtile (mais plus complexe) que la taille des groupes supraseuils pour l'inférence statistique. On pourrait par exemple utiliser une combinaison de la taille des groupes, avec la valeur moyenne de référence sur ces groupes (valeur qui doit être celle de la substance blanche).

– Les temps de calcul sont très différents. La méthode linéaire permet de calculer analytiquement tous les résultats et est très rapide en comparaison à la méthode non linéaire qui demande des calculs d'optimisation et d'estimation des probabilités qui sont coûteux en temps de calcul.
– La méthode non linéaire présente cependant de nombreux avantages :
  - elle est plus intuitive et donne des résultats plus justes statistiquement, car le résultat final n'est pas un assemblage de résultats statistiques (dont on n'est pas assuré de l'indépendance).
  - La méthode d'optimisation de Powell, ainsi que le critère aux moindres carrés ne sont sans doute pas les mieux adaptés pour l'ajustement de notre modèle, surtout sur des séries d'images avec un faible échantillonnage temporel. Nous pensons que l'utilisation d'un critère de distance entre courbes (plutôt que ponctuel), avec une méthode d'optimisation adaptée donnerait de meilleurs résultats.

9.1.3.3 Résultats

Dans le chapitre 7 nous avons montré la faisabilité de nos méthodes sur plusieurs séries d'images différentes. Nous avons également discuté l'ensemble des résultats obtenus. Les principaux points soulevés sont les suivants :

– la méthode utilisant les champs de vecteurs donne de bons résultats de détection, mais fournit des segmentations imprécises des régions évolutives ;
– la méthode utilisant les champs de vecteurs a une mauvaise spécificité lorsqu'on l'utilise sur une série complète en cumulant les résultats sur les paires d'images ; elle est bien adaptée pour l'aide au diagnostic et le suivi de patients ;
– on peut améliorer les résultats de la méthode par champ de vecteurs grâce aux modèles déformables ;
– les méthodes fondées sur l'analyse de l'intensité fonctionnent bien sur des grandes séries d'images : elles sont bien adaptées à l'étude de mise sur le marché de nouveaux traitements ;
– les méthodes fondées sur l'analyse statistique des profils d'intensité temporels donnent des résultats très similaires ; si la méthode linéaire est plus rapide, elle est moins intuitive, moins rigoureuse statistiquement, et requiert des hypothèses plus nombreuses et plus strictes que la méthode à temps continu ;
– il est difficile de comparer quantitativement les résultats des méthodes par champ et par intensité ; qualitativement, les méthodes par intensité semblent avoir une meilleure spécificité.

Dans le chapitre 8, nous avons exposé nos premiers résultats de validation obtenus dans le cadre de la collaboration avec le CHU Pasteur de Nice. Même si ces résultats sont encore incomplets, il fournissent des indications très intéressantes quant à la mise en pratique de notre méthode fondée sur les champs de vecteurs dans un contexte clinique. Notre algorithme actuel requiert des mises au point pratiques, et sans doute méthodologiques, qui lui permettraient une utilisation médicale efficace.

9.2 Travaux en cours

9.2.1 Résultats pour d'autres applications médicales avec la méthode fondée sur le champ de vecteurs

9.2.1.1 Atrophie cérébrale

L'atrophie est un indicateur important de l'évolution de la sclérose en plaques, principalement dans les formes secondaires progressives (Stevenson et al., 2002; Sailer et al., 2001; Collins et al., 2001). Des premières expériences nous font penser qu'il serait possible d'adapter notre méthode utilisant les champs de vecteurs pour mesurer la variation de volume des ventricules cérébraux (voir figure 9.1), mais aussi du cerveau dans son ensemble.

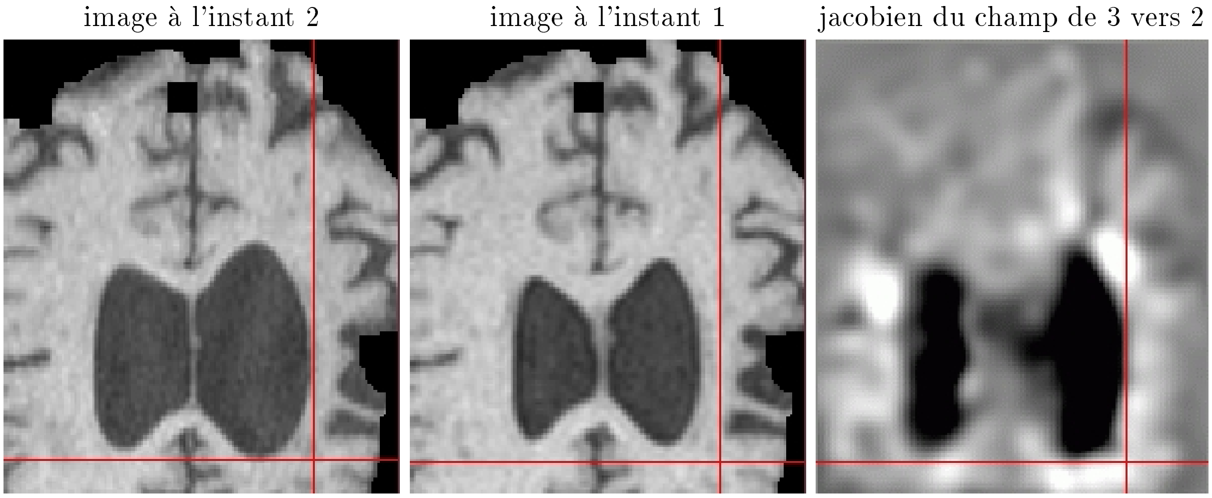


FIG. 9.1 – *De premiers résultats sur des images d'un patient atteint d'aphasie focale à cause d'une importante atrophie cérébrale nous laissent penser que la méthode fondée sur l'analyse d'un champ de déplacements apparents pourrait permettre de retrouver les atrophies cérébrales dans le cadre de la sclérose en plaques.*

9.2.1.2 Imagerie ultrasonore

Nous avons vu que notre méthode fonctionne bien sur des IRM. Qu'en est-il sur d'autres types d'images ? Nous avons voulu tester notre algorithme sur des images dont la qualité fait souvent échouer les différents programmes génériques : les images ultrasonores.

L'expérience a été faite sur une image ultrasonore 3D de cerveau de cochon dans lequel un ballon est gonflé par l'intermédiaire d'une pipette. Plusieurs images sont acquises à différents volumes.

Nous avons vérifié qu'il était possible de détecter correctement l'évolution entre deux images avec des ballons ayant des volumes différents. La figure 9.2 présente les résultats obtenus.

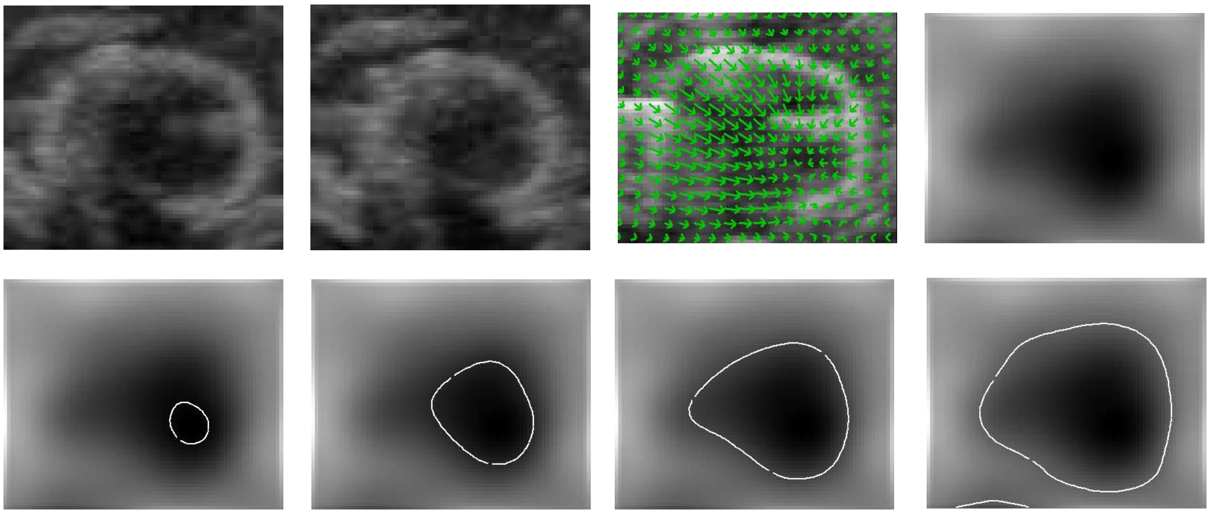


FIG. 9.2 – *En haut (de la gauche vers la droite) : les deux images ultrasonores originales, le champ des déplacements apparents de 1 vers 2, le jacobien de 1 vers 2. En bas (de la gauche vers la droite) : les isovaleurs* 0,6*,* 0,7*,* 0,8 *et* 0,9 *; la valeur de* 0,8 *segmente correctement la région décroissante.*

9.2.1.3 Nodules pulmonaires

De récents travaux présentent des résultats avec une méthode identique à la nôtre sur des images de scanner X (qui sont également des images tridimensionnelles), pour la détection de nodules pulmonaires (Kawata et al., 2001). Nous avons également testé nos algorithmes sur de telles images, et les résultats sont là aussi très encourageants (voir figures 9.3 et 9.4).

9.2.2 Validation

Nous avons commencé un travail de validation important depuis plus d'un an. Il s'agit d'une tâche importante, mais longue et minutieuse. Dans le cadre d'une collaboration avec les services de radiologie (Dr. Chanalet et Pr. Padovani) et de neurologie (Dr. Lebrun-Frénay et Pr. Chatel) du CHU Pasteur de Nice (Rey et al., 2000; Lebrun-Frénay et al., 2000), nous avons commencé à mettre en place une base de données de patients atteints de sclérose en plaques, et pour lesquels le Dr. Lenrun-Frénay a un suivi clinique. De récents travaux de segmentation manuelle par des experts du service de neurologie nous permettent de commencer à comparer les résultats de notre méthode fondée sur l'analyse des déplacements apparents avec les segmentations manuelles en question.

9.2.3 Seuillage localisé du jacobien

Puisqu'un seuil global sur le jacobien ne permet pas de segmenter avec une qualité comparable les différentes lésions, nous pensons qu'il faut utiliser la valeur de l'opérateur différentiel pour

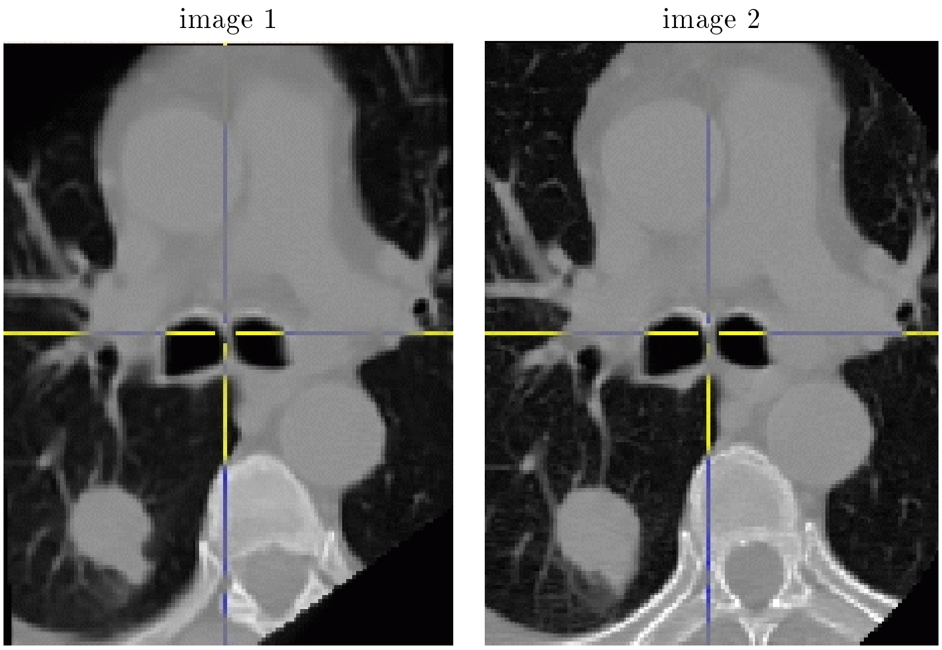


FIG. 9.3 – *Deux scanners X montrant un nodule pulmonaire évolutif.*

détecter des régions d'intérêt sur lesquelles une recherche locale du seuil est possible. Nous avons commencé à faire quelques expériences qui nous laissent penser que c'est une voie à explorer. La méthode étudiée est la suivante :

- appliquer un seuil global au jacobien ;
- détecter les points supraseuils :
- utiliser un algorithme de croissance de région en combinant l'intensité des images originales, leur gradient, la valeur du jacobien, ainsi que la valeur intégrée (valeur moyenne en numérique) sur la région explorée ;
- reprendre à la première étape avec un seuil plus bas.

9.2.4 Masque de la substance blanche

Nous avons commencer à faire des expériences pour appliquer des méthodes existantes (Warfield et al., 1995; Prima, 2001; Van Leemput et al., 1999b) dans le but d'extraire un masque de la substance blanche des IRM cérébrales. En effet, les lésions de sclérose en plaques se trouvent pratiquement exclusivement dans la substance blanche (démyélinisation des axones qui sont les composants de la substance blanche). Malheureusement, nos premiers essais sont restés infructueux, principalement à cause de la présence des lésions elles-mêmes.

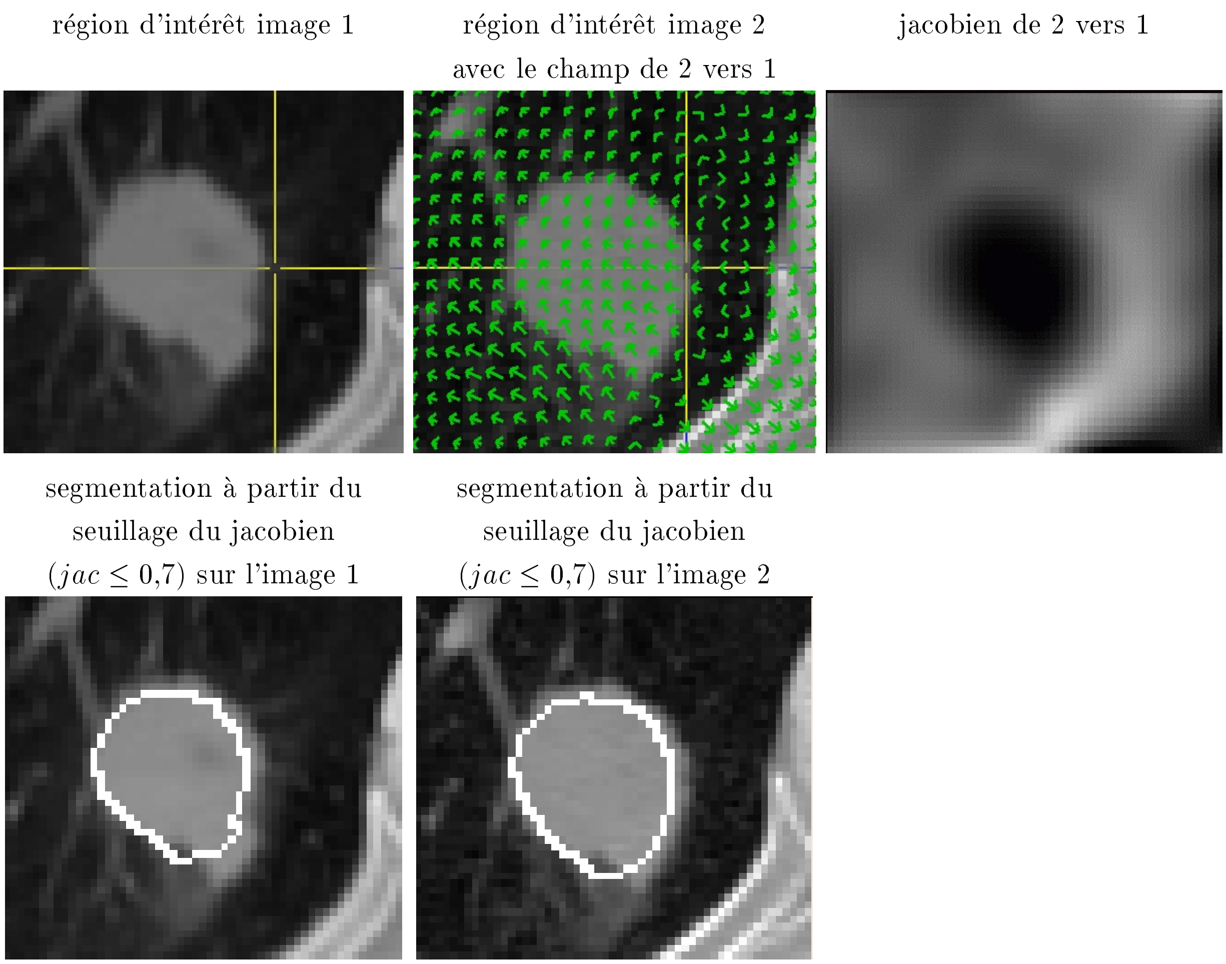


FIG. 9.4 – *Résultats sur la région d'intérêt autour du nodule pulmonaire évolutif.*

9.3 Perspectives à long terme

Pour terminer ce mémoire, nous proposons ici plusieurs grandes thématiques de recherche qui nous paraissent particulièrement intéressantes à développer.

9.3.1 Toujours plus d'opérateurs pour l'analyse de champ de vecteurs

Nous avons présenté plusieurs opérateurs issus de la mécanique des milieux continus pour analyser le champ des déplacements apparents. Puis, nous avons décidé de choisir le jacobien, tant pour ses propriétés de robustesse aux erreurs de recalage que pour son fort sens physique. Bien que les résultats soient tout à fait satisfaisants, il nous semble que la spécificité de la méthode pourrait être améliorée, surtout en ce qui concerne les résultats sur la série complète, où nous avons vu que le nombre de faux positifs pouvait être particulièrement élevé. Le développement et l'utilisation d'autres opérateurs sur le champ de vecteurs permettraient certainement de contribuer à une amélioration globale de la méthode de ce point de vue là.

- Il serait intéressant de rechercher d'autres opérateurs scalaires 3D, qui auraient des propriétés plus spécifiques du problème considéré. On pourrait également combiner plusieurs opérateurs complémentaires, de façon à faire une analyse multicanaux, où chaque image d'opérateur apporte un indice sur la présence ou non d'une lésion évolutive.
- La localité de la méthode est sans doute une cause de la faible spécificité. L'élargissement du contexte spatial permettrait de déterminer avec plus de certitude la nature de l'évolution locale. Cette élargissement du contexte spatial ne doit pas pour autant se faire au détriment de la finesse de la détection. Nous pensons à deux solutions pour ceci :
  - utiliser un schéma multiéchelle pour le calcul des opérateurs scalaires tels que le jacobien, ce qui permettrait de se focaliser sur les régions de forte évolution globale, puis d'affiner le calcul en le rendant de plus en plus localisé ;
  - utiliser une classification du champ de vecteurs et de ses singularités, localement, comme cela se fait en mécanique des fluides notamment (Philippou et Strickland, 1997; Hesselink et al., 1997; Lavin et al., 1997b; Lavin et al., 1998; Delmarcelle, 1994; Lamberti et al., 1997; Sander et Zucker, 1992) ; ce travail est un approfondissement naturel à l'ajustement de transformation paramétrique sur une région évolutive.
- Enfin, nous pensons qu'il serait primordial de prendre en considération l'ensemble des mouvements apparents entre les paires d'images (plusieurs champs de vecteurs), et pas seulement entre deux images données. Le principe est ici d'élargir le contexte temporel. De ce fait, la comparaison d'un nouvel examen par rapport à une série existante ne se ferait pas uniquement par rapport à l'image précédente mais par rapport à l'ensemble des images déjà acquises. Typiquement, une modification temporelle due à un artefact d'acquisition ne devrait pas apparaître dans les autres images, et ne devrait pas être détectée comme une évolution pathologique. Cette dernière approche reviendrait à développer des opérateurs 4D, et permettrait de s'approcher de l'analyse d'une série complète grâce à des opérateurs locaux.

9.3.2 Comparaison et unification des méthodes par champ et par intensité

Nous avons vu que les deux grandes méthodologies proposées dans ce manuscrit sont très différentes : les hypothèses de départ, les objectifs à atteindre, la quantité de données à utiliser, ... En particulier, l'une suppose que des points d'intensités constantes se déplacent et utilise ce déplacement pour détecter les régions évolutives, alors que les autres supposent que les points sont fixes mais que les intensités des zones évolutives varient selon un modèle donné. Nous avons vu que toutes ces méthodes donnent des résultats qualitativement semblables, cependant il est très difficile de comparer quantitativement les résultats, alors que les évolutions pathologiques dans la série d'images sont bien les mêmes.

Il serait donc très intéressant de mieux comprendre comment ces méthodologies sont reliées, comment elles s'imbriquent et/ou se complètent. Le dernier point de la section précédente est un début de piste de recherche ; un opérateur 4D permettrait de réaliser une analyse sur des champs de vecteurs entre deux images, tout en s'intéressant à la dynamique à plus long terme des évolutions.

Il conviendrait aussi de voir dans quelle mesure les analyses globales portant sur une série peuvent s'approcher d'une analyse temporelle locale (par exemple en s'intéressant à la dernière image d'une série par rapport a l'ensemble des précédentes).

Ainsi nous pourrions mieux mettre en valeur les similitudes entre les deux classes de méthodes, afin de pouvoir mieux les comparer théoriquement et pratiquement.

Au-delà de la simple comparaison des méthodes et des résultats, nous pensons que la mise en commun des deux méthodes (dans une sorte de méthode unifiée) serait un apport considérable dans la détection et la quantification automatique des évolutions : la première, fondée sur les champs de vecteurs, utilise essentiellement la cohérence spatiale des images (mise en correspondance des contours de l'images notamment), tandis que la deuxième repose principalement sur une modélisation de l'évolution temporelle de l'intensité. De plus, chaque méthode a des propriétés propres intéressantes : l'analyse par champ de vecteurs est robuste aux erreurs d'alignement, tandis que la méthode par intensité a une très bonne spécificité.

9.3.3 Utilisation de classificateurs et/ou IA et/ou algorithmes génétiques

Nous avons expliqué que les deux méthodes statistiques proposées pour détecter les VITEL ont été inspirées des travaux en imagerie fonctionnelle. Dans ce domaine, d'autres méthodes sont également souvent utilisées, et il nous semble qu'elles pourraient être adaptées assez facilement à notre étude d'évolutions dans des images anatomiques.

Nous pensons par exemple à classifier les voxels selon leur courbe d'intensité temporelle. Il serait intéressant de chercher des classificateurs déterministes dans l'espace des profils d'intensité, mais aussi d'utiliser des méthodes algorithmiques plus spécifiques telles que les réseaux de neurones ou les algorithmes génétiques. Les points appartenant à des lésions évolutives ont des profils différents des autres. Il doit être possible de les distinguer avec de telles méthodes.

Un gros avantage de ce type d'approches serait de mener une analyse multicanaux permettant de profiter au maximum de la diversité des protocoles IRM disponibles pour la sclérose en plaques. En effet, dans les études que nous avons menées jusqu'à maintenant, nous avons seulement exploité les IRM pondérées en T2, alors que les cliniciens utilisent généralement plusieurs séquences complémentaires (T1, T1 avec injection de gadolinium, FLAIR, ...). L'utilisation de toutes ces séquences devrait également permettre d'augmenter la spécificité des méthodes développées sans nuire à leur sensibilité.

9.3.4 Applications cliniques

Nous avons entamé le fastidieux travail de validation de nos algorithmes en collaboration avec le CHU Pasteur de Nice. En commençant cette collaboration, nous avons perçu l'ampleur de la tâche. Chaque étape de la validation est importante et mérite la plus grande attention ainsi que beaucoup de temps : discussion et mise au point des protocoles d'acquisitions avec les radiologues et les neurologues ; élaboration d'une base de données homogènes avec quelques sujets sains de référence, et des patients particuliers, dont la maladie est dans une phase évolutive qui correspond au cadre de notre étude ; segmentation manuelle des images par plusieurs experts ; comparaison des résultats manuels et automatiques ; analyse en équipe, informaticiens et médecins, *a posteriori* de la validation réalisée. Dans toutes ces étapes, la comparaison des résultats est particulièrement complexe dans notre étude. En effet, le médecin segmente des lésions, évolutives ou pas. Il est difficile de comparer avec justesse les résultats d'un algorithme qui détecte des régions évolutives avec des segmentations manuelles dans chaque image séparément.

Par ailleurs, on peut s'interroger sur la généricité des méthodes présentées dans ce mémoire. Nous avons montré dans ce chapitre de conclusion quelques expériences sur des sujets médicaux différents de la sclérose en plaques. Nos méthodes ne sont certainement pas adaptées à toutes les pathologies évolutives. Plusieurs contraintes nous permettent de réduire le champ des applications possibles :

- la résolution spatiale des images doit être suffisante par rapport aux évolutions à détecter ;
- la résolutions temporelle de la série d'images doit être assez fine pour discrétiser correctement les processus évolutifs ;
- les images doivent être comparables : seuls les processus évolutifs doivent être à l'origine des déformations et/ou changement d'intensité ;

À titre d'exemple, voici deux applications médicales pour lesquelles il nous semble difficile d'appliquer nos méthodes actuelles : les tumeurs infiltrantes dont les contours sont mal définis et dont l'évolution est souvent très rapide (et demanderait un échantillonnage temporel très fin) ; les tumeurs de l'abdomen, dans lequel l'ensemble des organes est sujet à de nombreuses déformations non pathologiques.

Il est donc particulièrement important de définir une modélisation réaliste des processus évolutifs, en partenariat avec les cliniciens, et de vérifier que les hypothèses sous-jacentes sont bien celles qui sous-tendent les méthodes de détection et de quantification employées pour le traitement des images.

Annexes

Annexe A

Histoire de la médecine et du diagnostic

A.1 Histoire de la médecine

Bien qu'elle existe depuis plusieurs millénaires sous des formes différentes, la médecine n'a atteint son âge adulte que depuis le début du XIX^{e} siècle. À ses origines, elle existait en tant qu'art : l'intuition, l'empirisme, la psychologie et l'habileté étaient les seuls recours de ceux qui l'exerçaient. Puis, en s'appuyant sur les sciences et les technologies passées, elle est devenue à son tour, petit à petit, une science à part entière. C'est au cours des deux derniers siècles que la médecine digne de ce nom s'est développée. Ses progrès sont non seulement rapides, mais aussi en constante accélération.

L'histoire de la médecine est complexe, et même si des découvertes majeures permettent de distinguer de grandes étapes, il est très artificiel de voir l'évolution de l'art (puis de la science) médical suivant une chronologie linéaire. Selon les zones géographiques, les religions ou les pouvoirs en place, et les modes de pensée (mœurs, philosophie, etc.), la connaissance du corps humain, de ses pathologies et des traitements a connu une progression très variable (connaissant parfois un retour en arrière). Cette courte introduction sur l'histoire de la médecine vise surtout à donner les grandes lignes de l'évolution de la médecine, en citant quelques exemples de découvertes importantes qui l'ont conduite à être telle qu'elle est aujourd'hui, mais aussi à lui offrir la possibilité d'évoluer encore. Des ouvrages plus complets sur l'histoire de la médecine fournissent davantage de précisions sur les évolutions de cette science (Encyclopædia Universalis France S. A., 2000; Halioua, 2001; Sournia, 1991; Sournia, 1995; Vial, 1995).

A.1.1 Médecine divine contre médecine humaine

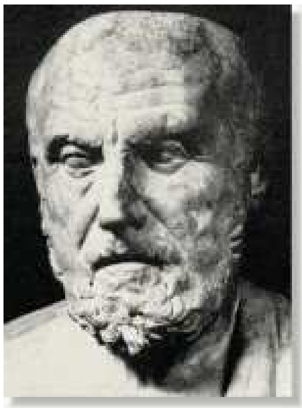
La médecine dite «archaïque» fait appel à la prière, à la magie et à la divination. La maladie est vue par les peuples primitifs comme une sanction surnaturelle infligée à un individu par une puissance démoniaque ou divine. Seuls les «chamans» pouvaient alors apporter une aide quelconque aux malades. À l'apogée de leurs civilisations, les Assyro-Babyloniens et les Égyptiens ont permis de franchir un premier pas vers la laïcisation de la médecine. Une ébauche de raisonnement médical s'appuyant sur des données empiriques précises a été retrouvée sur des tablettes d'argile et sur des papyrus. Ce raisonnement reste cependant toujours entremêlé à du surnaturel et à du divin. La même démarche a existé chez les Hébreux où des mesures rituelles d'hygiène collective étaient prises. Chez les Grecs, les Asclépiades étaient des prêtres-médecins, descendants du demi-dieu Asclépios (ou Esculape chez les Romains) dont Epidaure était un des sanctuaires. Ils furent un trait d'union entre médecine divine et médecine humaine dès le VI[e] siècle avant J.-C. On peut ajouter que malheureusement pour la suite de l'histoire médicale, la philosophie a alors pris la place du mythico-religieux.

Dans la lignée des Asclépiades, Hippocrate de Cos (né environ en 460 avant J.-C.) dirigea une école qui posa les bases du diagnostic médical moderne en faisant s'appuyer le raisonnement médical sur des phénomènes naturels dûment constatés, s'abstenant de tout spéculation. La santé et la maladie sont alors intégrées dans le système des phénomènes naturels. Le clinicien, à ce moment là pouvait utiliser les données de l'interrogatoire et de l'inspection du sujet (voire de quelques manœuvres élémentaires comme les palpations ou les succussions), et du contexte environnemental (entre autres le climat, la saison, le genre de vie). En plus de déterminer les modalités pratiques, Hippocrate a fixé les règles de déontologie de la médecine. Le *Serment* (voir figure A.1) résume ces règles qui concernent à la fois l'art de soigner (en imposant une certaine conduite à l'égard des patients), et l'art d'enseigner (en déterminant le comportement du maître par rapport à ses élèves).

Le diagnostic et le pronostic sont établis grâce à des exemples concrets ou des principes théoriques élémentaires prédéfinis appelés les aphorismes. La thérapeutique, c'est-à-dire la partie de la médecine qui vise à guérir ou à soulager des maladies, repose, selon Hippocrate, sur deux grands principes : d'une part ne pas nuire au patient, et d'autre part aider la nature en utilisant des gestes ou des médicaments agissant dans le même sens.

L'élan prodigieux fourni par Hippocrate a malheureusement été freiné dès sa mort, avec la domination des systèmes philosophiques sur l'observation raisonnée. Les découvertes médicales qui ont suivi ont été peu nombreuses et souvent erronées. Les conceptions physiologiques étaient spéculatives et reposaient sur des préceptes qui nous paraissent aujourd'hui farfelus : l'organisme humain était vu comme un microcosme où la vie était entretenue par des «esprits» ou «souffles» ; les maladies résultaient d'une «dyscrasie» entre quatre «humeurs» principales (le sang, la pituite, la bile et l'atrabile) dont les effets dépendaient du «tempérament» du patient.

Une ère nouvelle marquée par la domination des dogmes philosophiques et religieux va durer jusqu'à deux siècles avant la renaissance. Les philosophes et les autorités ecclésiastiques ont alors fait plonger l'Occident dans une longue période d'immobilisme, notamment en terme de progrès en médecine.



Je jure par Apollon, médecin, Asklépios, Hygéia et Panakéia, prenant à témoin tous les dieux et toutes les déesses, d'accomplir, selon mon pouvoir et mon jugement, ce serment et cet engagement écrit.
Je jure de considérer à l'égal de mes parents Celui qui m'aura enseigné l'art de la médecine : de partager avec lui ma subsistance et de pourvoir à ses besoins, s'il est dans la nécessité ; de regarder ses fils comme des frères et, s'ils veulent étudier cet art, de le leur apprendre sans salaire ni contrat ; de communiquer les préceptes généraux, les leçons orales et tout le reste de la doctrine à mes fils, à ceux de mon maître et aux disciples enrôlés et assermentés suivant la loi médicale, mais à aucun autre.
Je ferai servir le régime diététique à l'avantage des malades selon mon pouvoir et mon jugement ; pour leur dommage et leur mal... non. Et je ne donnerai pas, quiconque m'en prierait, une drogue homicide ni ne prendrai l'initiative de pareille suggestion ; de même je ne donnerai à aucune femme un pessaire abortif.
Par la chasteté et la sainteté, je sauvegarderai ma vie et ma profession. Je ne taillerai pas les calculeux et je laisserai cette pratique à des professionnels. En quelque maison que je doive entrer, je m'y rendrai pour l'utilité des malades, évitant tout méfait volontaire et corrupteur et, très particulièrement, les entreprises lascives sur le corps des femmes ou des hommes, qu'ils soient libres ou esclaves.
Les choses que, dans l'exercice ou même hors de l'exercice de mon art, je pourrai voir ou entendre sur l'existence des hommes et qui ne doivent pas être divulguées au-dehors, je les tairai, estimant que ces choses là ont droit au secret des Mystères.
Si j'accomplis jusqu'au bout ce serment et lui fait honneur, qu'il me soit donné de jouir des fruits de la vie et de cet art, honoré à jamais parmi tous les hommes. Mais si je viole et si je me parjure, qu'il m'arrive tout le contraire!

Fig. A.1 – *Traduction littérale du serment d'Hippocrate de M. Riquet et E. des Places, d'après le texte grec édité par J. Petrequin, La chirurgie d'Hippocrate, Paris, 1878.*

A.1.2 Les avancées de l'Orient et la Renaissance en Occident

A.1.2.1 Les progrès en Orient

Tandis que l'Occident se trouvait englué dans un immobilisme et une stérilité durables pratiquement jusqu'à la Renaissance, l'Orient byzantin et judéo-islamique perpétuait la tradition médicale antique et l'enrichissait. L'empire byzantin continua de transmettre et d'enrichir les connaissances médicales acquises dans l'antiquité. La médecine prit une orientation pratique dominée par la clinique et la thérapeutique. Oribase (env. 325-403) et Alexandre de Tralles (525-605) sont des exemples de médecins héritiers d'Hippocrate. Des centres médicaux actifs se développèrent dans un grand nombre de villes des pays islamisés (Goundishapur, Ray, Bagdad, Damas, Le Caire, Kairouan, Fez, Cordoue, Grenade, Séville et Tolède).

De manière totalement autonome, l'Extrême-Orient a développé la médecine dès le III^{e} millénaire avant J.-C. donnant naissance à de longues lignées de cliniciens, chirurgiens, hygiénistes, pharmacologues ...

A.1.2.2 Éveil Occidental à la Renaissance

L'Europe Occidentale va retrouver le patrimoine gréco-romain deux siècles avant la renaissance, grâce principalement à la traduction des ouvrages de médecine de l'Orient par Constantin l'Africain (1015-1087), Gérard de Crémone (1114-1187) ou encore Arnaud de Villeneuve (1235-1311). Les écoles de Salerne et de Montpellier recommencèrent à propager ce savoir.

La Renaissance, c'est la redécouverte des textes de la Grèce antique (comme ceux de Platon), c'est la découverte de nouveaux territoires (comme l'Amérique), c'est l'invention de nouvelles techniques (comme l'imprimerie). Les crises traversées pendant les XIV^{e} et XV^{e} siècles, souvent dévastatrices (comme la Grande Peste ou la guerre de Cent Ans), vont favoriser la diffusion d'un courant appelé l'humanisme : l'homme va se placer au centre de l'univers et remettre en question les enseignements théologiques. Ce courant, s'il remet en doute l'acquis du Moyen-Âge, se base sur des valeurs de dignité humaine, de moralité, d'amour du beau et de savoir. La connaissance de l'homme sous tous ses aspects va avoir une répercussion décisive sur le développement de la médecine.

Cette connaissance du corps humain passa tout d'abord par la dissection de cadavres. Les premiers anatomistes devaient alors braver les interdits de manière à préciser la structure interne du corps humain, dans le but de mieux comprendre son fonctionnement (figure A.2). Le Bruxellois André Vésale (1514-1564) innova à Padoue par la pratique de dissections systématiques et méthodiques, n'affirmant rien qu'il n'ait constaté personnellement. D'autres anatomistes de son temps adoptèrent également cette attitude novatrice.

Les autres domaines de la médecine connurent aussi des progrès non négligeables, mais dans une moindre mesure que l'anatomie : l'opposition des défenseurs de la tradition pesait toujours. Ambroise Paré (1509-1590) (ligature des vaisseaux au lieu de la cautérisation pour arrêter une hémorragie, amélioration du traitement des fractures osseuses, amélioration de l'extraction de corps étrangers comme les balles de fusil, développement de prothèses -voir figure A.3-, ...), Jérôme Frascator (1478-1533) (découverte de la contagion par des micro-organismes invisibles) et bien d'autres encore remirent en question les données classiques. Paracelse (1493-1541) symbolise l'esprit de réforme et d'insurrection contre la tradition qui régnait à cette époque : «Si Dieu ne m'aide, que m'aide le Diable!» s'écriait-il dans ses moments de trouble.

La progression exceptionnelle à cette époque devait malheureusement encore une fois être ralentie par les théories et les systèmes de pensées philosophiques surtout au cours des XVII^{e} et XVIII^{e} siècles. Un interminable conflit entre les «iatro-physiciens» et les «iatro-chimistes» eut alors lieu : les premiers réduisaient le corps humain à ses éléments solides, et expliquaient la vie par des actions mécaniques ; les seconds pensaient que les «humeurs» et des phénomènes chimiques plus ou moins complexes suffisaient à expliquer le fonctionnement du corps humain. Par ailleurs, les doctrines spiritualistes continuaient d'exister, l'«animisme», qui plaçait l'âme à la direction de la vie physique, s'opposait au «vitalisme», qui imaginait la vie comme un principe autre que celui de l'âme et autre que celui des phénomènes physico-chimiques.

Durant cette période moins prolifique, la physiologie moderne a cependant réussi à voir le jour. La physiologie est la science qui étudie les phénomènes dont les êtres vivants sont le siège,

FIG. A.2 – *La leçon d'anatomie de Rembrandt.*

les mécanismes qui règlent le fonctionnement de leurs organes, les échanges qui ont lieu dans leurs tissus. Les découvertes fondamentales de la circulation sanguine, démontrée par William Harvey (1578-1657), et de la respiration, découverte par Laurent Lavoisier (1734-1794), furent à l'origine de son développement. Par ailleurs, les progrès de l'optique ont valu la mise au point des premiers microscopes par Anton van Leeuwenhoek (1632-1723). Ces instruments permettaient de dépasser les limites des constatations visuelles directes, amenant Marcello Malpighi (1628-1694) à inaugurer l'histologie. L'anatomo-pathologie, c'est-à-dire l'étude des lésions chez l'homme malade et leur confrontation avec les manifestations cliniques, dont l'intérêt fut révélé par Giovanni-Battista Morgagni (1628-1771), donna à la médecine un mode de raisonnement et un moyen général de diagnostic.

Bien qu'à la fin du XVIII^e siècle la médecine laissât encore à désirer dans bien des domaines, des conditions nouvelles étaient réalisées. L'art de soigner pouvait maintenant devenir une science.

A.1.3 Une ère nouvelle depuis deux siècles

Les deux siècles derniers, et plus particulièrement les 150 années passées ont été le berceau de découvertes majeures en médecine, transformant cet art de soigner, aux bases déjà solides après

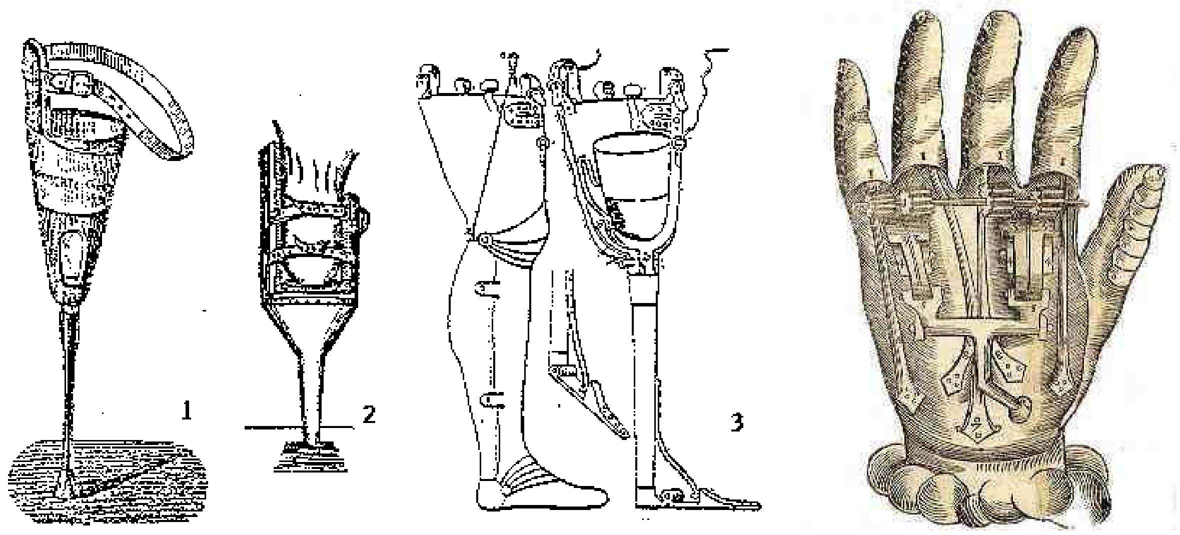


FIG. A.3 – *Ambroise Paré, considéré comme le père de la chirurgie moderne, conçut des prothèses pour différents membres. "La jambe des pauvres" (2), construite en bois, était fort rudimentaire. Par souci d'esthétique, Ambroise Paré conçut des prothèses plus complexes, revêtues d'une armature métallique qui dissimulait un pilon articulé, réservées aux riches (3). Mais le poids considérable la rendait finalement moins fonctionnelle que "la jambe des pauvres". De la jambe d'Ambroise Paré naquit le cuissard à pilon (1) dont le principe est resté en vigueur jusqu'au début du XX*e *siècle. À droite, main artificielle créée par Ambroise Paré.*

la Renaissance, en une science à part entière. Dès le début du XIXe siècle, la façon d'appréhender le corps humain, les maladies et leurs traitements est très différente, et les investigations et expérimentations menées sont beaucoup plus efficaces et pratiques. De plus l'utilisation d'autres sciences et techniques -telles que la chimie, la physique, l'optique, et bien d'autres- a permis de réaliser des progrès rapides et significatifs en médecine.

Toutes les avancées des deux derniers siècles ont non seulement permis de mieux comprendre le corps humain, son fonctionnement et ses dérèglements, mais elles ont également contribué à l'essor de la thérapeutique. Enfin un cap décisif a été passé, mettant ainsi fin à un empirisme ancestral dans le domaine des traitements des malades.

A.1.3.1 Une nouvelle manière d'appréhender le corps humain et ses pathologies

La tendance initiale dominante a été d'imaginer, de mettre en œuvre, puis de développer des moyens objectifs d'examen et d'en confronter les résultats avec les constatations anatomiques correspondantes pour définir et classer les différentes maladies. Le traité de l'*Auscultation directe* (1819, 1826) de Théophile-Hyacynthe Laennec (1781-1826) marque le début d'une ère nouvelle. Ensuite, les procédés d'investigation clinique n'ont cessé de se multiplier, notamment en cardiologie et en neurologie. Très rapidement, l'étendue des connaissances médicales est devenue trop importante pour être totalement maîtrisée par les médecins généralistes, et il est devenu nécessaire de recourir de plus en plus à la spécialisation du corps médical, dans des disciplines comme la cardiologie, la pneumologie, la dermatologie, la psychiatrie, et plus récemment, la neurologie, la rhumatologie, l'hématologie, la cancérologie, l'allergo-immunologie et l'endocrinologie.

La recherche de la cause des maladies a été une préoccupation majeure. Vers la fin du XIX^{e} siècle, Louis Pasteur (1822-1895) en France et Robert Koch (1843-1910) en Allemagne mettent en évidence l'existence de germes différents, chacun responsable d'une maladie particulière. Leurs recherches, complétées par le travail de leurs nombreux élèves a abouti à l'identification de très nombreux agents pathogènes (bactéries, parasites, virus, ...) dont on a pu récemment établir la structure et le mode d'action. Ces découvertes ont entraîné des progrès fabuleux dans le domaine du diagnostic, de l'épidémiologie, de la prémunition par les vaccins, ou de la thérapeutique par les sérums. Enfin, l'ère de l'asepsie et de l'immunologie a vu le jour.

Par ailleurs, l'émergence de l'anatomo-pathologie fut une alternative à la microbiologie dans le cadre de l'étude des causes des différentes maladies. Ces dernières sont en général accompagnées d'altérations macroscopiques ou microscopiques qu'il est intéressant d'étudier. Grâce notamment aux progrès du microscope, l'École Germanique a créé l'histologie pathologique moderne, à la suite de Rudolf Virchow (1821-1902) qui a, entre autre, étudié la structure des cancers en 1862. L'étude microscopique des lésions est alors devenue un des plus fidèles moyens du diagnostic des maladies, soit à partir de prélèvements effectués sur le vivant (biopsie), soit à partir de fragments recueillis à l'autopsie. Par exemple en ce qui concerne la maladie de Creutzfeldt-Jakob, les cas certains (par opposition aux cas probables et possibles) sont déterminés sur l'histologie particulière -spongiose, prolifération astrocytaire et raréfaction des neurones- (figure A.4) et/ou sur la mise en évidence de PrP (une protéine) anormale dans des tissus cérébraux prélevés lors de l'autopsie.

Non contents d'avoir isoler la cause de la plupart des maladies, les médecins voulaient également comprendre leur mécanisme. La physiopathologie a commencé avec Claude Bernard (1813-1878) qui fit des découvertes capitales comme celle de la fonction glycogénique du foie et de son autorégulation humorale (1855). Il est alors apparu que les troubles cliniques étaient plus directement liés aux troubles des fonctions qu'aux lésions anatomiques. Les troubles du métabolisme occupent une place prépondérante (équilibre enzymatique, vitaminique, ...). De nos jours, une place croissante est donnée aux troubles pathologiques conditionnés par des altérations infracellulaires, moléculaires, enzymatiques, immunologiques ou génétiques.

A.1.3.2 L'apport d'autres sciences et techniques pour la médecine

Ces nouvelles façons de mener les investigations médicales ne suffisent pas à expliquer la véritable explosion de progrès qui a eu lieu au cours des XIX^{e} et XX^{e} siècles. L'utilisation conjointe des connaissances médicales et des autres connaissances scientifiques et techniques (notamment en chimie, physique et biologie) a permis d'avancer à pas de géant dans la connaissance de l'anatomie, mais aussi dans la connaissance des mécanismes du corps humain, qu'il soit sain ou pathologique.

Tout d'abord, les progrès de l'optique, et la miniaturisation de dispositifs d'éclairage a permis de développer l'endoscopie, permettant de voir l'intérieur du corps en passant par ses orifices naturels.

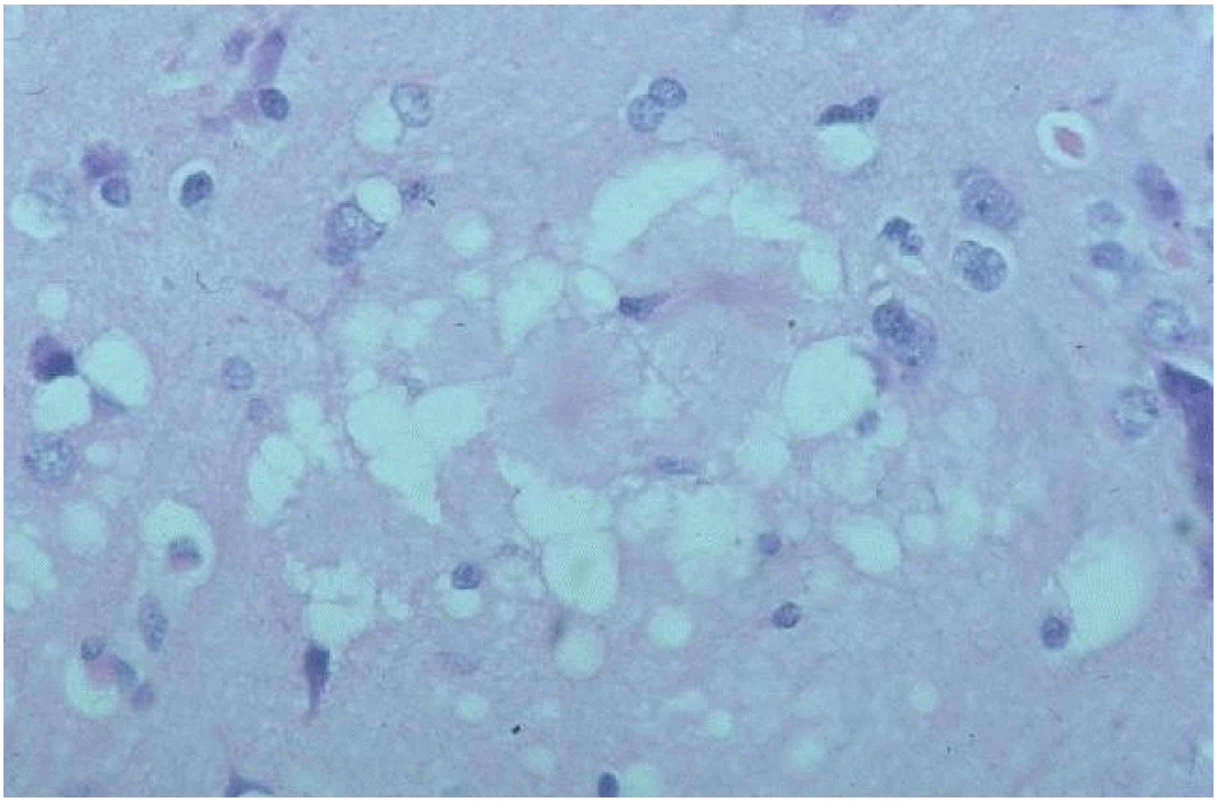


FIG. A.4 – *Coupe histologique de tissus cérébraux d'un patient décédé à la suite de la maladie de Creutzfeldt-Jakob vue au microscope. Les tâches sombres correspondent aux lésions.*

C'est à partir de 1880 que cette pratique s'est surtout développée (la première endoscopie, de la vessie, fut réalisée par Pierre Salomon Ségalas en 1826, avec un spéculum éclairé par des bougies), fournissant d'une part une aide précieuse pour le diagnostic, et facilitant d'autre part certains gestes médicaux comme par exemple les biopsies.

Simultanément, les connaissances techniques et théoriques de la physique ont permis d'enrichir l'examen médical de mesures physiques précises. On peut citer par exemple la mesure de la pression artérielle (1847), la prise de la température (1856), l'étude des réactions provoquées par stimulation électrique des nerfs et des muscles (1909), l'analyse ou l'enregistrement des signaux électriques émis par certains organes en fonctionnement à l'aide de l'enregistrement galvanométrique (1903) ou électronique (1922) ou encore grâce à l'électrocardiographie (1912) ou l'électro-encéphalographie (1931).

Une découverte majeure, conséquence directe d'une application physique à la médecine a été la radiologie. Dès 1895, Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923) parvint à voir l'intérieur du corps humain sans avoir à l'ouvrir par dissection. Il mit en évidence la possibilité de «photographier» les os de la main de sa femme grâce aux rayons X (figure 1.1-a, au chapitre 1). Wilhelm Conrad Röntgen n'avait pas pour autant l'origine exacte de ces rayons qu'il nomma X, comme le symbole de l'inconnue en mathématiques. Après des années d'expérimentations, les images commençaient à être cliniquement exploitables (figure 1.1-b, au chapitre 1), et rendaient notamment possible la détection de fractures osseuses.

Plus tard, la combinaison de techniques dérivées de la radiologie et des mesures physiques a abouti à des procédés d'investigation physiologique précis :

– la radiothérapie ; Pierre et Marie Curie découvrent le caractère radioactif du radium (1898), et quelques médecins voient dans ces rayons X une possibilité d'utilisation à but curatif. En 1903-1904, les docteurs Senn et Pusey voient littéralement fondre sous leurs rayons des ganglions tumoraux dus à la maladie de Hodgkin, et écrivent que pour cette maladie «l'effet curateur des rayons X ne fait aucun doute...».
– le cathétérisme cardiaque (premières expériences en 1929 et généralisation en 1941),
– l'imagerie médicale, avec entre autre la tomodensitométrie ou scanner X, l'échographie, l'imagerie par résonance magnétique nucléaire ou imagerie par RMN, ou plus simplement IRM (voir section 1.2).

Par ailleurs, les résultats de la recherche biologique ont amené la médecine scientifique à appliquer la chimie à la clinique, ce qui a fourni un nouveau moyen de diagnostic. Dès la fin du XVIII^e^ et le début du XIX^e^ siècle, l'examen des urines a commencé à être pratiqué. La chimie permit dès cette époque de connaître la composition ou les anomalies du sang (mesure du glucose chez les diabétiques en 1797, de l'urée dans les insuffisances rénales en 1827, ou de l'acide urique pour la goutte en 1848). L'hématologie moderne s'est inscrite dans la continuité de cette utilisation des procédés biologiques à la médecine. Par la suite, les examens bactériologiques ont permis d'identifier différents germes pathogènes dans les liquides naturels ou pathologiques, les sécrétions et épanchements, le sang (1900), le liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction lombaire. La recherche des «anticorps» est aussi un moyen de déterminer la présence (présente ou passée) d'une maladie. Les examens biologiques complètent et confirment (ou infirment) les données de la clinique. Aujourd'hui, l'intervention du laboratoire est devenu primordiale dans la pratique médicale.

A.1.3.3 Les progrès fulgurants de la thérapeutique

Cette branche de la médecine avait pris beaucoup de retard sur les autres, et son essor au cours des deux cents dernières années est impressionnant. Grâce aux recherches menées par les pharmacologistes, les chimistes et les cliniciens, d'innombrables médicaments, d'une efficacité toujours croissante, ont été découverts depuis deux siècles, et plus particulièrement après les deux dernières guerres mondiales. La liste des médicaments existant aujourd'hui est devenue immense, et même la classification en familles de médicaments est lourde et complexe.

Parallèlement, la chirurgie a connu des progrès aussi remarquables que la thérapeutique médicale. Un pas fut franchi avec l'utilisation d'anesthésiants de plus en plus ciblés et performants, qui permirent de limiter le «choc opératoire» par suppression, ou au moins diminution, de la douleur. La transfusion sanguine ou la mise en application systématique de l'asepsie furent des progrès remarquables qui permirent à la chirurgie de se développer au mieux. Les évolutions rapides des cent dernières années ont permis d'aboutir à la chirurgie de substitution (dite des «greffes») qui permet de remplacer un organe par acte chirurgical ou encore à la procréatique qui regroupe les techniques de procréation humaine médicalement assistée (insémination artificielle, fécondation in-vitro, ...).

Annexe B

La physique de l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

B.1 Physique de l'IRM

B.1.1 Principes physico-chimiques

Dans cette annexe, nous allons nous intéresser de plus près aux principes chimiques et physiques, ainsi qu'aux méthodes mathématiques qui sont la base de l'IRM. De nombreux ouvrages présentent également dans le détail les fondements scientifiques de cette imagerie (Coussement, 1986; Desgrez et al., 1994; Le Bihan, 1985).

B.1.1.1 Moment magnétique et spin

Magnétisme. Le magnétisme est une notion connue depuis longtemps. La magnétite, ou pierre d'aimant, oxyde de fer ayant la propriété d'attirer les objets contenant du fer, était connue des Grecs, des Romains et des Chinois (dès 2600 avant J.-C.). Un morceau de fer mis en contact avec la pierre d'aimant, acquiert la même capacité d'attirer d'autres pièces de fer.

Au XIII^{e} siècle, Pierre de Méricourt décrit les propriétés de l'aimant : il a deux pôles (nord, ou moins, et sud, ou plus). Les pôles de signes opposés s'attirent, ceux de même signe se repoussent. Autour de l'aimant, il existe un champ magnétique. L'intensité d'un tel champ décroît lorsqu'on s'éloigne de l'aimant. Un champ magnétique est représenté sous forme d'un champ de vecteurs en trois dimensions. En chaque point de l'espace, la direction, le sens et l'intensité d'un champ magnétique peut être défini. Une expérience amusante qui consiste à saupoudrer de la limaille de fer à proximité d'un aimant afin de visualiser sa direction sur un plan.

Induction. Plus tard, en 1820, Hans Christian Œrsted parvient à montrer un lien d'une nature tout-à-fait inattendue entre l'électricité et le magnétisme. Après de nombreux travaux sur le sujet, notamment par le physicien français Ampère, Faraday montra qu'un courant qui traverse un conducteur induit un champ magnétique. C'est l'effet électromagnétique. Finalement, c'est en 1864 que Maxwell établit de manière définitive des équations parallèles pour les champs électriques et magnétiques qui permettent de calculer tous les effets créés par un courant ou un aimant dans l'espace qui les environne.

Modèle classique et modèle quantique. En 1946, Bloch établit les équations de la RMN en utilisant le modèle «classique» gyroscopique (Bloch, 1946). Ce modèle conduit à des résultats justes dès qu'on s'intéresse aux phénomènes macroscopiques, c'est-à-dire faisant intervenir un nombre important d'atomes.

Le modèle quantique correspond bien à la réalité à l'échelle de l'atome et explique bien les phénomènes, sans calculs ni équations particuliers ; il est plus simple à appréhender intuitivement. Par contre, ce modèle devient beaucoup plus complexe que le modèle classique dès que l'on cherche à poser les équations de manière précise.

C'est le modèle quantique qui semble le plus pédagogique pour exposer les principes fondamentaux de l'IRM. De plus, il reste valable aussi bien à l'échelle de l'atome qu'à l'échelle macroscopique.

Le modèle classique est quant à lui très utile pour poser des équations sur les phénomènes à un niveau macroscopique, et c'est lui qui sera utilisé pour quantifier un peu les choses mathématiquement.

Spin et moment magnétique. Les atomes, constituants de la matière, sont composés d'un noyau autour duquel gravitent des électrons. Les électrons ont une charge électrique négative. Le noyau est lui même composé de nucléons, les protons (dont la charge électrique est opposée à la charge de l'électron, donc positive) et les neutrons (de charge électrique nulle).

Bien que l'on sache maintenant que ce n'est pas une réalité physique, on admet que les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques sont dues au fait qu'ils tournent sur eux-mêmes (phénomène appelé «spin»). Les charges électriques en rotation induisent donc, par le mouvement d'une charge électrique, un moment magnétique. L'hydrogène est le composant largement majoritaire du corps humain. En réalité, c'est le seul qui soit utilisé en IRM. Pour l'hydrogène, le proton tournant sur lui-même possédera un moment magnétique $\overrightarrow{\mu}$ (voir figure B.1) proportionnel au moment cinétique de rotation $\overrightarrow{S}$, appelé spin nucléaire (en réalité, par abus, on appellera $\overrightarrow{\mu}$ et $\overrightarrow{S}$ par le même terme «spin») :

$$\overrightarrow{\mu} = \gamma \overrightarrow{S}$$

γ est appelé rapport gyromagnétique, et s'exprime en vitesse angulaire par tesla ($rad \cdot s^{-1} \cdot T^{-1}$), ou en pratique en nombre de tours par seconde (ou hertz) par tesla. Dans le cas du proton, le rapport gyromagnétique vaut environ 42,58 MHz T^{-1}.

On admettra donc que le noyau d'hydrogène, un proton, se comporte comme un petit aimant. Les atomes n'ont pas tous le même spin ; selon la parité du nombre de nucléons et d'électrons, un atome peut ne pas avoir de spin, un spin $\frac{1}{2}$, ou un spin entier. On peut noter que les atomes dont le nombre de nucléons est impair ont un spin $\frac{1}{2}$ qui permet de faire de l'IRM (phosphore ou sodium par exemple).

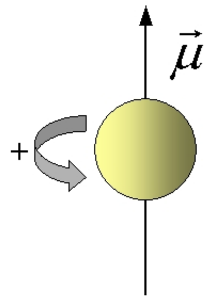


FIG. B.1 – *Un proton tournant sur lui-même possède un moment magnétique $\overrightarrow{\mu}$.*

Effet d'un champ magnétique extérieur. Le comportement du proton (noyau de l'atome d'hydrogène) est assimilable à celui d'un aimant. Du même coup, lorsque des protons sont plongés dans un champ magnétique extérieur $\overrightarrow{B_0}$, le bon sens nous fait penser que, comme l'aiguille d'un aimant, son moment magnétique (son spin $\overrightarrow{\mu}$) devrait s'aligner localement sur la direction de $\overrightarrow{B_0}$. En réalité, ce n'est pas tout-à-fait juste, et les règles de la mécanique quantique (que nous admettons sous une forme très simplifiée) imposent pour un noyau de spin $\frac{1}{2}$ (cas du proton de l'hydrogène) deux positions possibles. Une position dans laquelle le moment magnétique tend à l'aligner sur $\overrightarrow{B_0}$, mais en conservant un angle α avec lui, position que l'on appelle parallèle. La deuxième position dans laquelle il forme avec $\overrightarrow{B_0}$ un angle $\pi - \alpha$ et que l'on nomme antiparallèle. Ces positions correspondent à deux niveaux d'énergie quantifiés (Bohr et al., 1924) : en position parallèle, l'orientation la plus probable, on a un niveau d'énergie plus bas qu'en position antiparallèle (voir figure B.2). La différence d'énergie entre ces deux niveaux, ΔE rend possible la détection d'un signal de résonance magnétique. Elle augmente avec l'intensité du champ extérieur $\overrightarrow{B_0}$. En augmentant le champ magnétique, on augmente donc le signal à mesurer, mais également certains artéfacts, distorsions, inhomogénéités, et autres inconvénients.

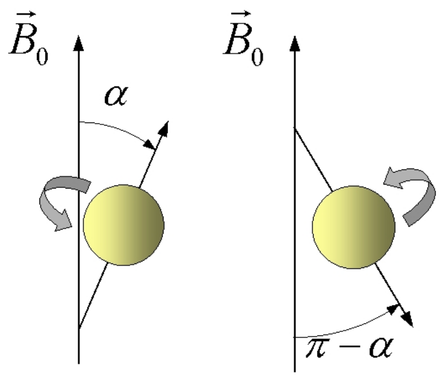


FIG. B.2 – *Les spins peuvent prendre deux positions par rapport au champ $\overrightarrow{B_0}$: la position parallèle qui correspond au plus bas niveau d'énergie et la position antiparallèle qui correspond au plus haut niveau d'énergie.*

En fait, le champ magnétique doit être extrêmement fort pour obtenir des images exploitables. La technologie supra conducteur a permis de réaliser des aimantations de l'ordre du tesla, voire plus. Par comparaison, le champ magnétique terrestre qui suffit à aligner l'aiguille d'une boussole fait seulement 50 μT (voir tableau B.1). Par contre, l'augmentation du champ au-delà d'une certaine valeur (environ 3 tesla) n'apporte rien à la qualité des images. Il est démontré que :

$$\Delta E = \gamma \frac{h}{2\pi} \|\overrightarrow{B_0}\| = \gamma \hbar \|\overrightarrow{B_0}\|$$

où $h \approx 6.626 \cdot 10^{-34}$ J s est la constante de Planck (et $\hbar \approx 1.055 \cdot 10^{-34}$ J s).

Condition physique	Amplitude du champ magnétique
À 30 cm d'un écran de micro-ordinateur	Environ 0.5 microtesla (alternatif)
Champ magnétique terrestre	Environ 50 microteslas (statique), ou 0.5 gauss (l'amplitude et l'orientation varient selon la position d'observation sur la surface de la Terre
Sous une ligne à haute tension	Environ 50 microteslas (alternatif)
Tête de lecture d'un disque dur	Environ un millième de tesla
Aimant permanent (oxyde de fer)	Moins de 0.1 T
Aimant permanent (composé de terres rares)	Environ 0.5 T
IRM	1 T et plus
Champ maximum généré par une bobine supraconductrice	20 T
Champ statique maximum généré en laboratoire ("bobine hybride")	37 T
Champ magnétique pulsé généré en laboratoire	100 T pendant quelques dizaines de millisecondes
Champ magnétique pulsé produit avec bobine explosive	Quelques centaines de teslas pendant moins d'une milliseconde
Champ produit durant une impulsion laser ultracourte de grande intensité	Cent mille teslas durant un temps extrêmement court (quelques 10^{-15} s)
Proximité d'une étoile à neutrons	Un million de teslas

TAB. B.1 – *Comparaison d'ordres de grandeurs de quelques champs magnétiques.*

Il est intéressant de préciser que si l'orientation parallèle a une plus grande probabilité de survenir, l'écart entre le nombre de spins parallèles et antiparallèles est extrêmement faible (sur 2 millions et 3 protons alignés dans un champ de 0.3 tesla, il y en a 1 million et 3 qui sont dans le sens parallèle, et 1 million dans le sens antiparallèle). Si cet écart entre les deux populations semble faible au premier abord, il est en réalité énorme au niveau macroscopique, car un élément de volume de 1mm^3 (c'est à peu près la taille des éléments de volume qui sont obtenus dans les IRM ; ils sont appelés voxels) est composé d'environ $3{,}35 \cdot 10^{19}$ d'atomes d'eau (qui sont les constituants essentiels du corps humain) à température et pression ambiantes (d'après la masse molaire de l'eau).

Par ailleurs, lorsqu'on écarte de la verticale l'axe d'une toupie tournant sur elle-même et qu'on la livre à elle-même, on constate que, tout en continuant à tourner rapidement sur elle-même, elle s'anime spontanément d'un mouvement de rotation plus lente autour de la verticale (direction des lignes gravitationnelles). Il en est de même pour un spin élémentaire qui fait un angle α avec les lignes de champ magnétique $\overrightarrow{B_0}$. C'est le mouvement de précession (voir figure B.3). On peut montrer qu'il se fait à une vitesse angulaire $\overrightarrow{\omega_0}$ dont le module est donné par la relation de Larmor faisant intervenir le rapport gyromagnétique :

$$\|\overrightarrow{\omega_0}\| = \gamma \|\overrightarrow{B_0}\|$$

La fréquence de Larmor ν_0 est définie comme la fréquence de rotation correspondante, d'où :

$$\nu_0 = \frac{\|\overrightarrow{\omega_0}\|}{2\pi} = \frac{\gamma}{2\pi}\|\overrightarrow{B_0}\|$$

Le proton va donc précesser en décrivant un cône parallèle ou antiparallèle selon son niveau d'énergie.

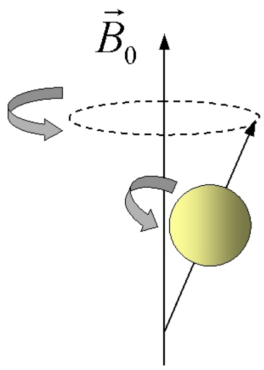


FIG. B.3 – *À la manière d'une toupie, un spin a un mouvement de précession autour de la direction du champ magnétique* $\overrightarrow{B_0}$.

Pour le moment, seul un noyau isolé a été pris en considération. Pour un ensemble de spins contenus dans un volume de matière V, les différents moments magnétiques $\overrightarrow{\mu}$ s'additionnent vectoriellement pour donner un moment magnétique résultant à un niveau macroscopique :

$$\overrightarrow{M} = \sum_V \overrightarrow{\mu}$$

En l'absence d'un champ magnétique $\overrightarrow{B_0}$, l'orientation de ces spins mobiles dans la matière est aléatoire et étant donné leur grand nombre, leur somme vectorielle est nulle : $\overrightarrow{M} = \overrightarrow{0}$ (système en équilibre). Sous l'influence d'un champ magnétique $\overrightarrow{B_0}$, chaque spin élémentaire s'oriente comme précédemment décrit. Certains en position parallèle, d'autres en plus petit nombre (état énergétique moins probable) en position antiparallèle. Les spins parallèles étant légèrement en excès par rapport aux antiparallèles, il apparaît une résultante d'aimantation longitudinale $\overrightarrow{M} \neq \overrightarrow{0}$ parallèlement et en même sens que $\overrightarrow{B_0}$ (voir figure B.4).

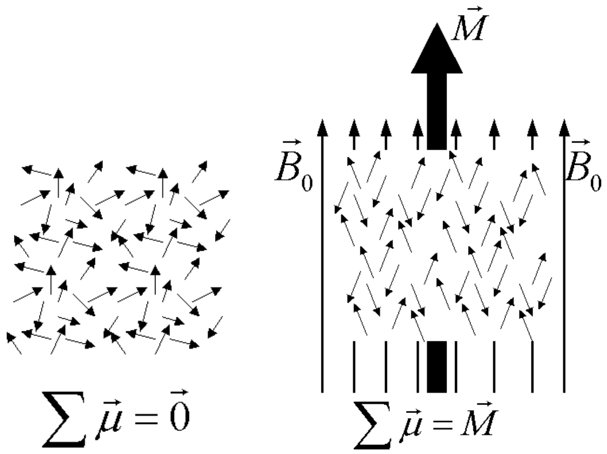


FIG. B.4 – *Sous l'effet d'un champ magnétique, tous les spins se placent dans les deux positions possibles, parallèle ou antiparallèle. Il y a un excédant des spins en position parallèle par rapport aux spins en position antiparallèle qui est à l'origine d'un moment magnétique macroscopique de même sens que $\overrightarrow{B_0}$ (les spins étant aléatoirement répartis sur leur cône de précession respectif).*

Les équations de Bloch donnent une formulation mathématique des mouvements de précession des moments magnétiques macroscopiques (Bloch, 1946).

B.1.1.2 Résonance magnétique

Tout d'abord, il est intéressant d'expliquer un peu ce qu'est le phénomène de résonance. Pour un système lié à une périodicité temporelle, la résonance consiste en l'accroissement de l'amplitude d'une vibration lorsque la période des vibrations imposées devient égale à la période propre du système. C'est le cas d'une balançoire que l'on pousse de manière synchrone avec son balancement ; l'amplitude du balancement augmente alors à chaque impulsion. On peut aussi citer la destruction d'un pont sous l'effet des pas réguliers d'une armée, ou sous l'effet du vent qui pousse le pont de façon à augmenter l'amplitude de l'oscillation au point de le rompre (voir par exemple le cas du pont de Tacoma aux USA illustré sur la figure B.5).

Dans le cas de l'IRM, on considère le système champ-moment, caractérisé par la fréquence de Larmor donnée plus haut. Son étude est celle de l'évolution de $\overrightarrow{M}$. Dans la suite, nous utiliserons une décomposition de ce moment selon une composante parallèle au champ $\overrightarrow{B_0}$ notée $\overrightarrow{M_z}$, et une composante dans le plan orthogonal (XOY) à $\overrightarrow{B_0}$ notée $\overrightarrow{M_{xy}}$. $\overrightarrow{M_{xy}}$ est nulle à la position d'équilibre et apparaît à la résonance, tournant alors dans le plan XOY.

Pour faire entrer ce système en résonance, on peut soit lui appliquer une onde électromagnétique périodique (sinusoïdale par exemple) à la fréquence de résonance (c'est-à-dire la fréquence de Larmor), soit un champ magnétique tournant à cette même fréquence. Ce champ variable sera noté $\overrightarrow{B_1}$ dans la suite. On peut donner comme exemple de fréquences de résonance :

- 21,29 MHz dans un champ $\overrightarrow{B_0}$ de 0,5 tesla
- 42,58 MHz dans un champ $\overrightarrow{B_0}$ de 1 tesla

FIG. B.5 – *Le 7 novembre 1940, six mois après son inauguration, le pont suspendu de Tacoma (USA) était détruit à cause d'un phénomène de résonance dû aux oscillations en torsion provoquées par le vent. Les rafales n'étaient pas exceptionnelles ce jour là, mais leur cadence coïncidait avec la période d'oscillations du pont. Un film (Ed Elliot The Camera Shop 1007 Pacific Avenue Tacoma, Washington USA 98402) pris par un particulier présent sur les lieux au moment de la catastrophe a permis au monde entier de voir ce phénomène unique. À la suite de ces spectaculaires oscillations forcées de grande amplitude, le centre du pont s'écroule.*

– 62,87 MHz dans un champ $\overrightarrow{B_0}$ de 1,5 tesla

$\overrightarrow{B_1}$ a deux effets sur les protons ;

- d'une part, il les oblige à précesser en phase les uns avec les autres. Par conséquent, un moment magnétique apparaît dans le plan XOY, c'est-à-dire $\overrightarrow{M_{xy}} \neq \overrightarrow{0}$. Il est intéressant de noter que les spins en phases précessent tous ensemble autour de l'axe de $\overrightarrow{B_0}$ (voir figure B.6).
- d'autre part, ce champ variable apporte de l'énergie aux protons et fait basculer ceux qui sont en position parallèle -de plus bas niveau énergétique- vers la position antiparallèle -de plus haut niveau énergétique- (voir figure B.7). Ceci a pour conséquence la diminution du vecteur $\overrightarrow{M_z}$ puis son inversion le long de l'axe $\overrightarrow{B_0}$. Rappelons que $\overrightarrow{M_z}$ est initialement de même direction et de même sens que $\overrightarrow{B_0}$.

C'est à la résonance magnétique nucléaire, c'est-à-dire lorsque $\overrightarrow{B_1}$ oscille à la fréquence de Larmor, que l'on obtient un apport d'énergie maximum au système.

Deux cas sont fréquemment rencontrés dans la pratique (voir figures B.8 et B.9) :

- lorsque le champ $\overrightarrow{B_1}$ est appliqué pendant une durée qui amène à un état où la composante $\overrightarrow{M_z}$ est nulle, et la composante $\overrightarrow{M_{xy}}$ est maximale ; le système a reçu une impulsion de 90° correspondant à l'état de saturation.
- si le temps d'application du champ variable $\overrightarrow{B_1}$ est plus important, la composante $\overrightarrow{M_z}$ s'inverse, et la composante $\overrightarrow{M_{xy}}$ diminue. Au bout d'un certain temps, la composante $\overrightarrow{M_z}$ s'aligne sur $\overrightarrow{B_0}$ (en sens inverse), et la composante $\overrightarrow{M_{xy}}$ s'annule ; le système a reçu une impulsion de 180° correspondant à l'état d'inversion.

Les équations de Bloch (Bloch, 1946) donnent exactement les mêmes résultats au niveau macroscopique. On peut même ajouter ici que le comportement macroscopique ne s'explique pas complètement grâce au modèle quantique. En effet, les échanges d'énergie et les différences de vitesse de précession ne permettent pas d'expliquer intuitivement ce qui se passe lorsqu'on continue

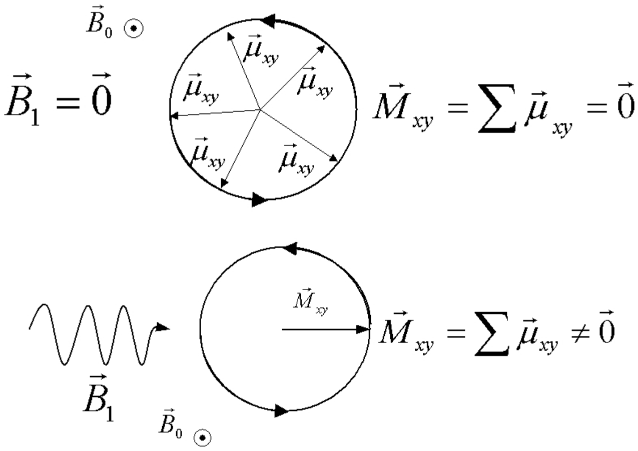


FIG. B.6 – *Sous l'effet d'un champ magnétique oscillant $\overrightarrow{B_1}$ à la fréquence de Larmor (fréquence de résonance), les spins se mettent en phase les uns avec les autres. Ceci a pour effet de faire apparaître une composante de moment magnétique $\overrightarrow{M_{xy}}$ othogonale au champ $\overrightarrow{B_0}$.*

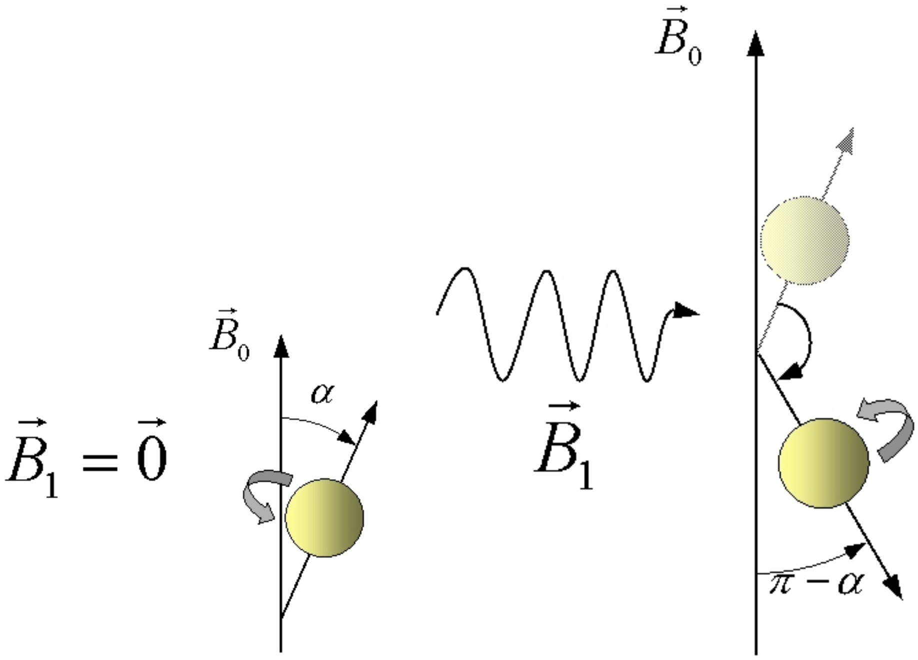


FIG. B.7 – *Sous l'effet d'un champ magnétique oscillant $\overrightarrow{B_1}$ à la fréquence de Larmor (fréquence de résonance), les spins gagnent de l'énergie et changent de niveau en basculant en position antiparallèle. Ceci a pour effet de diminuer la composante de moment magnétique $\overrightarrow{M_z}$ colinéaire au champ $\overrightarrow{B_0}$.*

d'appliquer le champ oscillant $\overrightarrow{B}_1$ au-delà de l'état d'inversion. Le modèle macroscopique exprime le fait que le moment magnétique $\overrightarrow{M}$ tourne à la fois autour de $\overrightarrow{B}_0$ et de $\overrightarrow{B}_1$ dans un mouvement global de spirale sur une sphère (jusqu'au retour à la position initiale et ainsi de suite).

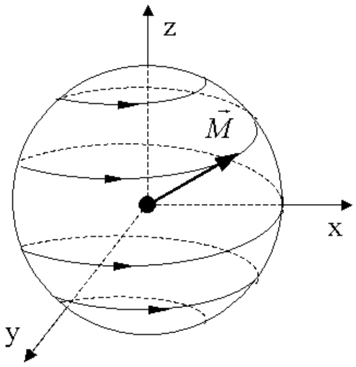


FIG. B.8 – *Le moment magnétique macroscopique évolue en spirale au cours de l'application du champ oscillant $\overrightarrow{B_1}$.*

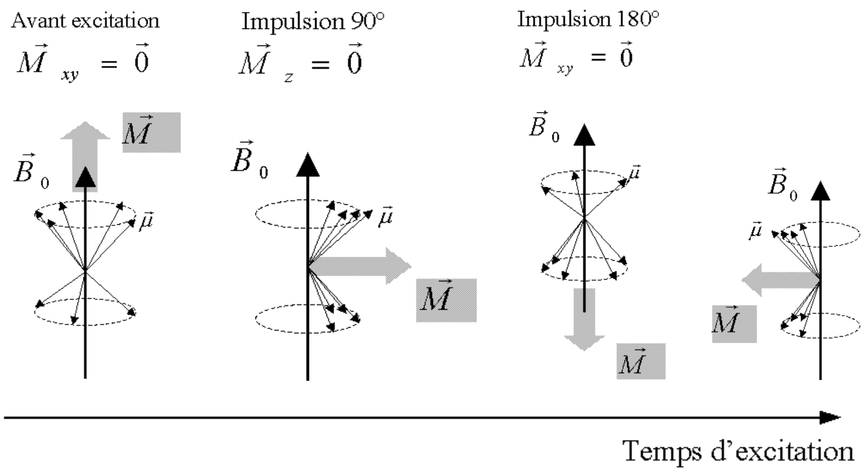


FIG. B.9 – *Le moment magnétique macroscopique évolue au cours de l'application du champ oscillant $\overrightarrow{B_1}$. Les équations de Bloch (Bloch, 1946) décrivent le mouvement temporel de ce moment pendant la résonance magnétique nucléaire.*

B.1.1.3 Signal enregistré : courbe FID (Free Induction Decay)

Lorsque l'action du champ $\overrightarrow{B_1}$ cesse, le système revient à l'équilibre : c'est la relaxation. La période transitoire durant laquelle le système tend à reprendre sa position naturelle consiste à un mouvement de précession en spirale des protons ainsi qu'à leur déphasage ; exactement l'inverse de ce qui se passe sous l'action du champ variable. Les spins restituent l'énergie qu'ils avaient accumulée, sous forme d'une onde radio-fréquence spécifique qui est le signal à mesurer (c'est la courbe FID, *Free Induction Decay* et dont on peut voir une illustration sur la figure B.10). L'antenne réceptrice est placée dans le plan XOY, car sur l'axe OZ se trouve le champ principal, et la variation de $\overrightarrow{M_z}$ est beaucoup trop faible relativement à l'amplitude de $\overrightarrow{B_0}$ (lui-même étant légèrement instable varie naturellement) pour être mesurée avec précision. C'est donc la magnétisation transversale tournante dans le plan XOY qui donne le signal en IRM.

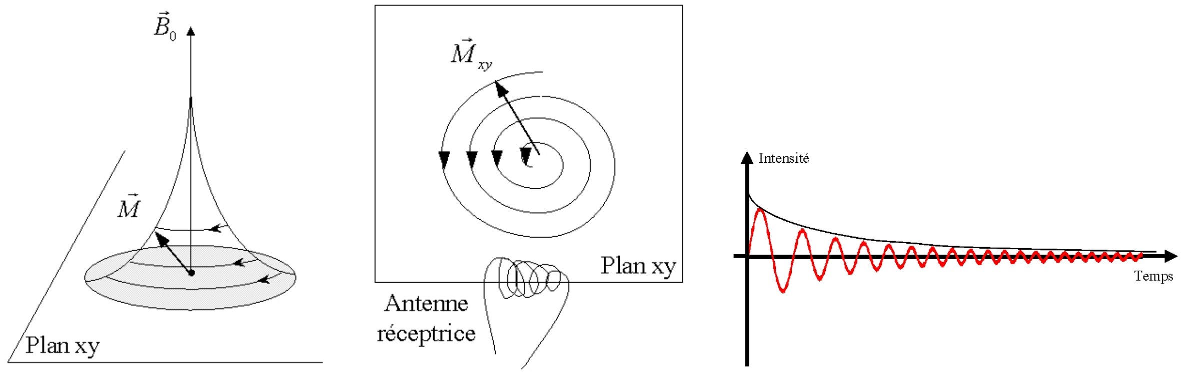


FIG. B.10 – *Les spins restituent l'énergie qu'ils avaient accumulée, sous forme d'une onde radio-fréquence spécifique qui est le signal à mesurer (c'est la courbe FID, Free Induction Decay). C'est une antenne réceptrice placée dans le plan xy qui mesure ce signal.*

La relaxation met un certain temps. Ce temps dépend de l'intensité du champ magnétique constant, mais également (et c'est ce qui est important) de la nature des tissus. La différence de structure des atomes suivant les tissus entraîne des différences de comportement des spins localement : les interactions entre spins voisins (spin-spin et spin-réseau) étant différentes selon les tissus, certains spins perdent plus vite l'énergie accumulée au cours de la résonance et/ou se déphasent plus vite dans leur mouvement de précession par rapport à leurs voisins que d'autres.

Les temps de relaxation longitudinale (qui n'est pas mesuré directement) et de relaxation transversale (qui est mesuré directement) décrivent des exponentielles décroissantes que l'on peut caractériser par des constantes T1 et T2. T1 est le temps nécessaire pour que la magnétisation longitudinale ait récupéré 63% de sa magnétisation (voir figure B.11). T2 est le temps nécessaire pour que la magnétisation transversale ait perdu 63% de sa magnétisation (voir figure B.12). Le tableau B.2 donne des ordres de grandeur de quelques temps de relaxation suivant divers tissus.

B.1.2 Reconstruction de l'image : le codage spatial

Tel qu'il a été présenté jusqu'ici, le signal RMN apporte des informations quant à la nature physico-chimique d'un ensemble de matière étudié dans sa globalité. La localisation du lieu d'émission d'un signal, c'est-à-dire le petit élément de volume ou voxel (par analogie avec pixel qui vient de *picture element* en anglais, élément d'image) nécessite un codage tridimensionnel de l'espace. Cette localisation comporte en pratique trois codages élémentaires unidimensionnels.

B.1.2.1 Codage de l'espace par la fréquence

Pour bien appréhender le principe de codage spatial qui est utilisé en IRM, il faut comprendre -au moins intuitivement- ce qu'est la transformée de Fourier ; c'est une opération mathématique qui

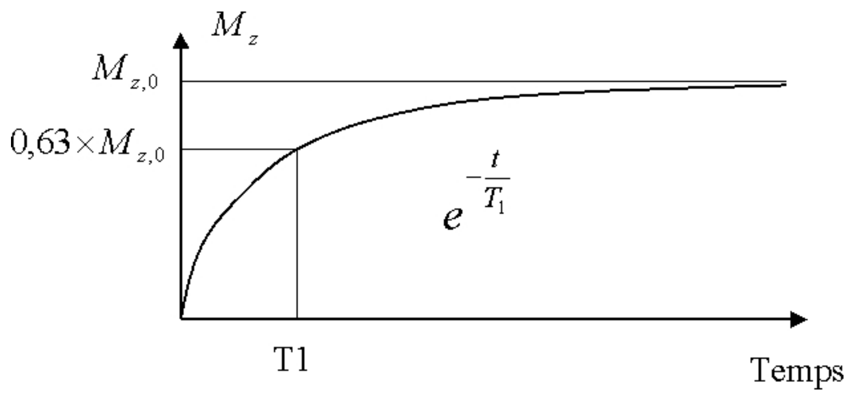


FIG. B.11 – *La constante T1 correspond au temps mis pour que la magnétisation longitudinale ait récupéré* 63% *de sa magnétisation.*

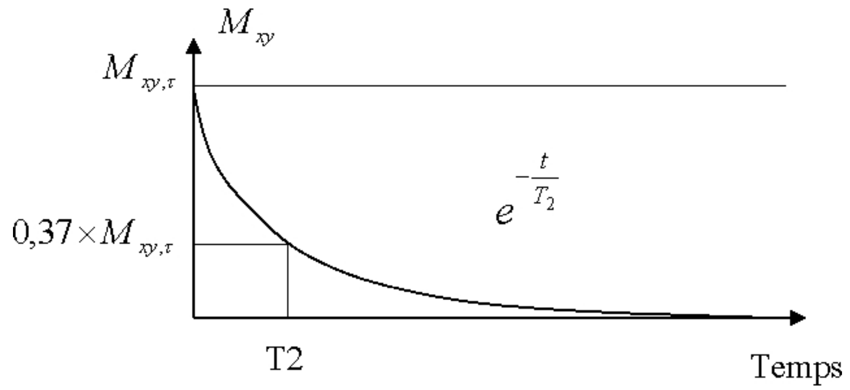


FIG. B.12 – *La constante T2 correspond au temps mis pour que la magnétisation transversale ait perdu* 63% *de sa magnétisation..*

permet de convertir un signal temporel dans un espace de fréquences. Par exemple, notre perception auditive s'apparente à une transformée de Fourier en ce sens qu'elle nous permet de distinguer les instruments d'un orchestre (grâce notamment à la fréquence de leurs harmoniques) à partir du signal sonore temporel.

Pour expliquer ce qui se passe en IRM, prenons un petit volume composé d'un mélange de graisse et d'eau. Les protons de l'eau et de la graisse ne résonnent pas tout-à-fait à la même fréquence, à cause des différences de liaisons chimiques. Cette différence de fréquence de résonance est très faible (30 Hz dans un champ de 1 tesla). L'antenne réceptrice reçoit, elle, un mélange des deux signaux avec leurs fréquences respectives. La transformée de Fourier permet de passer d'un signal temporel à un signal en fonction de la fréquence, ce qui permet d'isoler les deux catégories de protons présents dans le mélange (voir figure B.13).

De la même manière, si l'on divise un segment d'une certaine longueur en plusieurs parties égales et que l'on attribue à chaque partie une fréquence différente, la transformation de Fourier permet d'isoler chacune des parties du segment C'est la base du codage spatial par transformation

TISSUS	T1(ms)		T2(ms)
	0,5T	1,5T	
Muscle	550	870	45
Cœur	580	865	55
Foie	325	490	50
Rein	495	650	60
Rate	495	650	58
Graisse	215	262	85
Substance grise (cerveau)	655	920	100
Substance blanche (cerveau)	540	785	90

TAB. B.2 – *Ordres de grandeurs de quelques temps de relaxation suivant divers tissus d'après la littérature. Ce temps dépend de l'intensité du champ magnétique constant, mais également (et c'est ce qui est important) de la nature des tissus. La différence de structure des atomes suivant les tissus entraîne des différences de comportement des spins localement : les interactions entre spins voisins (spin-spin et spin-réseau) étant différentes selon les tissus, certains spins perdent plus vite l'énergie accumulée au cours de la résonance et/ou se déphasent plus vite dans leur mouvement de précession par rapport à leurs voisins que d'autres.*

de Fourier.

Il est important de noter que la séparation de deux éléments chimiques fait intervenir des différences de fréquence suffisamment importantes pour permettre d'utiliser, dans le voisinage de la fréquence caractéristique d'un élément donné, toute une série de petites variations qui vont correspondre chacune à une position le long d'un axe (voir tableau B.3).

Élément chimique	10^6 Hz.T^{-1}
^{14}N	3
^{13}C	10,7
^{23}Na	11,2
^{31}P	17,2
^{19}F	40
^{1}H	42,6

TAB. B.3 – *Au voisinage de la fréquence du proton, sans s'approcher de celle des éléments chimiques voisins, il est possible de trouver une petite bande de fréquence suffisante pour coder, au mm près, plusieurs dizaines de cm.*

Cette variation de champ s'effectue simplement en ajoutant un gradient de champ noté $\overrightarrow{G_D(d)}$, parallèle à $\overrightarrow{B_0}$, et dont l'intensité augmente proportionnellement à la distance d, dans une direction D. Cette direction D correspond généralement à une des directions X, Y, ou Z, d'un repère orthogonal dans lequel l'axe Z représente usuellement à la fois l'axe du corps et l'axe du champ

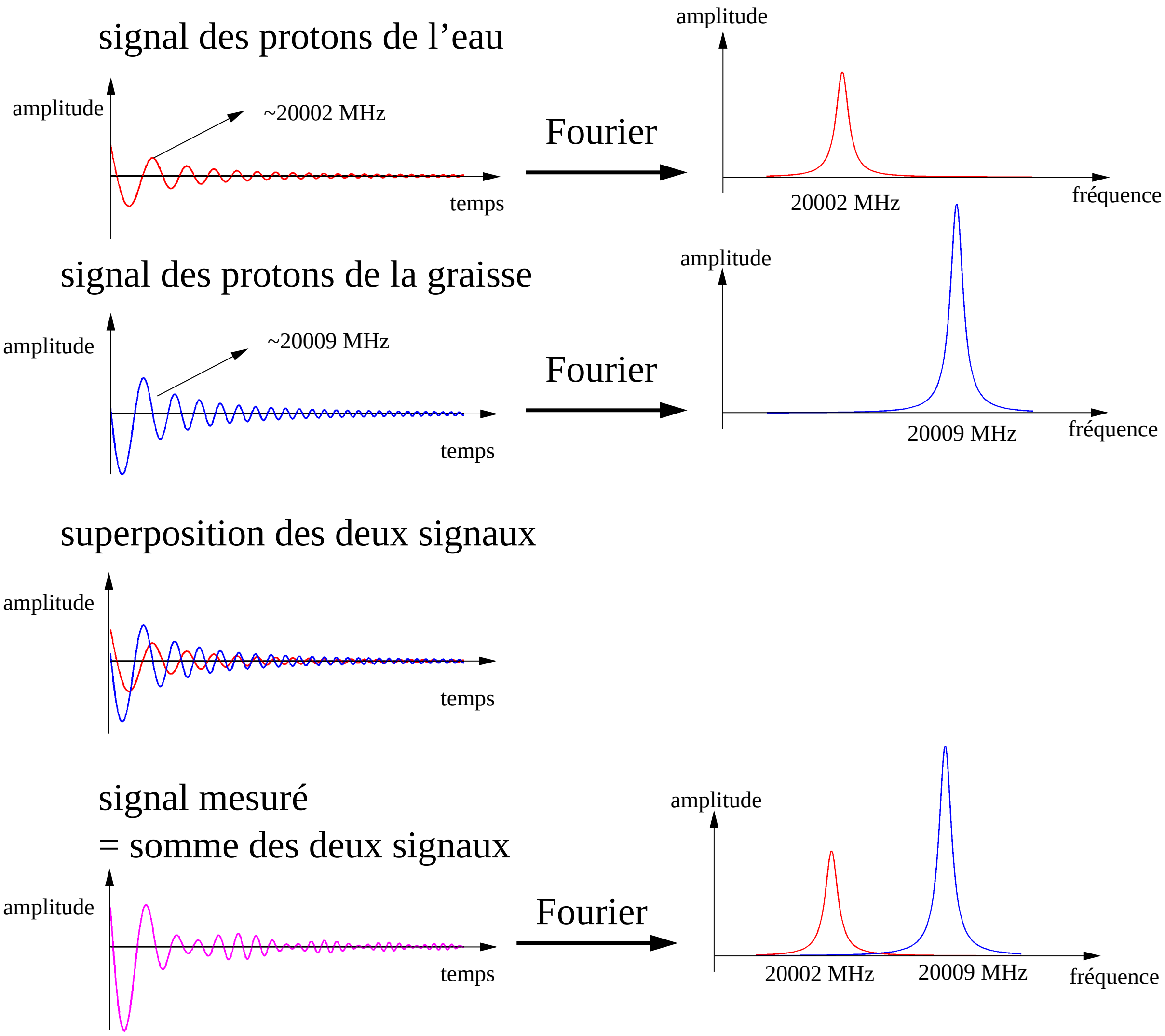


FIG. B.13 – *Décomposition de signaux par transformée de Fourier.*

magnétique principal (voir figure B.14).

B.1.2.2 Localisation d'une coupe

Le premier codage correspond à la sélection d'une coupe dans l'espace. L'application d'un gradient dans la direction D permet de différencier des plans de coupe perpendiculaires à D. L'association simultanée de plusieurs gradients dans les trois directions principales autorise les coupes obliques.

Pour un champ magnétique donné les protons résonnent tous à une fréquence de précession

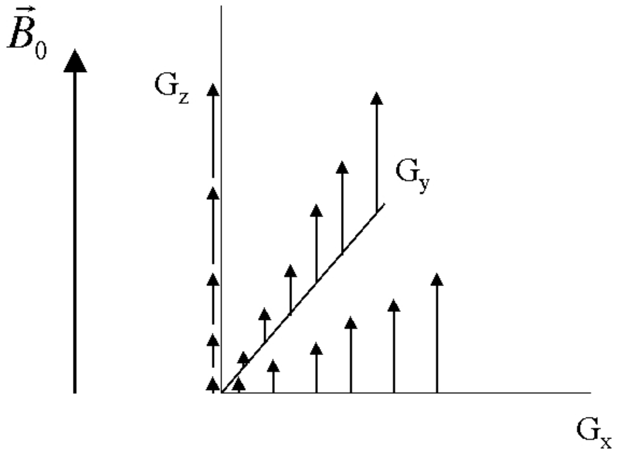


FIG. B.14 – *La variation de champ s'effectue simplement en ajoutant un gradient de champ noté $\overrightarrow{G_D(d)}$, parallèle à $\overrightarrow{B_0}$, et dont l'intensité augmente proportionnellement à la distance d, dans une direction D. Cette direction D correspond généralement à une des directions X, Y, ou Z, d'un repère orthogonal dans lequel l'axe Z représente usuellement à la fois l'axe du corps et l'axe du champ magnétique principal.*

déterminée. L'application simultanée d'un gradient de champ magnétique et du champ variable $\overrightarrow{B_1}$ permet de sélectionner une coupe (voir figure B.15). En d'autres termes, le gradient permet de sélectionner une coupe dans laquelle les spins vont entrer en résonance (et pas dans les autres parties du volume). Seuls les protons de cette coupe vont précesser à l'arrêt de l'excitation par le champ variable, et le signal mesuré par l'antenne radio-fréquence sera celui émis par l'ensemble de la coupe sélectionnée. L'épaisseur de coupe dépend de la bande passante de l'onde radio-fréquence (champ variable $\overrightarrow{B_1}$) et de la valeur du gradient. En pratique cette bande passante n'est pas modifiée (c'est une caractéristique de la machine). C'est donc la valeur du gradient qui impose l'épaisseur de coupe. L'épaisseur minimale de coupe est déterminée par la valeur maximale que l'on peut imposer au gradient, elle-même limitée pour des raisons purement technique.

Il est intéressant de noter que l'application d'un gradient va imposer des fréquences de précession différentes et des décalages de phase dans la direction D du gradient, c'est-à-dire dans l'épaisseur même de la coupe ; l'application d'un gradient inverse peut rétablir la cohérence de phase.

Une fois la coupe sélectionnée, il faut la diviser en voxels. La part du signal qui revient à chaque voxel est calculée et on lui attribue une valeur de gris qui est projetée dans une matrice de reconstruction qui contient autant de petites surfaces élémentaires ou pixels que la coupe comporte de voxels. Il est intéressant de noter qu'au voisinage de la fréquence du proton, sans s'approcher de celle des éléments voisins, il est possible de trouver une petite bande de fréquence suffisante pour coder au mm près, plusieurs dizaines de cm.

La partie suivante montre comment on peut différencier les points d'une coupe.

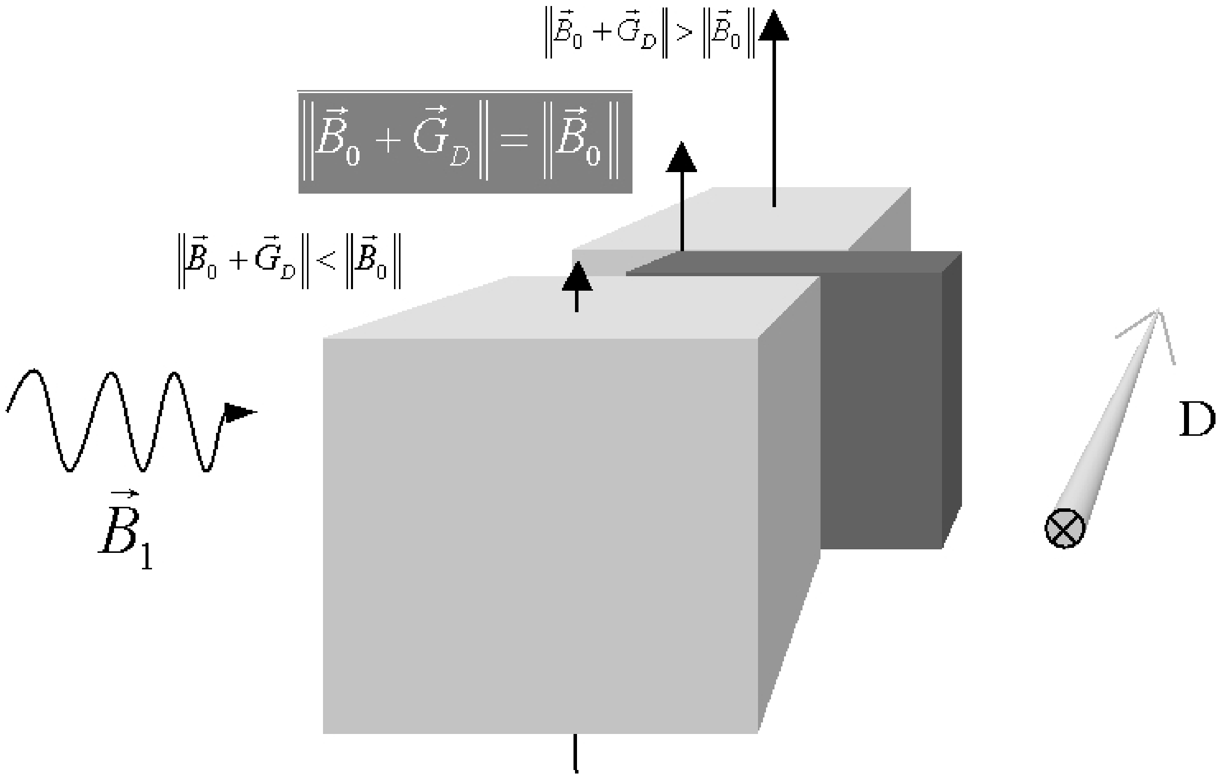


FIG. B.15 – *Sélection d'une coupe par action simultanée du champ variable $\overrightarrow{B_1}$ et d'un gradient de champ selon la direction D.*

B.1.2.3 Localisation d'un point sur une coupe

Une fois la coupe sélectionnée durant l'excitation, on va localiser les points dans cette coupe lors de l'enregistrement. Cette opération se fait en deux temps : durant la réception du signal, on code les abscisses X et les ordonnées Y, puis durant la constitution (la reconstruction) de l'image, on effectue les décodages correspondants (grâce à la transformation de Fourier).

Le problème posé revient à rechercher la valeur de $n \times m$ inconnues où n est le nombre de pixels en X et m celui en Y. De manière générale, ceci nécessite $n \times m$ équations, dans notre cas, $n \times m$ mesures différentes. Dans la pratique, un codage par la fréquence dans une direction (par exemple X) jumelé avec un décodage par transformée de Fourier permet l'acquisition simultanée de beaucoup d'informations. Le nombre de mesures à effectuer va alors pouvoir se restreindre au nombre de lignes en Y que l'on désire obtenir (par exemple 256).

Sélection des X Lors de la réception du signal, on peut appliquer un gradient G_x dans une direction du plan de coupe sélectionnée. Ce gradient a pour but de répartir une certaine plage de fréquence sur une distance donnée le long de l'axe des X, de sorte que la fréquence du signal et sa localisation le long de cet axe se correspondent. L'enregistrement du signal RMN conduit alors à une courbe constituée par une somme de fonctions dont les fréquences sont respectivement proportionnelles aux abscisses des points d'émission (voir figure B.16). En appliquant une transformée de

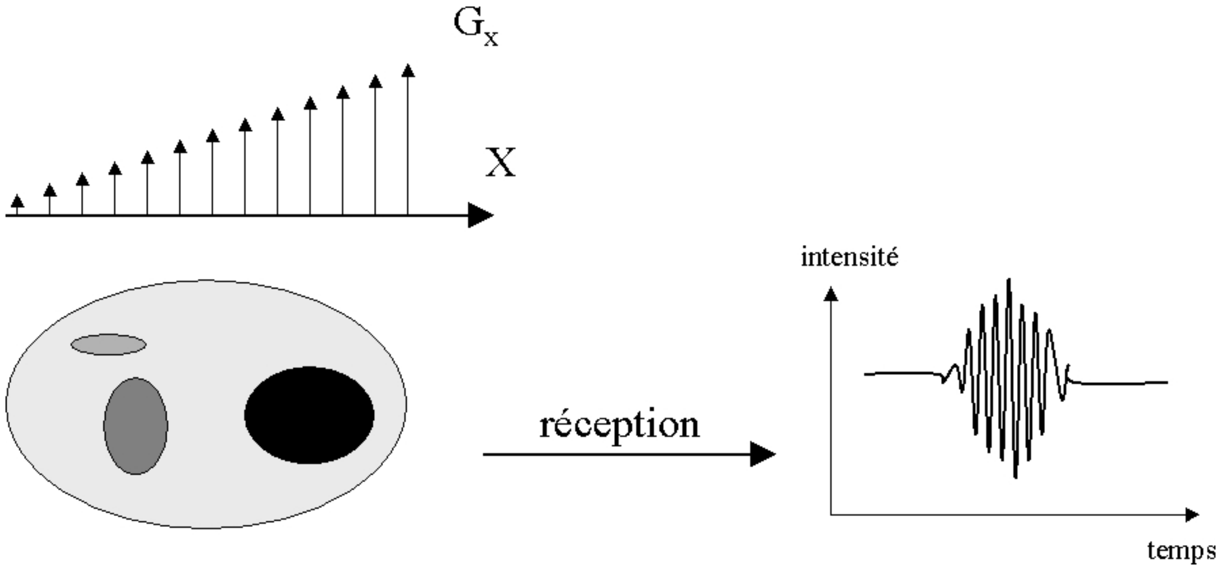


FIG. B.16 – *Lors de la réception du signal, on peut appliquer un gradient G_x dans une direction du plan de coupe sélectionnée. Ce gradient a pour but de répartir une certaine plage de fréquence sur une distance donnée le long de l'axe des X, de sorte que la fréquence du signal et la sa localisation le long de cet axe se correspondent. L'enregistrement du signal RMN conduit alors à une courbe constituée par une somme de fonctions dont les fréquences sont respectivement proportionnelles aux abscisses des points d'émission.*

Fourier à ce signal on aboutit à une représentation des intensités en fonction des fréquences. Ces dernières sont proportionnelles aux distances le long de l'axe X par le fait du codage précédent. On obtient finalement une image de la projection de l'objet sur un axe parallèle à la direction du gradient G_x (voir figure B.17).

Une telle projection permet de donner la valeur du signal correspondant aux 256 voxels répartis sensiblement de millimètre en millimètre ; l'écart de fréquence qui sépare deux éléments chimiques différents est suffisamment grand pour fournir une plage de fréquence permettant d'échantillonner proprement le signal de millimètre en millimètre.

Localisation des pixels dans un plan de coupe La première méthode qui vient à l'esprit consiste à appliquer simultanément un gradient dans les directions X et Y ; ceci ne conduit qu'à coder la direction X+Y, et ne permet que de différencier des lignes de points (comme expliqué précédemment dans la direction X). Donc pour coder et décoder les positions en deux dimensions, il faut recourir à un autre méthode. Une première idée consiste à appliquer séquentiellement des gradients dans des directions coplanaires aux coupes sélectionnées, puis de recourir à une méthode mathématique de reconstruction par rétroprojection, comme celles utilisées en tomodensitométrie (scanner X), ou en tomographie (voir figure B.18).

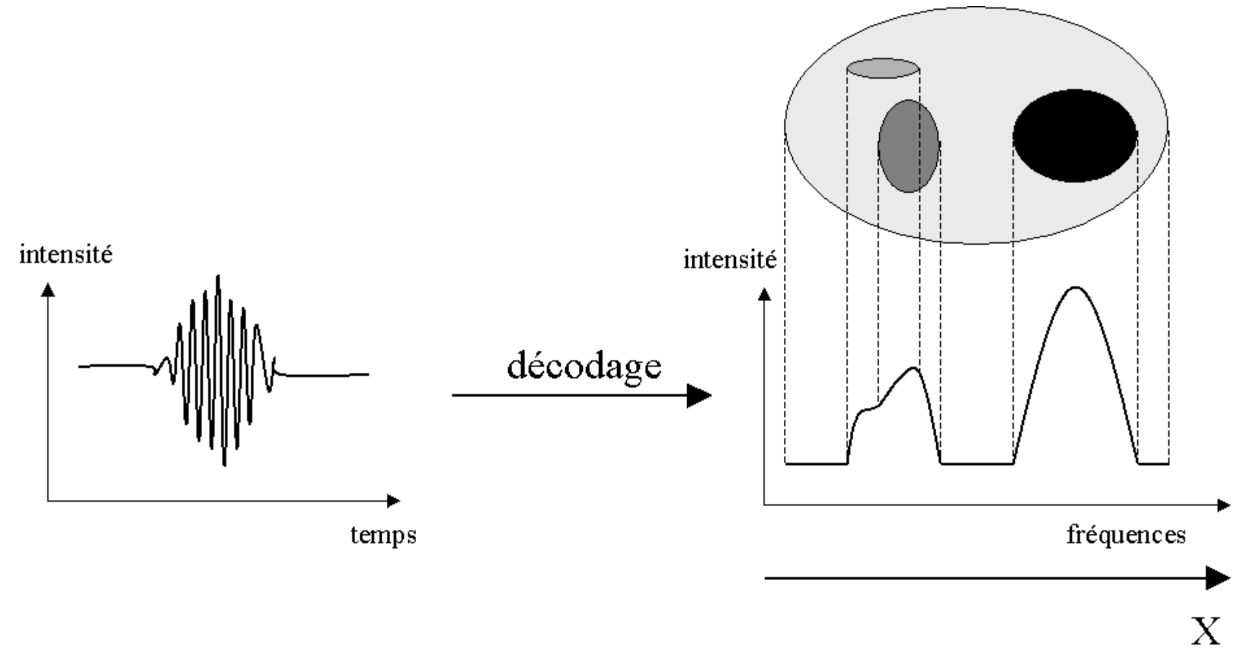


FIG. B.17 – *En appliquant une transformée de Fourier à ce signal on aboutit à une représentation des intensités en fonction des fréquences. Ces dernières sont proportionnelles aux distances le long de l'axe X par le fait du codage précédent. On obtient finalement une image de la projection de l'objet sur un axe parallèle à la direction du gradient* G_x.

Cette méthode n'est plus utilisée aujourd'hui en IRM, et un codage par la phase dans la direction Y, suivi d'une transformée de Fourier dite 2dFT sont appliqués pour retrouver la localisation d'un point dans une coupe.

Le codage par la phase consiste en un déphasage dans une direction par l'application d'un gradient de champ pendant un certain temps. Par exemple, si on applique un gradient dans la direction Y pendant la durée t_y, avant la lecture, les décalages de fréquence entre les lignes orthogonales à la direction Y du gradient entraînent également un déphasage. Plus ce gradient est appliqué longtemps, plus le déphasage (absolu) est important. Une fois ces signaux codés, on peut alors appliquer le gradient en X, et commencer l'enregistrement. Par ce biais, les décalages de fréquence codent les lignes orthogonales à la direction X, et les déphasages initiaux les lignes orthogonales à la direction Y.

Bien qu'un tel codage par la phase tienne compte de toutes les localisations le long des Y, les informations qu'il renferme ne sont pas indépendantes et ne pourraient pas conduire par décodage à l'image recherchée. En pratique, on doit effectuer plusieurs enregistrements (autant que l'on désire de ligne dans l'images, soit typiquement 256) avec des durées t_y différentes (ou une durée t_y fixe et des gradients G_y différents).

Le décodage des X se fait comme décrit expliqué précédemment, puisque la fréquence du signal de chaque ligne est directement représentative de la distance le long de l'axe X. Une simple transformée de Fourier permet de retrouver cette localisation. Le signal enregistré est une fonction du

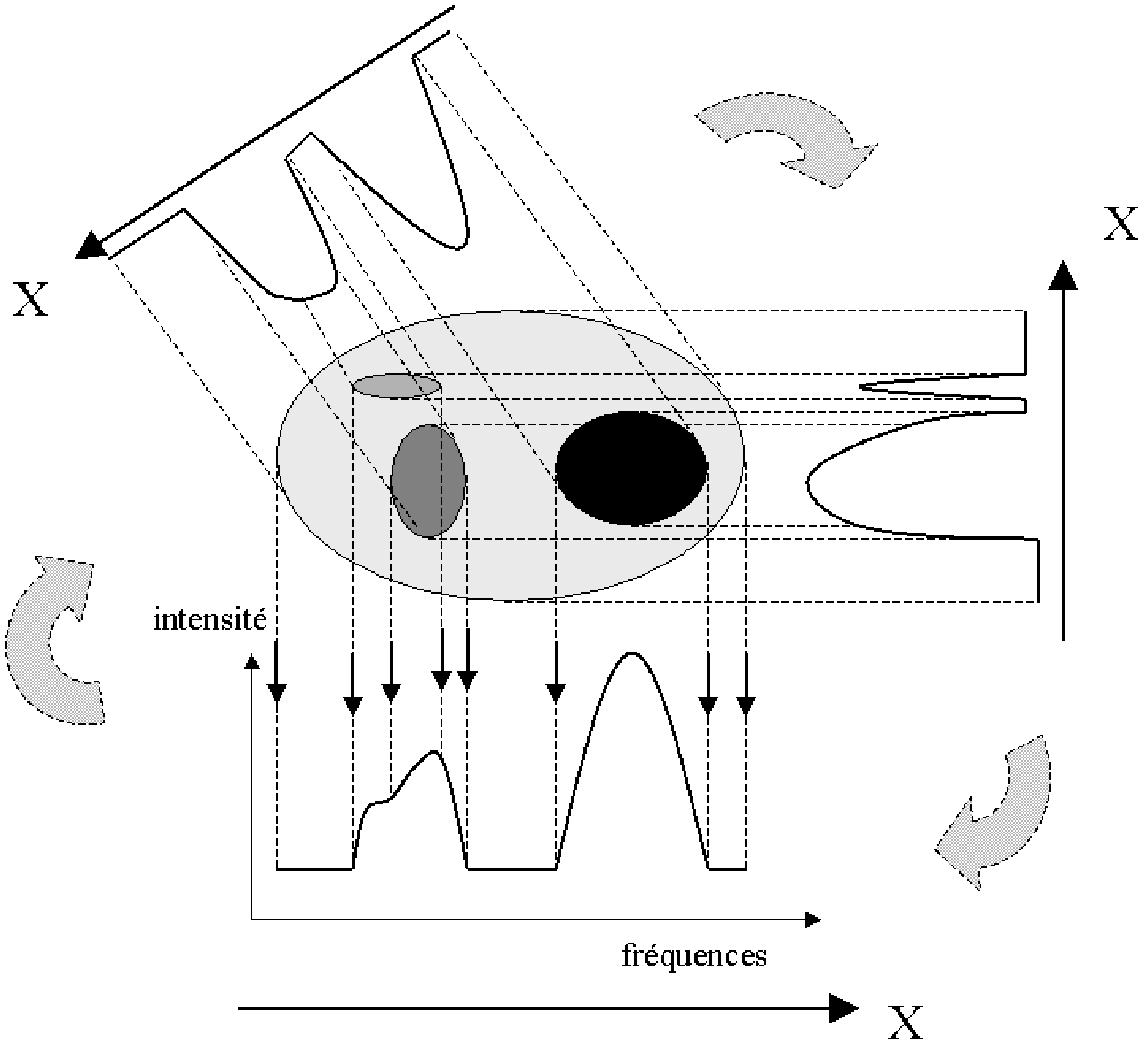


FIG. B.18 – *Une première idée consiste à appliquer séquentiellement des gradients dans des directions coplanaires aux coupes sélectionnées, puis de recourir à une méthode mathématique de reconstruction par rétroprojection, comme celles utilisées en tomodensitométrie (scanner X), ou en tomographie.*

temps $f(t)$, et le déphasage une fonction de la durée $a(t_y)$. Il est démontré que l'on peut localiser les Y par transformée de Fourier de cette fonction $a(t_y)$ (voir figure B.19).

Le tableau B.4 résume brièvement la séquence de codage couramment utilisée pour la reconstruction des images IRM.

B.1.2.4 L'acquisition multicoupes

On a vu de quelle manière il est possible de reconstruire une image en trois dimensions grâce à des codages et décodages successifs de l'espace par la fréquence ou par la phase. Malgré les progrès

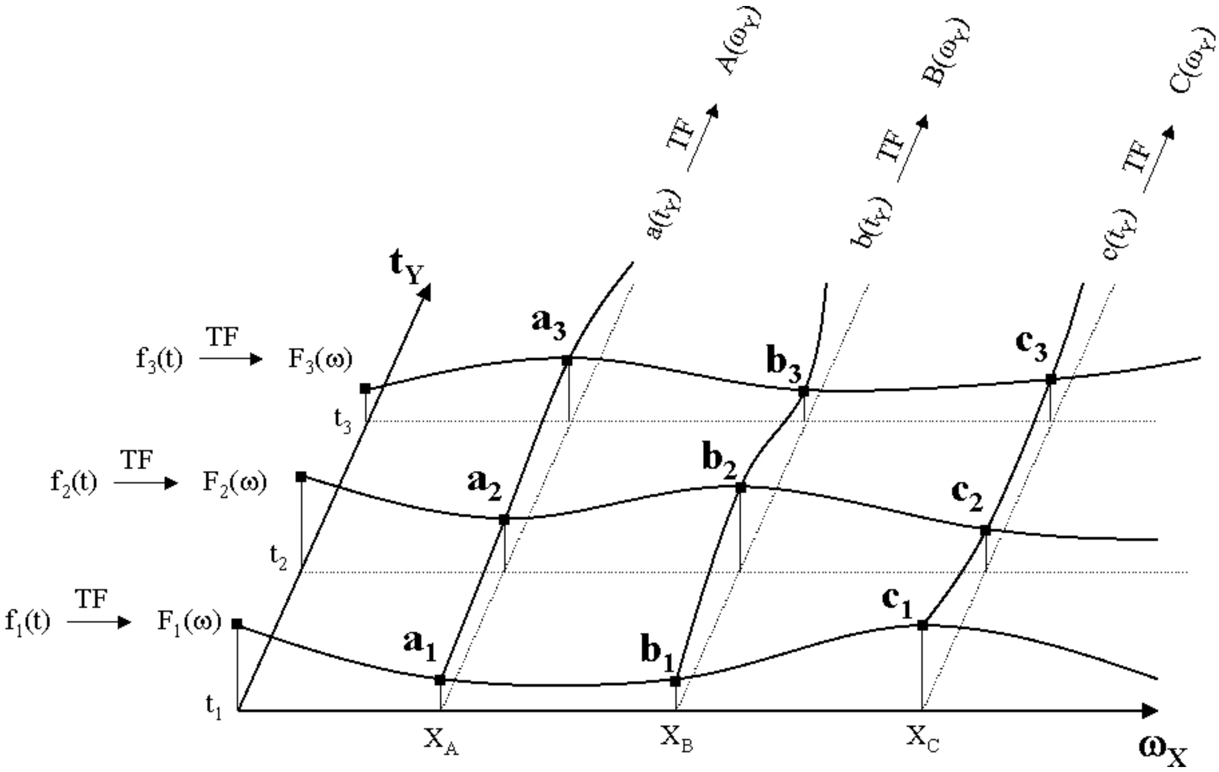


FIG. B.19 – *Le décodage s'obtient en effectuant sur chacun des enregistrements* $\mathrm{f_1(t), f_2(t), f_3(t)}$... *obtenus avec des déphasages différents une transformation de Fourier, puis en constituant, à partir de celles-ci, les courbes* $\mathrm{a_1, a_2, a_3}$...; $\mathrm{b_1, b_2, b_3}$...; $\mathrm{c_1, c_2, c_3}$... *correspondant chacune à une même abscisse X et en effectuant leur transformée* $\mathrm{A}(\omega_\mathrm{Y}), \mathrm{B}(\omega_\mathrm{Y}), \mathrm{C}(\omega_\mathrm{Y})$... .

	Excitation	Précession	
		Déphasage Y	Enregistrement
B_1	×		
G_z	×		
G_y		×	
G_x			×
Remarques	Sélection d'une coupe	Durée t_y	Enregistrement pendant l'application du gradient

TAB. B.4 – *Résumé de la séquence de codage la plus couramment utilisée pour la reconstruction des images IRM.*

technologiques et informatiques, cette phase de reconstruction est toujours longue, et du même coup rend l'acquisition d'une image tridimensionnelle contraignante pour le patient (ce dernier doit généralement rester quelques minutes sans bouger).

Or, pendant le processus d'acquisition d'une coupe il existe des temps morts très importants qui peuvent être utilisés afin de commencer l'excitation d'autres coupes et de les acquérir ainsi dans le temps normalement nécessaire à l'acquisition d'une seule ; c'est la méthode multicoupes. Il faut souligner que dans cette méthode les coupes étant excitées successivement, le rapport signal sur bruit n'est pas amélioré.

B.1.2.5 La méthode dite «3 DFT»

Au lieu de procéder en deux temps, c'est-à-dire le codage d'une coupe en appliquant un gradient de sélection pendant l'excitation par le champ variable $\overrightarrow{B_1}$, puis la localisation des points qui la composent, on recherche directement la valeur de chaque voxel dans le volume 3D. Ceci est réalisé en remplaçant le gradient de sélection de coupe par un codage de type phase dans la même direction. L'excitation globale de tout le volume au lieu de celle de chaque coupe améliore le rapport signal sur bruit et permet d'obtenir des coupes très fines. Par ailleurs, les durées d'acquisitions sont beaucoup plus longues, puisque la reconstruction se fait voxel par voxel. L'amélioration des machines permet aujourd'hui d'acquérir de telles images dans un temps raisonnable.

B.1.3 Paramètres d'acquisition et différents protocoles en IRM

B.1.3.1 L'écho

Le signal de décroissance de la magnétisation transversale sur lequel est mesuré la valeur T2 dépend du déphasage des spins. Or, l'étude expérimentale de la décroissance montre que la courbe théorique a une décroissance moins rapide que la courbe réelle. En effet, les champs magnétiques utilisés en pratique, bien qu'ils puissent être considérés comme très homogènes à l'échelle macroscopique, sont inhomogènes au niveau microscopique et ces inhomogénéités entraînent un déphasage plus rapide des spins que celui attendu théoriquement (uniquement causé par le retour en équilibre du système). Le temps T2 qui est alors lu est sous-estimé par rapport à sa valeur théorique. C'est pour cela qu'on appelle T2* (T2 astérisque ou T2 étoile) le signal obtenu immédiatement après l'impulsion. Pour pouvoir observer vraiment T2, il faudrait pouvoir se débarrasser de ces inhomogénéités.

Or l'inhomogénéité du champ magnétique est constante. Donc si on pouvait remettre les spins en phase et observer une deuxième fois leur décroissance, on pourrait soustraire, du signal obtenu, la constante inhomogénéité, et le résultat exprimerait uniquement la décroissance du signal du déphasage des spins : en joignant entre eux les sommets de plusieurs courbes FID successives, on peut mesurer la vraie valeur de T2 (voir figure B.20).

Il reste maintenant à remettre les spins en phase de manière à obtenir un écho du signal. Il existe deux manières d'obtenir l'écho : soit l'écho de spin, soit l'écho de gradient.

L'écho de spin Appelé également Spin Echo, c'est une séquence de base en IRM. Nous avons vu qu'une impulsion de 180° est capable d'inverser la magnétisation longitudinale M_z. De la même manière, une impulsion de 180° dans le plan transversal va inverser ou basculer le vecteur M_{xy}. Si cette impulsion est appliquée alors que les spins avaient déjà commencé à se déphaser, on obtiendra

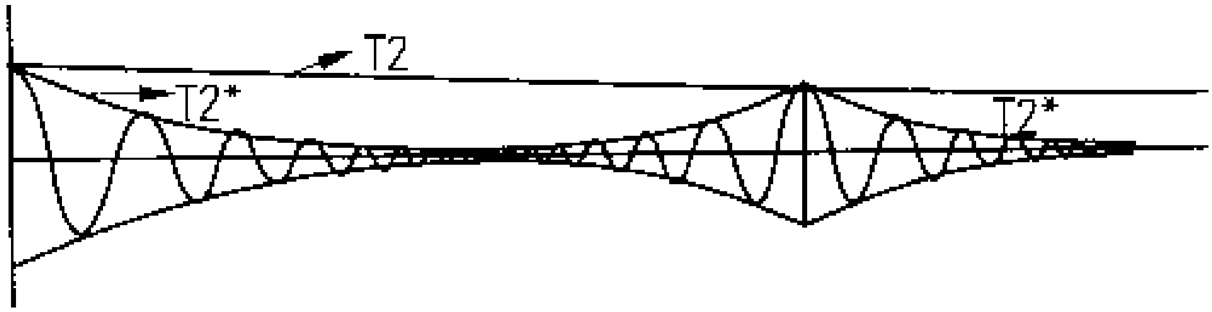


FIG. B.20 – *L'écho permet de mesurer la véritable valeur de T2, et non pas celle qui est émise directement par les spins, appelée T2*.*

une image en miroir du déphasage. Les spins qui avaient commencé à se déphaser vont refaire le chemin en sens inverse, c'est-à-dire se rephaser avant de se déphaser à nouveau.

L'écho de gradient Appelée aussi Gradient Echo, c'est l'autre séquence de base en IRM. L'application de gradients remplace l'impulsion de 180° dans le plan transversal. Les séquences utilisant des gradients pour obtenir l'écho sont plus rapides mais ont trois défauts.

- Les inhomogénéités du champ magnétique ne sont pas éliminées comme dans la séquence Spin-Echo. Les protons se déphasent plus vite que dans une séquence spin-écho d'où une perte plus rapide du signal (plus difficile à mesurer précisément).
- Elles sont plus sensibles à la différence du signal entre deux tissus voisins très différents, par exemple os et air, tissu mou et prothèse métallique, etc. C'est ce que l'on appelle les artéfacts de susceptibilité magnétique.
- Les protons de l'eau et de la graisse ne résonnent pas exactement à la même fréquence. Au moment du recueil du signal, ces deux variétés de protons peuvent être en phase, auquel cas le signal des deux s'additionne. Ils peuvent être en opposition de phase auquel cas leur signal se soustrait.

B.1.3.2 La répétition

Nous avons vu qu'après une impulsion émise sur un tissu placé dans un champ magnétique, on obtenait un signal. En dehors de cas particuliers celui-ci n'est pas assez intense pour obtenir une bonne information. Si on répète l'impulsion, on obtiendra un nouveau signal. L'intervalle de temps qui sépare deux impulsions est appelé temps de répétition ou TR. Expérimentalement, il a été constaté que le signal obtenu lorsque le temps de répétition était long n'était pas le même que lorsque le temps de répétition était court (voir figure B.21). TR est le temps qu'on laisse aux tissus pour récupérer totalement ou partiellement leur magnétisation. Le choix du TR est donc fondamental pour obtenir des images pondérées en T1 ou T2, mais il est loin d'être le seul paramètre en jeu.

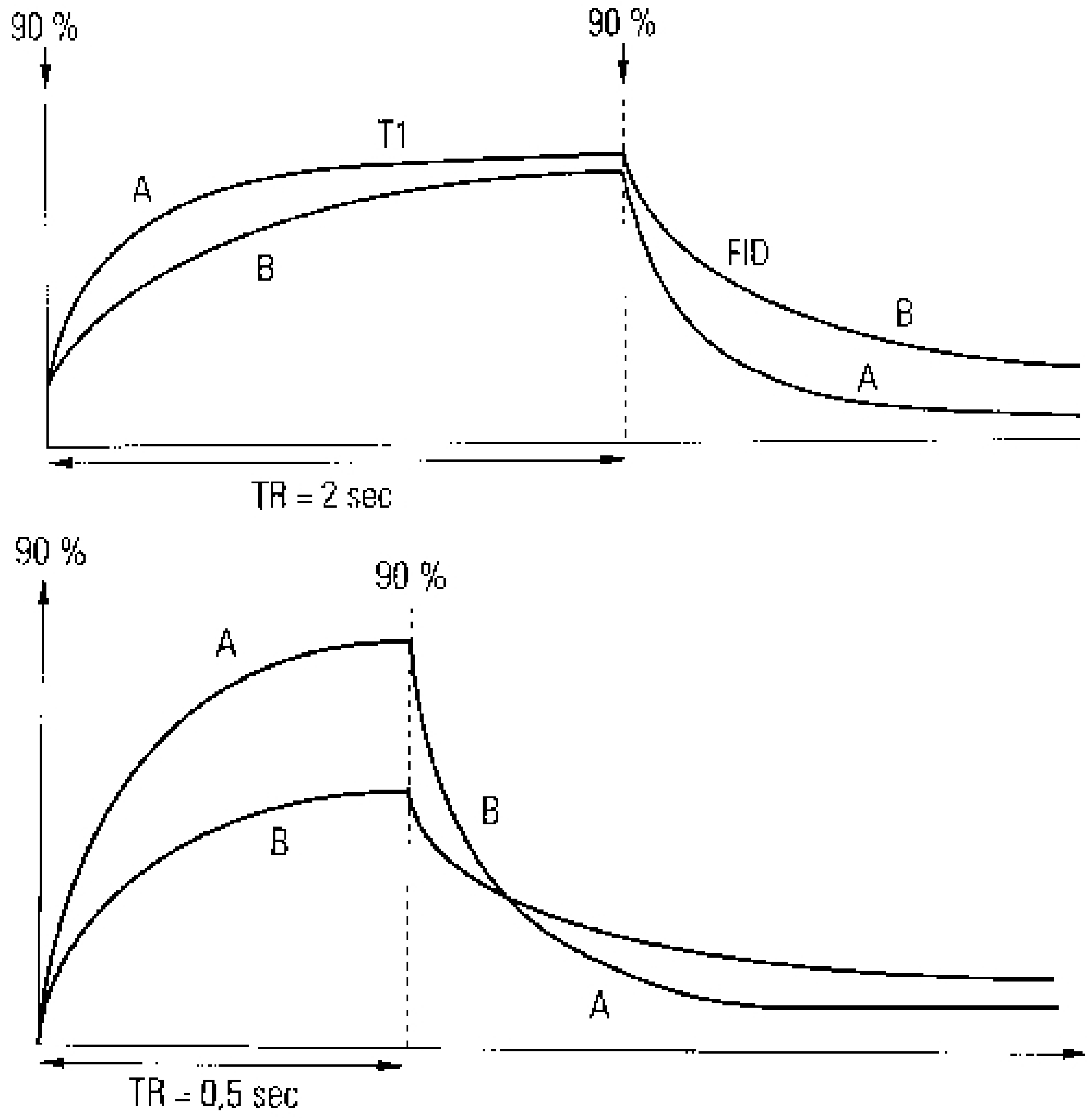


FIG. B.21 – *Signaux enregistrés pour 2 tissus A et B différents, avec des temps de répétition (TR) différents. Nous voyons que pour un TR de 2 secondes, les deux tissus ont pratiquement récupéré entièrement leur magnétisation. Le signal qui va être recueilli lors de l'impulsion suivante ne permettra pas de mettre en évidence la différence de T1 de ces deux tissus. Donc, avec un TR long, les informations obtenues seront essentiellement fonction de T2. Par contre, avec TR de 0,5 seconde, le tissu A aura récupéré davantage de magnétisation que le tissu B. Le signal qu'il va pouvoir donner sera plus important que le signal en provenance de B. On voit qu'en raccourcissant TR, on a rendu visible des différences de T1 entre deux tissus. Les TR courts donnent des signaux qui font apparaître les différences de T1 des tissus. C'est pourquoi ces images sont dites «pondérées T1» ce qui veut dire «influencées», mais pas exclusivement, par T1.*

B.1.3.3 La lecture

Nous avons vu que dans la séquence en Spin-Echo l'impulsion initiale bascule la magnétisation longitudinale et fait apparaître une magnétisation transversale. Celle-ci est suivie d'une impulsion de 180° dans le plan transversal, dite impulsion de rephasage des spins qui donne un deuxième signal, écho du premier, que l'on peut recueillir plus facilement. Le temps qui sépare l'impulsion 90° de la lecture du signal est appelé Temps d'Écho (TE).

Après l'impulsion 90°, le signal FID décroît rapidement. Puis, après l'impulsion de rephasage de 180°, le signal de l'écho des spins est représenté par une sinusoïde croissante puis décroissante. L'impulsion de 180° de rephasage doit être administrée juste au milieu du temps d'écho, pour que le rephasage soit maximum au moment de la lecture. D'autre part il est important de noter que l'on peut recueillir autant d'échos que l'on donne d'impulsions de rephasage. En pratique, le signal s'affaiblit assez vite, devient parasité par des artéfacts, ce qui fait qu'on s'arrête souvent à deux échos. Les échos successifs peuvent être symétriques (les TE sont identiques, par exemple 30 et 60 millisecondes), ou asymétriques (par exemple 30 et 80 millisecondes).

Le temps d'écho influence également le signal reçu. La différence de T2 entre deux tissus est plus manifeste au deuxième écho qu'au premier. En d'autres termes le choix du temps d'écho va influencer la différence de T2 des tissus. Il n'est pas possible d'influencer T1 et T2, qui sont des propriétés des tissus, mais des réglages variés de TR et TE permettent d'obtenir des images plus ou moins dépendantes de T1 ou de T2 (voir figure B.22). Au total, TE, le temps d'écho, est le temps pendant lequel on laisse le signal décroître avant de l'enregistrer.

B.1.3.4 Les séquences

Voici une liste non exhaustive de séquences IRM obtenues en changeant les paramètres d'acquisition (TR, TE, ...).

– Spin echo sequence
– Inversion recovery sequence
– Gradient echo sequences
– Diffusion pulse sequences
– Saturation Recovery Sequence
– Echo-planar pulse sequence
– Spiral Pulse Sequences
– Fast Spin-Echo Imaging
– Chemical Shift Imaging (Fat Suppression)

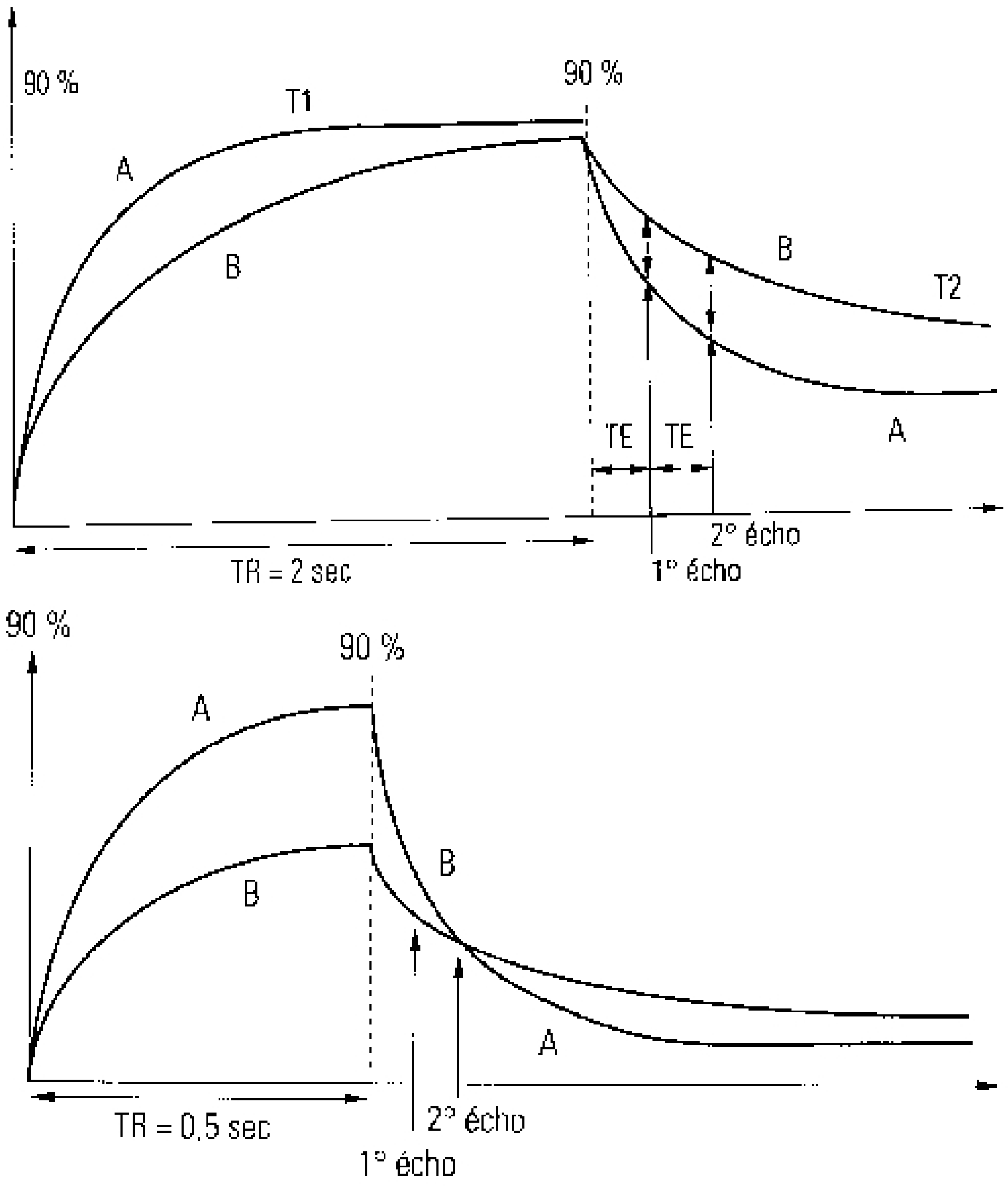


Fig. B.22 – *Dans le cas des tissus A et B avec un TR court de 0,5 seconde, nous voyons qu'un TE court conserve la différence de T1 entre les deux tissus que le TR court avait fait apparaître. Par contre un TE long va atténuer cette différence, voire la faire disparaître.*

Annexe C

La sclérose en plaques

Voici une liste non exhaustive d'associations françaises de lutte contre la sclérose en plaques, avec une courte description de leurs activités d'après leurs propres sites.

C.1 Union pour la lutte contre la sclérose en plaques (UNISEP)

En France et dans le monde, il existe de nombreuses associations qui participent au combat contre la sclérose en plaques. En France, les deux plus importantes associations reconnues d'utilité publique sont :

- L'ARSEP (Association pour la Recherche sur la sclérose en plaques).
- La NAFSEP (Nouvelle Association Française des sclérosés en plaques).

Elles mènent de concert leur combat contre la sclérose en plaques, préparent des actions communes, tout en gardant chacune leur spécificité dans un souci de complémentarité. L'UNISEP rassemble aujourd'hui l'ARSEP et la NAFSEP.
Mais elle sera amenée au fil des mois à réunir de nombreuses autres associations qui sont, elles aussi, convaincues que pour lutter efficacement contre la sclérose en plaques, informer sur cette terrible maladie et collecter des fonds, il est indispensable qu'une seule voix, forte et unique, résonne, voix de tous et de toutes : chercheurs, médecins, patients et familles, impliqués dans ce combat.

UNISEP - Fondateurs : ARSEP, NAFSEP
siège social : 4, rue Chéreau - 75013 PARIS
Adresse postale : BP 90 75622 PARIS CEDEX 13
Téléphone : 01 45 65 00 36
Fax : 01 45 80 39 43
Internet : http://www.fraternet.org/unisep/

C.2 Association pour la recherche sur la sclérose en plaques (ARSEP)

Dans les années 60, devant l'insupportable constat de l'inexistence en France de la Recherche sur la sclérose en plaques (alors qu'elle a pris son essor ailleurs, notamment aux États-Unis), le Professeur François Lhermitte, soutenu par les Docteurs Jean Roux Delimal et Edmond Schuller, a décidé d'ouvrir le dossier de la sclérose en plaques devant l'opinion et les pouvoirs publics.
L'appel ayant été entendu, l'ARSEP fut fondée le 5 mars 1969 dans le but d'apporter une aide financière privée aux chercheurs.
Forte de l'efficacité de ses actions, déterminée dans son combat contre la sclérose en plaques, l'association fut reconnue d'utilité publique par décret du 13 décembre 1978.

ARSEP
4 rue Chéreau - 75013 PARIS
Téléphone : 01 45 65 00 36
Fax : 01 45 80 39 43
Couriel : arsep@medcost.fr
Internet : https://www.arsep.org/

C.3 Nouvelle Association Française des sclérosés en plaques (NAFSEP)

En janvier 1962, il n'existait pas d'association spécifique pour sclérosés en plaques. Pour pallier cette carence, Louis Donat, un toulousain sclérosé en plaques, créa avec cinq de ses amis, tous SEP, l'Association Toulousaine de Sclérosés En Plaques. À l'assemblée générale de 1963, l'association devint nationale et prit le nom de : Nouvelle Association Française des Sclérosés En Plaques. Elle s'imposa comme association représentative des besoins des malades et obtint la reconnaissance d'utilité publique le 10 février 1967.
Aujourd'hui, la NAFSEP comprend près de 13000 adhérents et est présente sur l'ensemble du territoire grâce à ses 140 délégués départementaux qui assurent une présence et une écoute partout en France.
La NAFSEP a trois axes prioritaires :

- l'action sociale en faveur de l'aide aux patients,
- la création et la gestion de centres spécifiques de soins et d'hébergement pour sclérosés en plaques lourdement atteints,
- l'aide financière à la recherche clinique et fondamentale.

Pour répondre à son objectif d'aide aux patients, la NAFSEP s'est dotée de structures animées par des professionnels compétents et des bénévoles motivés.
Chaque jour, l'association est à l'écoute pour renseigner et répondre aux attentes de tous.

NAFSEP
Aéropole 1 - 5 av. Albert Durand
31700 BLAGNAC
Téléphone : 05 61 71 22 17
Fax : 05 61 30 49 73
Couriel : Nafsep.blagnac@wanadoo.fr
Internet : http://www.nafsep.org/

C.4 Ligue française contre la sclérose en plaques (LFSEP)

L'association dite : "Ligue Française contre la sclérose en plaques", par abréviation L.F.S.E.P. fondée le 26 décembre 1986 et reconnue d'utilité publique par décret du 21 janvier 1997 a pour but de fédérer toutes les actions en faveur de la lutte contre la sclérose en plaques, notamment :

- d'informer les malades, les médecins, le grand public,
- de favoriser :
  - l'aide morale et matérielle aux patients et à leur famille, par les associations adhérentes,
  - l'aide à la recherche sur la sclérose en plaques : formation de chercheurs, enseignement, aide au fonctionnement et à l'équipement des laboratoires de recherche,
  - l'aide à la création, à la subvention, à l'administration d'tablissements ayant pour objectifs les soins et/ou la recherche sur la sclérose en plaques ;
- de rechercher des fonds.

LFSEP
40, rue Duranton
75015 Paris
Téléphone : 01 53 98 98 80
Fax : 01 53 98 98 88
Couriel : info@lfsep.asso.fr
Internet : http://www.lfsep.asso.fr/

C.5 Association des paralysés de France (APF)

L'APF a toujours été sensibilisée par la sclérose en plaques. 10 à 12% des personnes faisant appel à l'APF sont atteintes de cette pathologie.
La Mission sclérose en plaques est là pour accueillir, écouter, informer et accompagner toutes les personnes touchées directement ou indirectement par cette maladie.
Ses actions s'étendent à pratiquement tous les départements par le biais des délégations départementales de l'APF.
Vous vous posez des questions sur la maladie ?

Que faut-il faire ?
Que faut-il prévoir ?
Quels sont vos droits ?
Quelles sont les structures spécialisées ?
Y a-t-il des aides financières ?
Autant de questions qui ne peuvent rester sans réponse.

APF
17, bd Auguste Blanqui
75013 Paris
Téléphone : 01 40 78 69 00
Fax : 01 45 89 40 57
Internet : http://www.apf.asso.fr/ et http://www.sclerose-en-plaques.com.fr/

Annexe D

Recalage non-rigide symétrique

Description de la méthode développée L'algorithme développé et utilisé est conceptuellement différent de l'algorithme des démons, et fait partie des méthodes de recalage non-rigide iconiques que nous avons qualifiées de standard (voir section 5.2.1.5). L'énergie à minimiser est ambivalente : $E(I,J,T) = E_{sim}(I,J,T) + E_{reg}(T)$.

Cette section présente très succinctement les équations d'énergie qui découlent de la symétrisation de la méthode. Plus de détails peuvent être trouvés dans (Cachier et Rey, 2000).

Soit x un point de I, et $d^nT(x)$ le n^{e} tenseur différentiel de T au point x. $E_{reg}(T)$, l'énergie de régularisation qui peut s'écrire sous la forme d'une intégrale de fonctions e_2 des tenseurs différentiels de T :

$$E_{reg}(T) = \int e_2(dT(x),d^2T(x),...)\, dx \tag{D.1}$$

E_{reg} est symétrique, ou invariante par inversion, lorsque $E_{reg}(T) = E_{reg}(T^{-1})$. Or par changement de variable dans $E_{reg}(T^{-1})$, on obtient :

$$\begin{aligned} E_{reg}(T^{-1}) &= \int e_2(d(T^{-1})(y),d^2(T^{-1})(y),...)\, dy & \text{(D.2)} \\ &= \int e_2(d(T^{-1}) \circ T(x),d^2(T^{-1}) \circ T(x),...)|dT(x)|\, dx & \text{(D.3)} \end{aligned}$$

Il apparaît alors qu'une condition suffisante pour que $E_{reg}(T^{-1})$ soit symétrique est :

$$e_2(dT(x),d^2T(x),...) = e_2(d(T^{-1}) \circ T(x),d^2(T^{-1}) \circ T(x),...)|dT(x)| \tag{D.4}$$

$|dT(x)|$ est Jacobien (le déterminant de la matrice Jacobienne) de T au point x. De là, on peut trouver beaucoup d'énergies symétriques. Parmi toutes ces énergies possibles on est plus particulièrement intéressé par celles dont la forme est reliée aux énergies généralement utilisées dans les algorithmes de recalage asymétriques existants. La manière la plus naturelle de symétriser une énergie est peut-être de prendre comme énergie symétrique $E^*_{reg} = \frac{1}{2}(E_{reg}(T) + E_{reg}(T^{-1})$. On peut montrer que le terme $e_2(d(T^{-1}) \circ T(x), d^2(T^{-1}) \circ T(x), ...)$ peut s'écrire uniquement en fonction des dérivées de T (sans faire intervenir les dérivées de $T-1$). De là, il n'est pas nécessaire d'inverser T pour calculer la version symétrique de l'énergie. En pratique, si l'on a par exemple une énergie de régularisation (en 2D) $E_{reg}(T) = \int_{\mathbb{R}^2} ||dT||^2 = \int_{\mathbb{R}^2} ||\partial_x T||^2 + ||\partial_y T||^2$, la version invariante par inversion de l'énergie est $E^*_{reg}(T) = \frac{1}{2} \int (1 + \frac{1}{|dT|}) \left(||\partial_x T||^2 + ||\partial_y T||^2\right)$.

De la même manière, on peut symétriser l'énergie de similarité : $E^*_{sim} = \frac{1}{2}(E_{sim}(T) + E_{sim}(T^{-1})$. Dans ce cas également, on peut généralement trouver une formulation de l'énergie symétrique qui ne dépende pas de l'inverse de T. Si on utilise par exemple $E_{sim}(I,J,T) = \int (I - J \circ T)^2$ (qui est le critère standard aux moindres carrés entre deux images), $E^*_{sim}(I,J,T) = \frac{1}{2} \int (1 + |dT|)(I - J \circ T)^2$.

À partir de là, il faut encore optimiser de manière efficace ces énergies. Deux méthodes ont été présentées dans (Cachier et Rey, 2000) : la première est basée sur un calcul par éléments finis qui permet de s'affranchir du calcul de l'inverse de T, mais qui est difficile à mettre en œuvre en 3D, qui pose des problèmes de minimisation (stabilité, vitesse de convergence, ...), et qui introduit une asymétrie due aux minima locaux ; la deuxième consiste à réaliser une minimisation alternée des termes $E(I,J,T)$ et $E(I,J,T^{-1})$, ce qui implique de calculer explicitement l'inverse de T (une façon de calculer l'inverse est de chercher les zéros de la fonction $f_y(x) = y + T(x)$ grâce à la méthode de Newton). Cette étape d'inversion pose cependant des problèmes dès lors que la transformation T n'est pas assz lisse. C'est pourquoi il est préférable de chercher de très petits déplacements à chaque itération, de manière à réaliser proprement l'inversion.

Annexe E

Normalisation de l'échelle de temps : interpolation

Nous présentons ici nos travaux sur l'interpolation de deux images, qui consiste à synthétiser des images virtuelles intermédiaires entre deux images originales. Cette interpolation repose sur un recalage non rigide symétrique.

Cette annexe montre de quelle manière on peut achever les prétraitements d'une série d'IRM temporelle en créant des images artificiellement de façon à obtenir un pas de temps constant entre chaque image. Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec Pascal Cachier (Cachier, 2002). Ces travaux ont fait l'objet d'une étude pour la société RealViz [1], spécialisée dans le traitement numérique de films et les effets spéciaux.

E.1 Principe de l'interpolation d'images

E.1.1 Présentation du problème

Dans ce chapitre, l' « interpolation d'images » prend un sens particulier. Ce terme ne fait pas référence ici à l'interpolation des intensités des pixels aux positions non entières. Par interpolation d'images, nous entendons la création d'une ou de plusieurs images virtuelles intermédiaires, représentant une évolution possible de l'objet entre deux images originales ; en quelque sorte, c'est une interpolation temporelle qui nous préoccupe ici, et non une interpolation spatiale. Si les deux images I et J représentent une même scène aux instants t_I et t_J, nous voulons créer des images I_t qui se rapprochent le mieux possible de ce qu'aurait donné une prise de vue réelle aux instants t compris entre t_I et t_J.

L'idée la plus simple pour créer une image intermédiaire est de prendre la moyenne des images, comme cela est fait dans (Gerig et al., 2000) pour compléter des séries temporelles d'IRM. Malheureusement, cette méthode est peu performante : les structures sont lissées et l'image obtenue

1. `http://www.realviz.com`

n'est pas un état transitoire réaliste. Dans le cas le plus simple où les images présentent le même objet à des positions différentes, nous voulons intuitivement obtenir par interpolation une image représentant cet objet à une position intermédiaire. Or, la moyenne des images garde une trace de l'objet aux deux positions de départ, et ne peut donner un résultat proche de ce que l'on attend. Des techniques fort jolies généralisent et complexifient le moyennage des intensités, en utilisant notamment une décomposition en ondelettes des images (Kopp et Purgathofer, 1997) ; toutefois, les déplacements doivent quand même être explicitement estimés lorsqu'ils deviennent significatifs. Les techniques d'interpolation d'images font donc généralement intervenir une telle estimation.

La plupart des techniques d'interpolation d'images reposent sur l'extrapolation du mouvement d'amers géométriques segmentés et appariés manuellement dans chacune des images (voir (Wolberg, 1998) pour une revue). L'algorithme devenu classique de (Beier et Neely, 1992) calcule un champ de déformations à partir de paires de segments placés manuellement par l'utilisateur dans les images. Par la suite, d'autres travaux ont amélioré la précision de l'extraction d'amers géométriques en utilisant des contours actifs initialisés manuellement, et venant se coller près des contours de l'objet (Lee et al., 1995; Haque et al., 2000).

Une intervention manuelle peut être évitée si les amers géométriques sont segmentés automatiquement (Covell, 1995), en utilisant par exemple une recherche d'amers basée sur une analyse en composantes principales de ses occurences dans une base d'apprentissage. Cette approche suppose cependant que l'on se donne un modèle de la scène présente dans les images, limitant la portée de l'algorithme. De plus, le mouvement de tout ce qui n'est pas inclu dans le modèle n'est pas précisément récupéré — par exemple, les cheveux sont rarement utilisés dans les modèles de visages. Par conséquent, les bords de l'objet interpolés peuvent être flous.

Dans le domaine de l'interpolation d'images, l'attention a surtout été portée sur les techniques d'extrapolation du mouvement, comme le morphisme de champ (*field morphing*) (Beier et Neely, 1992), les noyaux d'interpolations (Arad et Reisfeld, 1995) ou les énergies de déformation (Ruprecht et Müller, 1995) ; en effet, puisque l'information provenant des amers géométriques est éparse dans l'image, l'extrapolation de leurs déplacements est la principale limitation des performances de ces algorithmes.

Les approches reposant sur les ensembles de niveaux (*level sets*) consituent une exception dans le domaine, en ce qu'elles n'utilisent pas d'étape de segmentation, et sont de ce fait entièrement automatiques. Dans (Whitaker, 2000), l'auteur utilise une représentation de l'image par ensemble de niveaux pour réaliser une interpolation d'images, en utilisant des techniques d'interpolation de formes (Raya et Udupa, 1990). Bien que ces travaux soient une première étape vers une interpolation automatique d'images reposant sur une information dense (iconique), l'objet ainsi interpolé prend parfois des formes inattendues, éloignées des images originales.

En dimension supérieure, l'interpolation se fait généralement sur un objet tridimensionnel (segmenté dans une image volumique par exemple) et non sur les images (Hughes, 1992; He et al., 1994; Lazarus et Verroust, 1998). D'un autre côté, l'extension de l'approche de (Beier et Neely, 1992) aux images volumiques est délicate, car selectionner des paires de segments homologues est un exercice non trivial dans des volumes représentés par un ensemble de coupes, ne représentant qu'un détail de l'ensemble de la géométrie de l'objet.

Dans ce chapitre, nous proposons une technique d'interpolation d'images reposant sur un algorithme de recalage non rigide. Cet algorithme ne nécéssite aucune information géométrique ni aucun modèle de la scène, et peut donc être utilisé pour des applications telles que le calcul de ralentis de séquences vidéos. Cet algorithme est symétrique, ainsi les croissances sont interpolées aussi bien que les décroissances. De plus, il s'acquitte aussi bien de l'interpolation d'images bidimensionnelles que tridimensionnelles.

Nous allons maintenant présenter notre méthode d'interpolation d'images. Nous présenterons à la prochaine section des exemples d'interpolations sur des exemples synthétiques tridimensionnels, sur des séquences vidéos et sur des images.

E.1.2 Interpolation d'images reposant sur un recalage non rigide

Notre méthode d'interpolation d'images, baptisée `Intim`[1], repose sur un recalage non rigide des images initiales. Considérons le déplacement U reliant les deux images I et J comme le déplacement des points survenu pendant le temps séparant les acquisitions. Si nous faisons l'hypothèse de linéarité du mouvement, nous pouvons considérer que les positions intermédiaires de ces points sont données par une fraction $\varepsilon.U$ du déplacement. C'est ce principe qui est utilisé pour créer des images intercalables entre les images originales.

Pour créer une image intermédiaire entre les images I et J, nous allons donc procéder en quatre étapes : recalage des images, interpolation du mouvement à l'image intermédiaire, inversion des transformations, puis interpolation des intensités. Ces étapes sont résumées à la figure E.1.

E.1.2.1 Recalage des images

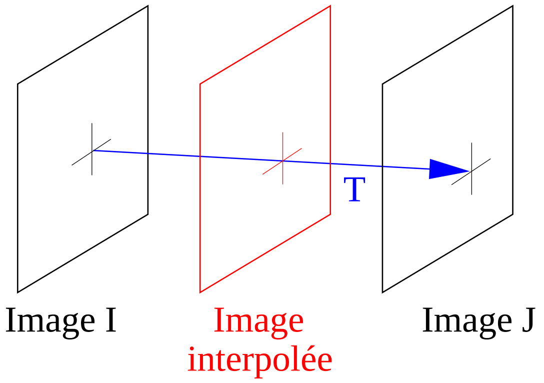
La première étape consiste à recaler les images I et J, afin de retrouver le mouvement des points. Si les images originales sont en couleurs, nous les transformons en niveaux de gris en ne gardant que leur luminance, car les algorithmes de recalage développés dans cette thèse ne traitent que des images de scalaires.

Dans le cadre de cette étude, l'importance de la symétrie du recalage a été soulevée ; en effet, nous voulons que l'interpolation des régions croissantes soit visuellement aussi bonne que l'interpolation des régions décroissantes. Nous avons utilisé à cet effet l'algorithme de recalage non rigide symétrique présenté rapidement au chapitre 5 et à l'annexe D.

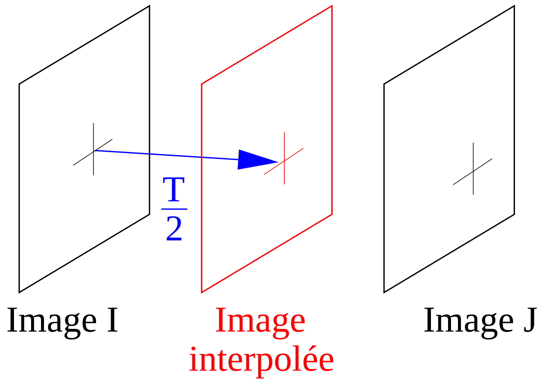
E.1.2.2 Interpolation du mouvement à l'image intermédiaire.

Considérons maintenant les images I et J comme faisant partie d'une série temporelle d'observations I_t, avec $I_0 = I$ et $I_1 = J$. Pour reconstruire une image I_t, $t \in [0;1]$, nous devons pouvoir

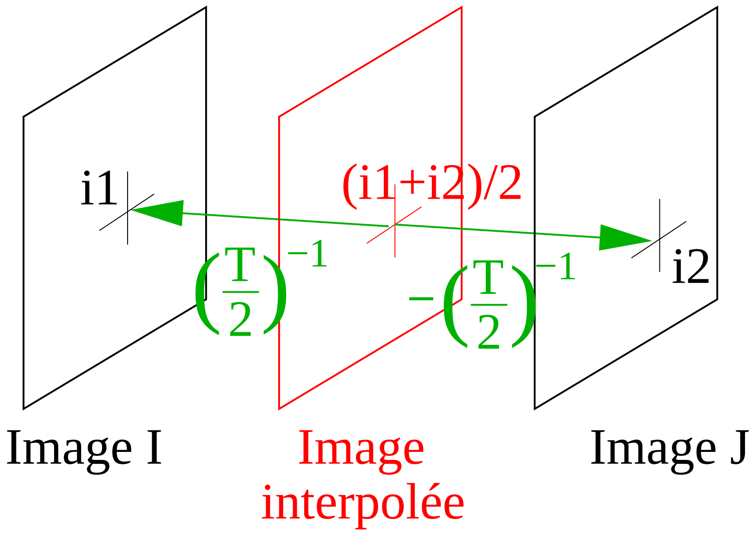
1. `Intim` : INTerpolation of IMages.



(a) Une transformation T, recalant les deux images d'origines, est calculée en utilisant notre algorithme de recalage symétrique.



(b) La transformation reliant l'image I et l'image intermédiaire est supposée être la moitié de celle reliant I et J. Une hypothèse de linéarité est faite sur le déplacement.



(c) Pour trouver le point correspondant à un point de l'image intermédiaire dans l'image I, nous inversons $T/2$. Nous procédons de même pour le point correspondant dans J. L'intensité de ce pixel dans l'image intermédiaire est alors prise comme la moyenne des intensités des points correspondants ; nous faisons donc également une hypothèse de linéarité de l'évolution des intensités.

FIG. E.1 – *Principe de notre méthode d'interpolation d'image. Par simplification, nous avons représenté ici la création d'une image à mi-chemin de I et de J ; le principe pour créer une image plus proche de I ou de J est identique.*

retrouver la transformation qui la sépare de l'image originale I_0. En faisant l'hypothèse de linéarité du déplacement, les points de I_0 et de I_t sont simplement reliés par la déformation $t.U$.

E.1.2.3 Inversion des transformations

La déformation $t.U$ donne la position d'un point de I_0 dans I_t. Ce que nous voulons est exactement l'inverse : étant donné un point de I_t, retrouver le point de I_0 correspondant. Pour cela, il nous faut inverser le champ de vecteurs $t.U$, ce qui est fait en recherchant les zéros des fonctions $f_q(p) = q + t.T(p)$ avec la méthode de Newton (en redéfinissant, par commodité, l'opération de multiplication d'un scalaire avec une transformation par $t.T = Id + t.U$ pour une transformation $T = Id + U$). Enfin, la transformation reliant I_t à I_1 se déduit facilement de $(t.T)^{-1}$ par linéarité du mouvement : si à l'instant t, le point s'est déjà déplacé du vecteur $\mathbf{u}$, alors il lui reste à parcourir $(t^{-1} - 1)\mathbf{u}$ jusqu'à l'instant 1. La transformation liant I_t et I_1 est donc simplement $-(t^{-1} - 1).(t.T)^{-1}$.

Pour des raisons de précision numérique, il est préférable de garder $(t^{-1} - 1)$ petit ; or ce facteur tend vers l'infini lorsque t devient petit. Lorsque $t \ll 1$, une solution consiste à inverser la transformation T, et partir de I_1 vers I_t. Pour les expériences menées à la section E.2, où t prend la valeur minimale de 1/10, cela n'a cependant jamais été nécessaire.

E.1.2.4 Interpolation des intensités

Maintenant que nous pouvons lier un pixel de I_t à un pixel de I_0 et un pixel de I_1, nous pouvons lui attribuer une intensité. Là encore, c'est une hypothèse de linéarité d'évolution que nous faisons : l'intensité du pixel de l'image intermédiaire est tout simplement une moyenne pondérée des intensités de ses correspondants dans les images I_0 et I_1 :

$$I_t(p) = (1 - t).I_0 \circ (t.T)^{-1}(p) + t.I_1 \circ \left[-(t^{-1} - 1).(t.T)^{-1}\right](p)$$

Dans les expériences suivantes, nous utilisons une interpolation spatiale (bi-/tri-)cubique pour retrouver les intensités des images I_0 et I_1 resp. aux points $(t.T)^{-1}(p)$ et $-(t^{-1} - 1).(t.T)^{-1}$. Cette interpolation est plus coûteuse que l'interpolation linéaire. La qualité du résultat est cependant bien supérieure, ce qui est extrêmement important pour les rendus vidéos. Notamment, cette interpolation dégrade moins les images, étant plus proche du noyau du sinus cardinal (Meijering et al., 2001) : les images interpolées sont donc plus nettes. Pour le calcul de l'interpolation cubique, nous utilisons une adaptation de la technique d'Unser (Unser, 1999) reposant sur des filtres récursifs ; la différence entre nos filtres et ceux proposés par Unser réside dans les conditions aux bords, qui sont du type « répétition des valeurs aux bords » plutôt que du type « miroir », moins adaptées aux images nous semble-t-il.

E.2 Expériences

E.2.1 Expériences synthétiques tridimensionnelles

Le but de ces premières expériences est de vérifier l'interpolation fournie par notre algorithme sur des exemples synthétiques tridimensionnels pour lesquels nous connaissons les images intermédiaires attendues. Nous pouvons ainsi confronter nos résultats à une réalité, si l'on peut dire, chose qu'il est plus compliqué à réaliser avec de vraies images.

Nos expériences synthétiques portent sur trois couples d'images, pour lesquelles nous voulons calculer l'image intermédiaire à $t = 0{,}5$. Le premier couple présente une boule à deux positions différentes. Dans ce cas, l'image attendue contient une boule située à mi-chemin des boules des images originales (figure E.2).

Dans le second couple d'images, la boule reste à la même position, mais change de rayon. L'image intermédiaire attendue est donc une boule située à cette même position, et de rayon moyen (figure E.3).

Enfin, la troisième expérience met en scène les mêmes boules que dans l'expérience précédente, mais ici, la petite boule a également fortement baissé en intensité. L'image attendue présente donc une boule de rayon moyen, et également d'intensité moyenne (figure E.4).

Sur ce jeu de données, notre algorithme donne des résultats très satisfaisants, proches des images intermédiaires attendues. Les boules sont placées aux bons endroits, avec la bonne intensité ; seuls les bords des boules sont un peu flous à cause de l'interpolation spatiale. A titre de comparaison, nous donnons également les résultats obtenus en moyennant les images ; sans surprise, les résultats sont nettement moins bons. Ces résultats peuvent également être comparés à ceux obtenus par (Whitaker, 2000), où la boule interpolée ne présente plus une forme sphérique.

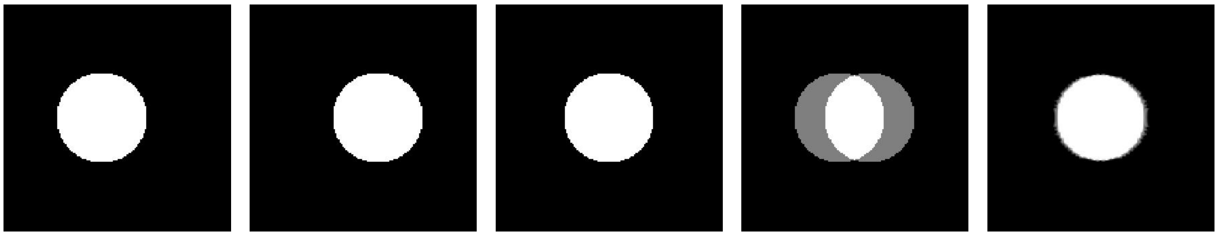
E.2.2 Interpolation d'images médicales

E.2.2.1 Interpolation de coupes lacunaires dans une image 3D

Les acquisitions d'images médicales tridimensionnelles se font généralement coupe à coupe. Il arrive que la résolution spatiale dans la troisième dimension ne soit pas constante. Autrement dit, les écarts entre deux coupes successives peuvent être différents suivant les localisations dans le volume. Pour un médecin, ceci n'est généralement pas problématique, mais pour certains algorithmes de traitements des images en 3D, cela peut être très ennuyeux. Il peut alors être très utile de créer des coupes 2D intermédiaires au mieux (voir figure E.5).

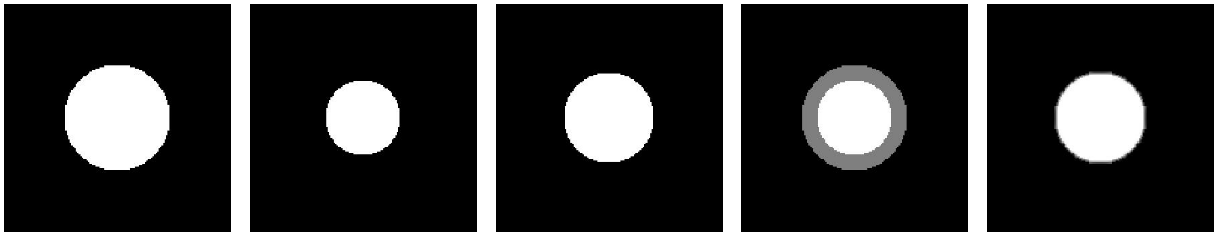
E.2.2.2 Interpolation d'images dans une série

Dans une série d'images (on passe d'une image 3D à une image 3D + t), la résolution temporelle n'est généralement pas constante. Encore une fois, ceci n'est pas un problème pour les médecins, mais certains algorithmes reposent sur des acquisitions également espacées dans le temps (Gerig et al., 2000). Pour obtenir des images intermédiaires réalistes, nous proposons donc d'utiliser une



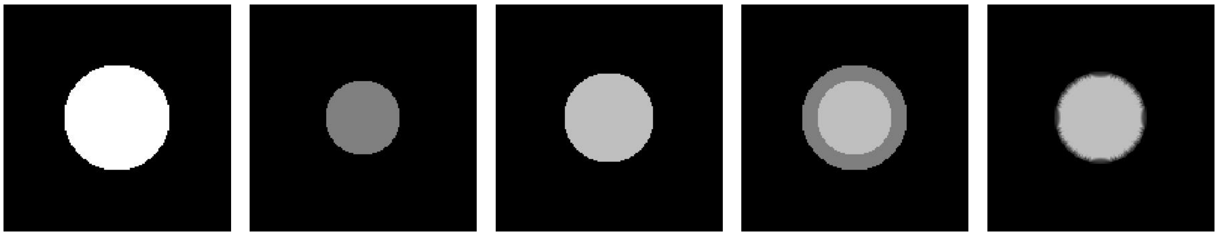
(a) Position 1 (b) Position 2 (c) Image souhaitée (d) Résultat de la moyenne (e) Résultat de notre méthode

FIG. E.2 – *Interpolation d'une boule en mouvement. Les deux premières images sont les deux images originales sur lesquelles portent l'interpolation. Elles représentent une boule à deux positions différentes. L'image du milieu correspond à l'image intermédiaire idéale : une boule de même taille et de même couleur à mi-chemin. A droite, le résultat obtenu en moyennant les deux images d'origine, et en utilisant notre méthode d'interpolation d'images.*



(a) Position 1 (b) Position 2 (c) Image souhaitée (d) Résultat de la moyenne (e) Résultat de notre méthode

FIG. E.3 – *Interpolation d'une boule rétrécissant. Les deux premières images sont les deux images originales. Elles représentent une boule à deux tailles différentes. L'image du milieu correspond à l'image intermédiaire idéale : une boule de même couleur à la même position, et de rayon moyen. A droite, le résultat obtenu en moyennant les deux images d'origine, et en utilisant notre méthode d'interpolation d'images.*



(a) Position 1 (b) Position 2 (c) Image souhaitée (d) Résultat de la moyenne (e) Résultat de notre méthode

FIG. E.4 – *Interpolation d'une boule rétrécissant et changeant d'intensité. Les deux premières images sont les deux images originales. L'image du milieu correspond à l'image intermédiaire idéale : une boule à la même position, de couleur et de rayon moyens. A droite, le résultat obtenu en moyennant les deux images d'origine, et en utilisant notre méthode d'interpolation d'images.*

a b c d

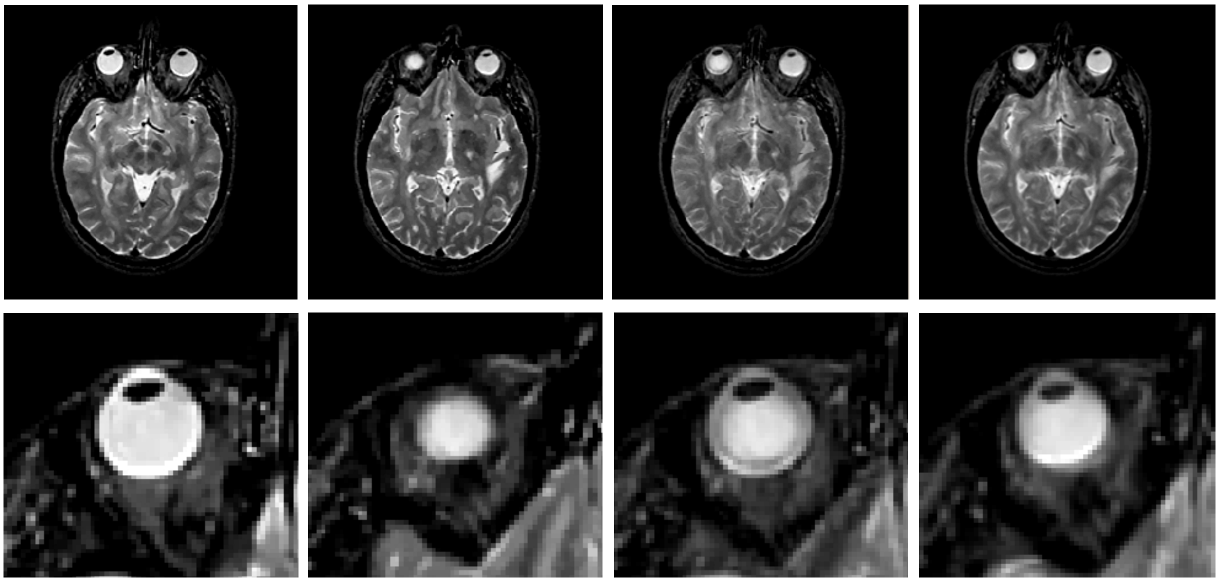


FIG. E.5 – *Deux coupes d'une IRM a) et b) dont l'espacement est plus important que dans le reste du volume. L'interpolation d'images permet de créer une coupe intermédiaire artificiellement de façon à rendre homogène la résolution spatiale en 3D. On voit en c) que l'interpolation en intensité crée une image floue, et que les résultats paraissent même peu réalistes sur un zoom autour de l'œil. En d) on peut apprécier le résultat avec notre méthode, qui permet d'obtenir un résultat beaucoup plus net et réaliste.*

interpolation en forme et en intensité plutôt qu'une interpolation en intensité point à point qui est plus couramment utilisée (voir figure E.6).

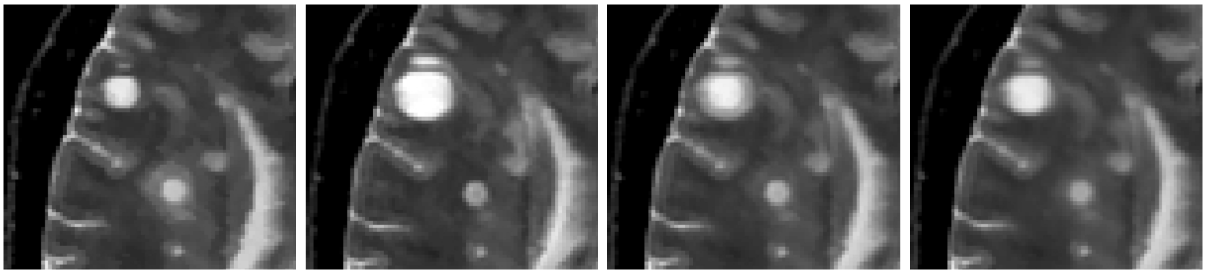


FIG. E.6 – *Deux IRM 3D temporelles a0 et b) peuvent être interpolées en intensité, comme le montre le c), ou en forme et en intensité comme le montre le d). On voit dans ce dernier cas qu'on crée une lésion plus réaliste en ce sens qu'on ne rajoute pas de halo autour qui porrait faire penser à de l'œdème dans ce cas là.*

E.2.3 Ralentis de séquences vidéos

Une des applications fructueuses de l'interpolation d'images est le calcul de ralentis de séquences vidéos. Pour cela, on se sert de l'interpolation pour intercaler un certain nombre d'images intermédiaires dans la séquence originale, en fonction du facteur de ralentissement désiré.

Notre algorithme automatique d'interpolation `Intim` est particulièrement bien adapté à ce problème, pour essentiellement trois raisons.

D'une part, dans une séquence vidéo, le nombre d'images traitées est énorme. Une étape de traitement manuel n'est généralement pas envisageable ; il faut donc utiliser une méthode automatique telle que la nôtre.

D'autre part, une séquence vidéo peut présenter n'importe quel type d'objet ou de mouvement. Les approches reposant sur un modèle, sur une segmentation, ou sur un mouvement paramétrique ne sont donc également pas envisageables.

Enfin, deux images successives d'une séquence vidéo sont fortement similaires. En utilisant le vocabulaire dédié aux applications médicales, le recalage qui en découle est monomodal, monosujet, et présente de faibles déplacements : c'est un problème facile aisément résolu par l'algorithme de recalage symétrique utilisé. De plus, les déplacements étant faibles, il est possible de diminuer le nombre de niveaux de multirésolution, ce qui peut faire gagner un temps non négligeable si le nombre d'images à traiter est important.

Nous avons appliqué notre algorithme à plusieurs séquences vidéos fournies par la société RealViz.

E.2.4 Interpolation et extrapolation

Dans ce qui précède, nous avons parlé d'interpolation d'images, qui consiste à retrouver les étapes intermédiaires du mouvement. Il est également possible, dans une certaine mesure, d'*extrapoler* le mouvement, c'est-à-dire de deviner la forme de l'objet après l'acquisition de la seconde image. L'extrapolation pourrait être utile lorsque l'on désire prévoir l'évolution future d'un objet subissant un processus d'évolution continu, par exemple le vieillissement, ou pour ralentir des films entre deux images provenant de séquences différentes. Bien entendu, ce problème est bien plus délicat et moins bien posé que celui de l'interpolation ; avec les hypothèses linéaires de mouvement et d'évolution des intensités que nous avons faites ici, nous ne pouvons espérer une bonne qualité d'extrapolation que sur des instants relativement courts.

E.2.5 Morphisme de visages

Une autre application possible d'`Intim` est le morphisme d'images (*morphing*). Traditionnellement, le morphisme nécessite une étape de segmentation manuelle : l'utilisateur doit sélectionner à la main des points de contrôle dans les deux images, comme dans l'algorithme de morphisme de référence de (Beier et Neely, 1992). Par exemple, dans le cas du morphisme de visages, l'utilisateur délimite les contours de la bouche, des yeux, des sourcils et du visage. L'algorithme extrapole le mouvement de ces points pour créer des images intermédiaires. L'intérêt de notre approche est qu'elle se fait de manière entièrement automatique — à l'exception, bien sûr, du choix manuel de la force de la régularisation — l'algorithme de recalage `Sym2` n'ayant besoin d'aucune information géométrique supplémentaire.

Notons que le problème du morphisme est plus difficile que celui de l'interpolation d'images tel que nous l'avons défini au début de ce chapitre : les objets présents dans les deux images sont de natures différentes. Cela pose le même genre de problèmes que ceux rencontrés en recalage multipatient de cerveaux : les anatomies ne sont pas toujours superposables, et la transformation retrouvée peut présenter des aberrations. La contrainte de régularité doit donc être relativement forte.

Bibliographie

ADLER, R. J. (1985). *The Geometry of Random Fields.* John Wiley & sons. (cité p. 158)

ALLOUCHE, C. (2002). « *Reconstruction, Recalage et Modélisation 4D du Mouvement du Ventricule Gauche du Cœur Humain pour le Traitement d'Images Médicales* ». Thèse de doctorat, Université Paris XI Orsay. (cité p. 107)

AMIT, Y. et KONG, A. (1996). « Graphical templates for model registration ». *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 18:225–236. (cité p. 63, 65)

ARAD, N. et REISFELD, D. (1995). « Image warping using few anchor points and radial functions ». *Computer Graphics Forum*, 14(2):35 – 46. (cité p. 300)

ASHBURNER, J., FRISTON, K., HOLMES, A., et POLINE, J.-B. (1999). « Statistical Parametric Mapping, SPM'99 ». The Welcome Department of Cognitive Neurology. Institute of Neurology, University College London. http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm. (cité p. 159, 160, 201, 216)

AYACHE, L. (1992). *Hippocrate.* Numéro 2660 dans Que sais-je? Presses Universitaires de France PUF, Paris. (cité p. 6)

AYACHE, N. et SUBSOL, G. (1999). « Le cerveau en quatre dimensions ». *La Recherche*, 320:46–49. (cité p. 138, 182, 190)

BARBOSA, S., BLUMHARDT, L. D., ROBERTS, N., LOCK, T., et EDWARDS, R. H. (1994). « Magnetic resonance relaxation time mapping in multiple sclerosis: normal appearing white matter and the "invisible" lesion load ». *Magnetic Resonance Imaging*, 12(1):33–42. (cité p. 42)

BARDINET, E. et MALANDAIN, G. (2002). « Histogram matching - Application to inter-images intensity compensation ». À paraître. (cité p. 81)

BARILLOT, C., HELLIER, P., et COROUGE, I. (2002). « Non Rigid Registration in Neuroimaging: from a Retrospective Evaluation of Global Approaches to New Advances in Local and Hybrid Methods ». Dans *IEEE Int. Symp. on Biomedical Imaging*, pages 469–472, Washington, USA. (cité p. 107)

BARKHOF, F., FILIPPI, M., MILLER, D. H., SCHELTENS, P., CAMPI, A., POLMAN, C. H., COMI, G., ADER, H. J., LOSSEFF, N., et VALK, J. (1997). « Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis ». *Brain*, 120:2059–2069. (cité p. 45, 242)

BASTIANELLO, S. (2001). « Magnetic resonance imaging of MS-like disease ». *Neurological Sciences*, 22(8):S103–S107. (cité p. 42)

BEIER, T. et NEELY, S. (1992). « Feature-Based Image Metamorphosis ». *Computer Graphics*, 26(3):35 – 42. (cité p. 300, 308)

BELLO, F. et COLCHESTER, A. C. F. (1998). « Measuring Global and Local Spatial Correspondence Using Information Theory ». Dans WELLS, W. M., COLCHESTER, A. C. F., et DELP, S., éditeurs, *First Inter-*

national Conference on Medical Image Computing And Computer-Assisted Intervention (MICCAI'98), volume 1496 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 964–973, Boston, USA. (cité p. 230)

Berry, I., Cassol, E., Ibarrola, D., Manelfe, C., et Clanet, M. (2001). « Nouvelles techniques IRM et SEP : IRM de diffusion, spectroscopie et transfert d'aimantation ». *Rev Neurol (Paris)*, 157(8-9):769–776. (cité p. 42, 43)

Besl, P. et McKay, N. (1992). « A method for registration of 3-D shapes ». *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 14(2):239–256. (cité p. 64, 72)

Bloch, F. (1946). « Nuclear Induction ». *Physical Review*, 70:460–474. (cité p. 270, 274, 275, 277)

Bohr, N., Kramers, H. A., et Slater, J. C. (1924). « The Quantum Theory of Radiation ». *Philosophical Magazine*, 47:785–802. (cité p. 271)

Bookstein, F. L. (1989). « Singularities and the Features of Deformation Grids ». *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 11(6):567–585. (cité p. 65)

Borgefors, G. (1988). « Hierarchical chamfer matching: a parametric edge matching algorithm ». *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 10:849–865. (cité p. 63, 64, 65)

Boudet, R. et Chauvin, A. (1996). *Mécanique des milieux continus*. Hermès. (cité p. 120, 126)

Bro-Nielsen, M. (1997). « *Medical Image Registration and Surgery Simulation* ». Thèse de doctorat, IMM. Electronic version: http://www.imm.dtu.dk/documents/users/bro/phd.html. (cité p. 120, 126)

Brown, L. G. (1992). « A Survey of Image Registration Techniques ». *ACM Computing Surveys*, 24(4):325–376. (cité p. 59)

Bullmore, E. T., Suckling, J., et Brammer, M. J. (2001). « *In Praise of Tedious Permutation* », volume 159 de *Lecture Notes in Statistics*, Chapitre 9, pages 183–200. Springer. (cité p. 163)

Bullmore, E. T., Suckling, J., Overmeyer, S., Rabe-Hesketh, S., Taylor, E., et Brammer, M. J. (1999). « Global, Voxel, and Cluster Tests, by Theory and Permutation, for a Difference Between Two Groups of Structural MR Images of the Brain ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(1):32–42. (cité p. 162, 163)

Cachier, P. (2002). « *Recalage non-rigide d'images médicales volumiques - contribution aux approches iconiques et géométriques* ». Thèse de doctorat, École Centrale des Arts et Manufactures. ftp://ftp-sop.inria.fr/epidaure/Publications/Cachier/These-cachier.ps.gz. (cité p. 68, 107, 109, 110, 138, 173, 174, 181, 299)

Cachier, P., Mangin, J.-F., Pennec, X., Rivière, D., Papadopoulos, D., Régis, J., et Ayache, N. (2001a). « Multisubject Non-rigid Registration of Brain MRI Using Intensity and Geometric Features ». Dans Niessen, W. J. et Viergever, M. A., éditeurs, *Fourth International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI'01)*, volume 2208 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 734–742, Utrecht, The Netherlands. (cité p. 65, 108)

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)*, pages 182–189. (cité p. 65, 136)

Cachier, P., Pennec, X., et Ayache, N. (1999). « Fast Non-Rigid Matching by Gradient Descent: Study and Improvements of the Demons Algorithm ». Rapport de recherche 3706, INRIA. (cité p. 108, 109)

Cachier, P., Pennec, X., et Ayache, N. (2001b). « Regularization in Image Non-Rigid Registration: I. Trade-off between Smoothness and Intensity Similarity ». Rapport de recherche 4188, INRIA. (cité p. 109, 110, 134)

CACHIER, P. et REY, D. (2000). « Symmetrization of the Non-rigid Registration Problem Using Inversion-Invariant Energies: Application to Multiple Sclerosis ». Dans DELP, S. L., DIGIOIA, A. M., et JARAMAZ, B., éditeurs, *Third International Conference on Medical Image Computing And Computer-Assisted Intervention (MICCAI'00)*, volume 1935 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 472–481, Pittsburgh, Pennsylvania (USA). (cité p. 64, 65, 138, 174, 297, 298)

CALMON, G., ROBERTS, N., ELDRIDGE, P., et THIRION, J.-P. (1998a). « Automatic Quantification of Changes in the Volume of Brain Structures ». Dans WELLS, W. M., COLCHESTER, A. C. F., 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 964–973, Boston, USA. (cité p. 50, 102, 120, 131, 197)

CALMON, G., ROBERTS, N., GONG, Q., ELDRIDGE, P. R., BRODBELT, A. R., JONES, B., et THIRION, J.-P. (1998b). « Automatic Quantification of Changes in Tumour Volume and Mass Effect Following Radiotherapy ». Dans *Medical Image Understanding and Analysis (MIUA'98)*. (cité p. 50, 102, 120, 131)

CASTLEMAN, K. R. (1996). « *Digital Image Processing* », Chapitre Point Operations, pages 83–97. Prentice Hall International Editions. (cité p. 81)

CHAPLAIN, M. A. J. et SLEEMAN, B. D. (1993). « Modelling the growth of solid tumours and incorporating a method for their classification using nonlinear elasticity ». *Journal of Mathematical Biology*, 31:431–473. (cité p. 151)

CHARCOT, J.-M. (1898). « *Leçons sur les maladies du système nerveux* », volume 1, pages 237–238. Bourneville, Paris. (cité p. 28, 37)

CHATFIELD, C. (1983). *Statistics for Technology*. Chapman & Hall, London. (cité p. 155)

CHRISTENSEN, G. E. (1999). « Consistent Linear-Elastic Transformations for Image Matching ». Dans KUBA, A., SÁMAL, M., et TODD-POKROPEK, A., éditeurs, *16th International Conference on Information Processing in Medical Imaging (IPMI'99)*, volume 1613 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 224–237, Visegrád, Hungary. Springer. Electronic version: http://link.springer.de/link/service/series/0558/bibs/1613/16130224.htm. (cité p. 138)

CHUI, H. et RANGARAJAN, A. (2000). « A New Algorithm for Non-Rigid Point Matching ». Dans *IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR'00)*, volume 2, pages 40–51. (cité p. 65)

CIARLET, P. G. (1985). *Élasticité tridimensionnelle*. Masson, Paris. (cité p. 120)

CLINE, H. E., LORENSEN, W. E., 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. (cité p. 77)

COCOSCO, C. A., KOLLOKIAN, V., KWAN, R. K.-S., et EVANS, A. C. (1997). « BrainWeb: Online Interface to a 3D MRI Simulated Brain Database ». Dans *Proceedings of 3-rd International Conference on Functional Mapping of the Human Brain*, volume 5 de *NeuroImage*, Copenhagen. (cité p. 14, 15)

COLLINS, D. L., MONTAGNAT, J., ZIJDENBOS, A. P., EVANS, A. C., et ARNOLD, D. L. (2001). « Automated estimation of brain volume in Multiple Sclerosis with BICCR ». Dans INSANA, M. F. et LEAHY, R. M., éditeurs, *17th International Conference on Information Processing in Medical Imaging (IPMI'01)*, volume 2082 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 141–147, Davis, California (USA). Springer Verlag. (cité p. 48, 249)

COLLINS, D. L., ZIJDENBOS, A. P., KOLLOKIAN, V., SLED, J. G., KABANI, N. J., HOLMES, C. J., et EVANS, A. C. (1998). « Design and Construction of a Realistic Digital Brain Phantom ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(3):463–468. (cité p. 14, 15)

Coussement, A. (1986). *Le chant des protons (L'IRM sans peine ?).* Nycomed Amersham. Cet ouvrage n'est pas disponible en librairie. Vous pouvez l'obtenir soit auprès des laboratoires Nycomed, soit auprès de l'Association aIMa, Service d'Imagerie Médicale, Hôpital de l'Archet, Nice. (cité p. 269)

Covell, M. (1995). « Eigen-points: Control-point location using principle component analyses ». Dans *Proc. of AFGR'95*, pages 122 – 127. (cité p. 300)

Cruywagen, G. C., Woodward, D. E., Tracqui, P., Bartoo, G. T., Murray, J. D., et Ellsworth, C. A. (1995). « The modelling of diffusive tumours ». *Journal of Biological Systems*, 3(4):937–945. (cité p. 151)

Davatzikos, C., Vaillant, M., Resnick, S. M., Prince, J. L., Letovsky, S., et Bryan, R. N. (96). « A Computerized Approach for Morphological Analysis of the Corpus Callosum ». *Journal of Computer Assisted Tomography*, 20:88–97. Electronic version : http://ditzel.rad.jhu.edu/~hristos/html/christos_bio.html. (cité p. 49, 102, 126)

Declerck, J. (1997). « *Étude de la dynamique cardiaque par analyse d'images tridimensionnelles* ». Thèse de doctorat, Université Nice Sophia-Antipolis. (cité p. 109)

Delingette, H., Bardinet, E., Rey, D., Lemarechal, J.-D., Montagnat, J., Ourselin, S., Roche, A., Dormont, D., Yelnik, J., et Ayache, N. (2001). « YAV++: a Software Platform for Medical Image Processing and Visualization ». Dans *Workshop on Interactive Medical Image Visualization and Analysis satellite symposia of MICCAI, IMIVA'01*, Utrecht, The Netherlands. (cité p. 170)

Delmarcelle, T. (1994). « *The Visualization of Second-Order Tensor Fields* ». Thèse de doctorat, Stanford University. Electronic version: http://science.nas.nasa.gov/Pubs/TechReports/RelatedPapers/StanfordTensorFieldVis/DelmarcelleThesis/abstract.html. (cité p. 253)

Deriche, R. (1993). « Recursively implementating the Gaussian and its derivatives ». Rapport de recherche 1893, INRIA. Electronic version: http://www.inria.fr/RRRT/RR-1893.html. (cité p. 127)

Desgrez, A., Bittoun, J., et Idy-Peretti, I. (1994). *1. Bases physiques de l'IRM.* Cahiers d'IRM. MASSON, 2 edition. (cité p. 269)

Diaz-Olavarrieta, C., Cummings, J. L., Velazquez, J., et Garcia de la Cadena, C. (1999). « Neuropsychitric manifestations of multiple sclerosis ». *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 11:51–57. (cité p. 39)

Draper, N. R. et Smith, H. (1981). *Applied Regression Analysis.* Wiley, New York, 2nd edition. (cité p. 155)

Duprez, C. J. M. et Indekeu (1999). « Sequestrum-like appearence of a multiple sclerosis brain lesion on serial magnetic resonance images ». *Acta neurol. belg.*, 99:202–206. (cité p. 42, 48)

Dürst, M. J. (1988). « Additional Reference to Marching Cubes ». *Computer Graphics*, 22(2):72–73. (cité p. 71)

Encyclopædia Universalis France S. A., éditeur (2000). *Encyclopædia Universalis multimedia, version 6.* Encyclopædia Universalis. (cité p. 28, 259)

Evans, A. A., Frank, J. A., Antel, J., et Miller, D. H. (1997). « The role of MRI in clinical trials of multiple sclerosis: comparison of image processing techniques ». *Annals of neurology*, 41(1):125–132. (cité p. 42)

Fazekas, F., Barkhof, F., et Filippi, M. (1998). « Unenhanced and enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of multiple sclerosis ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 64(Suppl 1):S2–S5. (cité p. 42)

Fazekas, F., Offenbacher, H., Fuchs, S., Schmidt, R., Niederkorn, K., Horner, S., et Lechner, H. (1988). « Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis ». *Neurology*, 38(12):1822–1825. (cité p. 46)

Feinstein, A., Kartsounis, L. D., et Miller, D. H. (1992). « Clinical isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis followed up: a cognitive, psychiatric and MRI study ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55:869–876. (cité p. 39)

Feldmar, J. et Ayache, N. (1996). « Rigid, Affine and Locally Affine Registration of Free-Form Surfaces ». *International Journal of Computer Vision*, 18(2):99–119. Electronic version: http://www.inria.fr/RRRT/RR-2220.html. (cité p. 65)

Feldmar, J., Declerck, J., Malandain, G., et Ayache, N. (1997). « Extension of the ICP Algorithm to Non-Rigid Intensity-Based Registration of 3D Volumes ». *Computer Vision and Image Understanding*, 66(2):193–206. (cité p. 65)

Fernández-Vidal, S., Bardinet, E., Malandain, G., Damas, S., et de la Blanca Capilla, N. P. (2000). « Object Representation and Comparison Inferred from Its Medial Axis ». Dans *International Conference on Pattern Recognition (ICPR'00)*, volume 1, pages 712–715, Barcelona, Spain. (cité p. 63, 65)

Filippi, M. (2001a). « In-vivo tissue characterization of multiple sclerosis and other white matter diseases using magnetic resonance based techniques ». *Journal of Neurology*, 248(12):1019–1029. (cité p. 43)

Filippi, M. (2001b). « Non-conventional MR techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis ». *Neurol Sci*, 22(2):195–200. (cité p. 43)

Filippi, M. et Grossman, R. I. (2002). « MRI techniques to monitor MS evolution. The present and the future ». *Neurology*, 58:1147–1153. (cité p. 42)

Frackowiak, R. S. J., Friston, K. J., Frith, C. D., Dolan, R. J., et Mazziotta, J. C. (1997). *Human Brain Function*. Academic Press. (cité p. 155, 156, 157, 158, 159)

Friedman, A. et Reitich, F. (1999). « Analysis of a mathematical model for the growth of tumors ». *Journal of Mathematical Biology*, 38:262–284. (cité p. 151)

Gee, J. C., Reivich, M., et Bajcsy, R. (1993). « Elasticity Deforming 3D Atlas to Match Anatomical Brain Images ». *Journal of Computer Assisted Tomography*, 17(2):225–236. (cité p. 64, 65)

Gelder, J. et van Wilhelms, A. (1994). « Topological considerations in isosurface generation ». *ACM Transactions on Graphics*, 13(4):337–375. (cité p. 71)

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. (cité p. 77)

Gerig, G., Welti, D., Guttmann, C., Colchester, A. C. F., et Székely, G. (1998). « Exploring the Discrimination Power of the Time Domain for Segmentation and Characterization of Lesions in Serial MR Data ». Dans Wells, W. M., Colchester, A. C. F., et Delp, S., éditeurs, *the First International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, MICCAI'98*, volume 1496 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 469–480, Boston, USA. (cité p. 50)

Gerig, G., Welti, D., Guttmann, C. R. G., Colchester, A. C. F., et Székely, G. (2000). « Exploring the discrimination power of the time domain for segmentation and characterization of active lesions in serial MR data ». *Medical Image Analysis*, 4(1):31–42. (cité p. 50, 58, 141, 142, 143, 151, 231, 299, 304)

Gibson, D. et Gaydecki, P. A. (1996). « The application of local grey level histograms to organelle classification in histological images ». *Comput. Biol. Med.*, 26(4):329–337. (cité p. 81)

GIRAUDON, G. et DERICHE, R. (1991). « On corner and vertex detection ». Dans *IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR'91)*, Hawaii (USA). (cité p. 72)

GONÜL, E., IZCI, Y., SAFALI, M., BAYSEFER, A., et SEBER, N. (2001). « Multiple sclerosis with mass effect: case report ». *Minimimal Invasive Neurosurgery*, 44(2):117–120. (cité p. 107)

GONZALEZ BALLESTER, M. A., ZISSERMAN, A., et BRADY, M. (2000). « Segmentation and measurement of brain structures in MRI including confidence bounds ». *Medical Image Analysis*, 4(3):189–200. (cité p. 18, 76, 170)

GOOD, P. (1993). *Permutation Tests. A Practical Guide to Resampling Methods for Testing Hypotheses.* Springer. (cité p. 163)

GOURDON, A. (1995). « *Applications de la Géométrie Différentielle à l'Imagerie Médicale Multidimensionelle* ». Thèse de doctorat, Université Paris XI-Orsay. (cité p. 71)

GRANGER, S., PENNEC, X., et ROCHE, A. (2001). « Rigid Point-Surface Registration Using an EM Variant of ICP for Computer Guided Oral Implantology ». Dans NIESSEN, W. J. et VIERGEVER, M. A., éditeurs, *Fourth International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI'01)*, volume 2208 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 752–761, Utrecht, The Netherlands. (cité p. 64, 65)

GRIMAUD, J., ZHU, Y. M., et ROMBAUT, M. (2002). « Les techniques d'analyse quantitative des IRM cérébrales : application à la sclérose en plaques ». *Rev Neurol (Paris)*, 158(3):381–389. (cité p. 48)

GUÉZIEC, A. et AYACHE, N. (1994). « Smoothing and Matching of 3D-Space Curves ». *International Journal of Computer Vision*, 12(1):79–104. (cité p. 63, 65, 71)

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):58–69. (cité p. 65, 136)

GUTTMANN, C. R. G., AHN, S. S., HSU, L., KIKINIS, R., et JOLESZ, F. A. (1995). « The Evolution of Multiple Sclerosis Lesions on Serial MR ». *American Journal of NeuroRadiology*, 16:1481–1491. (cité p. 42, 48)

GUTTMANN, C. R. G., AHN, S. S., HSU, L., KIKINIS, R., et JOLESZ, F. A. (1999). « Quantitative Follow-up of Patients With Multiple Sclerosis Using MRI: Reproducibility. ». *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 9:509–518. (cité p. 42, 48)

HAJNAL, J. V., SAEED, N., OATRIDGE, A., WILLIAMS, E. J., YOUNG, I. R., et BYDDER, G. (1995a). « Detection of Subtle Brain Changes Using Subvoxel Registration and Substraction of Serial MR Images ». *Journal of Computer Assisted Tomography*, 19(5):677–691. (cité p. 67)

HAJNAL, J. V., SAEED, N., SOAR, E. J., OATRIDGE, A., YOUNG, I. R., et BYDDER, G. M. (1995b). « A Registration and Interpolation Procedure for Subvoxel Matching of Serially Acquired MR Images ». *Journal of Computer Assisted Tomography*, 19(2):289–296. (cité p. 67)

HAKIM, E. A., BAKHEIT, A. M. O., BRYANT, T. N., ROBERTS, M. W. H., MCINTOSH-MICHAELIS, S. A., SPACKMANS, A. J., MARTINS, J. P., et MCLELLAN, D. L. (2000). « The social impact of multiple sclerosis-A study of 305 patients and their relatives ». *Disability and Rehabilitation*, 22:288–293. (cité p. 39)

HALIOUA, B. (2001). *Histoire de la médecine.* Masson, Paris. Préfacier : Fabiani, J-N. (cité p. 259)

HAQUE, H., HASSANIEN, A.-E., et NAKAJIMA, M. (2000). « Generation of Missing Medical Slices Using Morphing Technology ». *IEICE Trans. Inf. Syst.*, E83(7). (cité p. 300)

HE, T., WANG, S., et KAUFMAN, A. (1994). « Wavelet-Based Volume Morphing ». Dans *Proc. of Visualization'94*, pages 85–92, Washington, USA. (cité p. 300)

HEALY, M. J. R. (1986). *Matrices for Statistics.* Abrégés. Oxford University Press, Oxford. (cité p. 155)

HELLIER, P. et BARILLOT, C. (2001). « Cooperation between Local and Global Approaches to Register Brain Images ». Dans INSANA, M. F. et LEAHY, R. M., éditeurs, *17th International Conference on Information Processing in Medical Imaging (IPMI'01)*, volume 2082 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 315–328, Davis, California (USA). Springer Verlag. (cité p. 65)

HELLIER, P., BARILLOT, C., COROUGE, I., GIBAUD, B., LE GOUALHER, G., COLLINS, L., EVANS, A., MALANDAIN, G., et AYACHE, N. (2001). « Retrospective Evaluation of Inter-subject Brain Registration ». Dans NIESSEN, W. J. et VIERGEVER, M. A., éditeurs, *Fourth International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI'01)*, volume 2208 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 258–265, Utrecht, The Netherlands. Springer. (cité p. 65, 107)

HESSELINK, L., LAVIN, Y., et LEVY, Y. (1997). « The Topology of Symmetric, Second-Order 3-D Tensor Fields ». *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics.* Electronic version: http://www-leland.stanford.edu/~yingmei/. (cité p. 133, 253)

HILDEBOLT, C. F., WALKUP, R. K., CONOVER, G. L., YOKOYAMA-CROTHERS, N., BARTLETT, T. Q., VANNIER, M. W., SHROUT, M. K., et CAMP, J. J. (1996). « Histogram-matching and histogram-flattening contrast correction methods: a comparison ». *Dentomaxillofac. Radiol.*, 25(1):42–47. (cité p. 81)

HORN, B. K. P. et SCHUNK, B. G. (1981). « Determining Optical Flow ». *Artificial Intelligence*, 17:181–203. (cité p. 107, 108)

HUGHES, J. F. (1992). « Scheduled Fourier volume morphing ». *Computer Graphics*, 26(2):43–46. (cité p. 300)

JAIN, A. K. (1989). *Fundamentals of digital image processing.* Englewood Cliffs: Prentice Hall. (cité p. 67)

JANCULJAK, D., MUBRIN, Z., BRZOVIC, Z., BRINAR, V., BARAC, B., PALIC, J., et SPILICH, G. (1999). « Changes in short-term memory processes in patients with multiple sclerosis ». *European Journal of Neurology*, 6:663–668. (cité p. 39)

JEZZARD, P. et BALABAN, R. S. (1995). « Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations ». *Magnetic Resonance Medicine*, 34(1):65–73. (cité p. 14)

JEZZARD, P. et CLARE, S. (1999). « Sources of distortion in functional MRI data ». *Human Brain Mapping*, 8(2-3):80–85. (cité p. 14)

JOHNSON, H. J. et CHRISTENSEN, G. E. (2001). « Landmark and Intensity-Based, Consistent Thin-Plate Spline Image Registration ». Dans INSANA, M. F. et LEAHY, R. M., éditeurs, *17th International Conference on Information Processing in Medical Imaging (IPMI'01)*, volume 2082 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 329–343, Davis, California (USA). Springer Verlag. (cité p. 64, 65, 138)

JOHNSTON, B., ATKINS, M. S., MACKIEWICH, B., et ANDERSON, M. (1996). « Segmentation of Multiple Sclerosis Lesions in Intensity Corrected Multispectral MRI ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 15(2):154–169. (cité p. 48)

KALVIN, A. D. (1992). « A Survey of Algorithms for Constructing Surfaces from 3D Volume Data ». Rapport de recherche RC 17600, IBM Research Division. (cité p. 70)

KAMBER, M., SHINGHAL, R., COLLINS, L., FRANCIS, G. S., et EVANS, A. C. (1995). « Model-Based 3-D Segmentation of Multiple Sclerosis Lesions in Magnetic Resonance Brain Images ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 14(3):442–453. (cité p. 48)

KAWATA, Y., NIKI, N., OHMATSU, H., KUSUMOTO, M., KAKINUMA, R., MORI, K., NISHIYAMA, H., EGUCHI, K., KANEKO, M., et MORIYAMA, N. (2001). « Analysis of Pulmonary Nodule Evolutions Using a Sequence of Three-Dimensional Thoracic CT Images ». Dans NIESSEN, W. J. et VIERGEVER, M. A., éditeurs, *Fourth International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI'01)*, volume 2208 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 103–110, Utrecht, The Netherlands. Springer. (cité p. 250)

KITCHEN, L. et AZRIEL, R. (1982). « Gray-level corner detection ». *Pattern Recognition Letters*, 1:95–102. (cité p. 72)

KOPP, M. et PURGATHOFER, W. (1997). « Multi-Resolution Image Morphing ». Rapport de recherche TR186-2-97-20, Tech. U. of Vienna. (cité p. 300)

KOSTER, A. (1995). « *Linking Models for Multiscale Image Segmentation* ». Thèse de doctorat, University of Utrecht. (cité p. 79)

KRISHNAN, K. et ATKINS, M. S. (1998). « Segmentation of Multiple Sclerosis in MRI-An Image Analysis Approach ». Dans *Proceedings of the SPIE-Medical Imaging*, volume 3338, pages 1106–1116. (cité p. 48)

KRISSIAN, K. (2000). « *Traitement multi-échelle : Applications à l'imagerie médicale et à la détection tridimensionnelle de vaisseaux* ». Thèse de doctorat, Université de Nice Sophia-Antipolis. Version électronique : http://www.inria.fr/rrrt/tu-0616.html. (cité p. 77)

KURTZKE, J. F. (1970). « Neurologic impairment in multiple sclerosis and the disability status scale ». *Acta Neurol Scand*, 46(4):493–512. (cité p. 37)

KURTZKE, J. F. (1983). « Rating neurologic impairment in Multiple Sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS) ». *Neurology*, 33:1444–1452. (cité p. 37, 38)

KWAN, R. K.-S., EVANS, A. C., et B., P. G. (1999). « MRI simulation-based evaluation of image-processing and classification methods ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(11):1085–97. (cité p. 14, 15)

KWAN, R. K.-S., EVANS, A. C., et PIKE, G. B. (1996). « An Extensible MRI Simulator for Post-Processing Evaluation ». Dans HÖHNE, K. H., , et KIKINIS, R., éditeurs, *4th International Conference on Visualisation in Biomedical Computing (VBC'96)*, volume 1131 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 135–140, Hamburg, Germany. (cité p. 14, 15)

KYRIACOU, S. K., DAVATZIKOS, C., ZINREICH, S. J., et BRYAN, R. N. (1999). « Nonlinear Elastic Registration of Brain Images with Tumor Pathology Using a Biomechanical Model ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(7):580–592. Electronic version: http://beast.cbmv.jhu.edu/~kyriacou/. (cité p. 126)

LAMBERTI, C., SARTI, A., et BERTUCCI, F. (1997). « Topology of Optical Flow in 3D Echocardiography ». *Computers in Cardiology*, 24:227–230. (cité p. 253)

LANDRO, N. I., SLETVOLD, H., et CELIUS, E. G. (2000). « Memory loss functioning and emotional changes in early phase multiple sclerosis ». *Arch clin neuropsychol*, 15:37–46. (cité p. 39)

LASSMANN, H. (1999). « The pathology of multiple sclerosis and its evolution ». *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B - Biological Sciences*, 354(1390):1635–1640. (cité p. 34)

LAVIN, Y., BASTRA, R., HESSELINK, L., et LEVY, Y. (1997a). « The Topology of Symmetric Tensor Fields ». Dans *13th AIAA Computational Fluid Dynamics Conference*. Electronic version: http://www-leland.stanford.edu/~yingmei/. (cité p. 133)

LAVIN, Y., BATRA, R., et HESSELINK, L. (1998). « Vector Field Comparison using Earth Mover's Distance ». Dans *SIGGRAPH'98. Conference abstracts and applications*, page 259, Orlando, Florida, USA. (cité p. 133, 253)

LAVIN, Y., LEVY, Y., et HESSELINK, L. (1997b). « Singularities in Nonuniform Tensor Fields ». Dans *IEEE*

Visualization'97 Conference Proc. Electronic version: http://www-leland.stanford.edu/~yingmei/. (cité p. 253)

LAZARUS, F. et VERROUST, A. (1998). « Three-dimensional metamorphosis: A survey ». *The Visual Computer*, 14:373 – 389. (cité p. 300)

LE BIHAN, D. (1985). *Imagerie par résonance magnétique. Bases physiques.* Collection d'imagerie médicale radiologique, ultrasonore, magnétique. Masson, Paris, 2ème edition. (cité p. 269)

LEBRUN, C. (2001a). « Indications thérapeutiques à visée symptomatique des troubles cognitifs et psychopathologiques dans la sclérose en plaques ». *Rev Neurol (Paris)*, 157(8-9):1085–1090. (cité p. 37, 39)

LEBRUN, C. (2001b). « Les essais cliniques des interférons bêta et l'IRM dans la sclérose en plaques ». *Rev Neurol (Paris)*, 157(8-9):761–767. (cité p. 39, 42)

LEBRUN, C. (2001c). « Traitements immunomodulateurs dans la sclérose en plaques ». *Médecine Thérapeutique (mt)*, 7(numéro spécial 1):82–87. (cité p. 39)

LEBRUN-FRÉNAY, C., REY, D., MALANDAIN, G., CHANALET, S., AYACHE, N., et CHATEL, M. (2000). « Detection and Quantification of MS lesions MRI variations by mathematical differential operators. ». Dans *16th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*, volume 156 de *Revue Neurologique (Supplement)*, Toulouse, France. Supplement 3. (cité p. 227, 250)

LEE, S. U., CHUNG, S. Y., et PARK, R. H. (1990). « A Comparative Performance study of Several Global Thresholding Techniques for Segmentation ». *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*, 52:171–190. (cité p. 131)

LEE, S.-Y., CHWA, K.-Y., SHIN, S.-Y., et WOLBERG, G. (1995). « Image metamorphosis using snakes and free-form deformations ». Dans *Proc. of SIGGRAPH'95*, pages 439 – 448. (cité p. 300)

LEHMAN, E. L. (1986). *Testing Statistical Hypotheses.* John Wiley and Sons, New York. (cité p. 163)

LEMIEUX, L. (1997). « The Segmentation and Estimation of Noise in Difference Images of Co-registered MRI Scan Pairs ». Dans *Medical Image Understanding and Analysis (MIUA'97), Oxford, UK*, Oxford, UK. Electronic version : http://www.robots.ox.ac.uk/~mvl/frame_proceedings.html#Registration. (cité p. 49, 67, 102)

LEMIEUX, L., WIESMANN, U. C., MORAN, N. F., FISH, D. R., et SHORVON, S. D. (1998). « The detection and significance of subtle changes in mixed-signal brain lesions by serial MRI scan matching and spatial normalization ». *Medical Image Analysis*, 2(3):227–242. (cité p. 49, 67, 102)

LIANG, Z., MCFALL, J. R., et HARRINGTON, D. P. (1994). « Parameter estimation and tissue segmentation from multispectral MR images ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 13:441–449. (cité p. 77)

LORENSEN, W. E. et CLINE, H. E. (1987). « Marching Cubes: A High Resolution 3D Surface Reconstruction Algorithm ». *Computer Graphics*, 21(4). (cité p. 71)

LYON-CAEN, O. et CLANET, M. (1998). *La sclérose en plaques.* John Libbey. (cité p. 28, 29)

MAINTZ, J. B. A. et VIERGEVER, M. A. (1998). « A survey of medical image registration ». *Medical Image Analysis*, 2(1):1–36. (cité p. 59)

MALANDAIN, G. et ROCCHISANI, J. M. (1993). « Matching of 3D medical images with a potential based method ». Rapport de recherche 1890, INRIA. Electronic version: http://www.inria.fr/RRRT/RR-1890.html. (cité p. 63, 64, 65)

MANGIN, J. F., FROUIN, V., BLOCH, I., RÉGIS, J., et LÓPEZ-KRAHE, J. (1995). « From 3D magnetic resonance images to structural representations of the cortex topography using topology preserving deformations ». *miv*, 5(4):297–318. (cité p. 63, 65)

MAURIZOT, M. (1997). « *Analyse du mouvement fluide 2D dans des séquences d'images numériques : localisation, caractérisation et suivi des points singuliers* ». Thèse de doctorat, Université de Rennes. Electronic version : http://www.irisa..fr/vista/Publis/Publis.html. (cité p. 128)

MAURIZOT, M., BOUTHEMY, P., et DELYON, B. (1998). « 2D Fluid Motion Analysis from a Single Image: Application to Experimental Visualisations of Fluid Flow ». Rapport de recherche 1155, IRISA. Electronic version: http://www.irisa.fr/EXTERNE/bibli/pi/1155/1155.html. (cité p. 128)

MCDONALD, W. I., COMPSTON, A., EDAN, G., GOODKIN, D., HARTUNG, H. P., LUBLIN, F. D., F., M. H., PATY, D. W., POLMAN, C. H., REINGOLD, S. C., SANDBERG-WOLLHEIM, M., SIBLEY, W., THOMPSON, A., van den NOORT, S., WEINSHENKER, B. Y., et WOLINSKY, J. S. (2001). « Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. ». *Ann Neurol*, 50(1):121–127. (cité p. 46, 242)

MCFARLAND, H. F., BARKHOF, F., ANTEL, J., et MILLER, D. (2002). « The role of MRI as a surrogate outcome measure in multiple sclerosis ». *Multiple Sclerosis*, 8:40–51. (cité p. 42)

MEIJERING, E. H. W., NIESSEN, W. J., et VIERGEVER, M. A. (2001). « Quantitative Evaluation of Convolution-Based Methods for Medical Image Interpolation ». *Medical Image Analysis*, 5(2):111 – 126. (cité p. 303)

MIGA, M. I., PAULSEN, K. D., KENNEDY, F. E., HOOPES, P. J., HARTOV, A., et ROBERTS, D. W. (1997). « A 3D Brain Deformation Model Experiencing Comparable Surgical Loads ». Dans *Proceedings of the 19th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pages 773–776, Chicago, IL. Electronic version: http://www-nml.dartmouth.edu/~miga/EMBShtml/embs.html. (cité p. 126)

MIGA, M. I., PAULSEN, K. D., KENNEDY, F. E., HOOPES, P. J., HARTOV, A., et ROBERTS, D. W. (1998a). « Initial In-Vivo Analysis of 3D Heterogeneous Brain Computations for Model-Updated Image-Guided Neurosurgery ». Dans WELLS, W. M., COLCHESTER, A. C. F., et DELP, S., éditeurs, *the First International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, MICCAI'98*, volume 1496 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 743–752, Boston, USA. (cité p. 126)

MIGA, M. I., PAULSEN, K. D., KENNEDY, F. E., HOOPES, P. J., HARTOV, A., et ROBERTS, D. W. (1998b). « Quantification of 3D Brain Deformation Model Experiencing a Temporal Mass Expansion ». Dans *Proceedings of the 24th IEEE Northeast Bioengineering Conference*, pages 68–71, Hershey, PA. Electronic version: http://www-nml.dartmouth.edu/~miga/NEAST24html/neast24.html. (cité p. 126)

MILLER, K. et CHINZEI, K. (1997). « Constitutive Modeling of Brain Tissue; Experiment and Theory ». *J. Biomechanics*, 30(11/12):1115–1121. (cité p. 126)

MOLYNEUX, P. D., WANG, L., LAI, M., BARKER, G. J., TOFTS, P. S., MOSELEY, I. F., et H., M. D. (1998). « Quantitative techniques for lesion load measurement in multiple sclerosis: an assessment of the global threshold technique after non uniformity and histogram matching correction ». *European Journal of Neurology*, 5(1):55–60. (cité p. 81)

MONGA, O. et DERICHE, R. (1988). « 3D edge detection using recursive filtering: application to scanner images ». Rapport de recherche 930, INRIA. (cité p. 127)

MONGA, O., DERICHE, R., MALANDAIN, G., et COCQUEREZ, J.-P. (1989). « Recursive filtering and edge closing: two primary tools for 3D edge detection ». Rapport de recherche 1103, INRIA. (cité p. 127)

MONTAGNAT, J. et DELINGETTE, H. (1998). « Globally constrained deformable models for 3D object reconstruction ». *Signal Processing*, 71(2):173–186. (cité p. 63, 65, 109, 197)

MONTAGNAT, J., SERMESANT, M., DELINGETTE, H., MALANDAIN, G., et AYACHE, N. (2002). « Anisotropic Filtering for Model Based Segmentation of 4D Cylindrical Echocardiographic Images ». *Pattern Recognition Letters*. accepted for publication. (cité p. 77, 78)

MOULD, R. F. (1989). *Introductory Medical Statistics*. Institute of Physics Publishing, London, 2nd edition. (cité p. 155)

MÜLLER, H. et STARK, M. (1993). « Adaptative generation of surfaces in volume data ». *The Visual Computer*, 9:182–199. (cité p. 71)

NARAYANA, P. A., BREY, W. W., KULKARNI, M. V., et SIEVENPIPER, C. L. (1988). « Compensation for surface coil sensitivity variation in magnetic resonance imaging ». *Magnetic Resonance Imaging*, 6(3):271–274. (cité p. 14, 78)

NEWCOMBE, J., HAWKINS, C. P., HENDERSON, H. L., PATEL, H. A., WOODROOFE, M. N., HAYES, G. M., CUZNER, M. L., MACMANUS, D., DU BOULAY, E. P. G. H., et MCDONALD, W. I. (1991). « Histopathology of multiple sclerosis lesions detected by magnetic resonance imaging in unfixed postmortem central nervous system tissue ». *Brain*, 114:1013–1023. (cité p. 42)

NOBLE, A. J. (1988). « Finding corners ». *Image Vision Computing*, 6:121–128. (cité p. 72)

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. (cité p. 76)

NYÙL, L. G. et UDUPA, J. K. (1999). « New Variants of a Method of MRI Scale Normalization ». Dans KUBA, A., SÁMAL, M., et TODD-POKROPEK, A., éditeurs, *16th International Conference on Information Processing in Medical Imaging (IPMI'99)*, volume 1613 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 154–167, Visegrád, Hungary. Springer. (cité p. 81)

O'RIORDAN, J. L., GAWNE CAIN, M., COLES, A., WANG, L., COMPSTON, D. A. S., TOFTS, P., et MILLER, D. H. (1998). « T1 hypointense lesion in secondary progressive multiple sclerosis: a comparison of pre versus post contrast loads ans of manual versus semi automated threshold techniques for lesion segmentation ». *Multiple Sclerosis*, 4:408–412. (cité p. 42, 48)

OURSELIN, S. (2002). « *Recalage d'images médicales par appariement de régions - Application à la construction d'atlas histologiques 3D* ». Thèse de doctorat, Université de Nice Sophia-Antipolis. ftp://ftp-sop.inria.fr/epidaure/Publications/Ourselin/These-ourselin.pdf. (cité p. 68, 69, 73)

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. M., et JARAMAZ, B., éditeurs, *Third International Conference on Medical Image Computing And Computer-Assisted Intervention (MICCAI'00)*, volume 1935 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 557–566, Pittsburgh, Pennsylvania (USA). Springer Verlag. (cité p. 65, 73)

PACHAI, C., ZHU, Y. M., GRIMAUD, J., HERMIER, M., DROMIGNY-BADIN, A., BOUDRAA, A., GIMENEZ, G., CONFAVREUX, C., et FROMENT, J. C. (1998). « A pyramidal approach for automatic segmentation of multiple sclerosis lesions in brain MRI ». *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 22(5):399–408. (cité p. 48)

PARKER, D. L. et GULLBERG, G. T. (1990). « Signal-to-noise efficiency in magnetic resonance imaging ». *Medical Physics*, 17(2):250–257. (cité p. 15)

PATY, D. W. (1999). « MR Techniques Useful in Multiple Sclerosis ». *Cuadernos de Esclerosis Múltiple (Fundación Española de Esclerosis Múltiple, FEDEM)*, no. 5. http://www.fedem.org/revista/n5/tecnicasing.html. (cité p. 34, 42)

PATY, D. W., OGER, J. J., KASTRUKOFF, L. F., HASHIMOTO, S. A., HOOGE, J. P., EISEN, A. A., EISEN, K. A., PURVES, S. J., LOW, M. D., et BRANDEJS, V. (1988). « MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT ». *Neurology*, 38(2):180–185. (cité p. 46)

Pelizzari, C., Chen, G., Spelbring, D., Weichselbaum, R., et Chen, C. (1989). « Accurate three-dimensional registration of CT,PET and/or MR images of the brain ». *Journal of Computer Assisted Tomography*, 13(20). (cité p. 63, 65)

Pennec, X. (1996). « *L'incertitude dans les problèmes de reconnaissance et de recalage: application en imagerie médicale et biologie moléculaire* ». Thèse de doctorat, Ecole Polytechnique. (cité p. 128)

Pennec, X., Cachier, P., et Ayache, N. (1999). « Understanding the "Demon's Algorithm":3D Non-Rigid Registration by Gradient Descent ». Dans *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). (cité p. 109)

Pennec, X., Cachier, P., et Ayache, N. (2001). « Tracking Brain Deformations in Time-Sequences of 3D US Images ». Dans Insana, M. F. et Leahy, R. M., éditeurs, *17th International Conference on Information Processing in Medical Imaging (IPMI'01)*, volume 2082 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 438–445. Springer. (cité p. 108)

Pennec, X. et Thirion, J.-P. (1997). « A Framework for Uncertainty and Validation of 3D Registration Methods based on Points and Frames ». *International Journal of Computer Vision*, 25(3):203–229. Electronic version: http://www.inria.fr/epidaure/personnel/pennec/Publications.html. (cité p. 73)

Philippou, P. A. et Strickland, R. N. (1997). « Vector Field Analysis and Synthesis Using Three-Dimensional Phase Portraits ». *Graphical Models And Image Processing*, 59(6):446–462. (cité p. 133, 253)

Pine, D. S., Douglas, C. J., Charles, E., Davies, M., et Kahn, D. (1995). « Patients with multiple sclerosis presenting to psychiatric hospitals ». *The Journal of Clinical Psychiatry*, 56(7):297–308. (cité p. 39)

Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L., McDonald, W. I., Davis, F. A., Ebers, G. C., Johnson, K. P., Sibley, W. A., Silberberg, D. H., et Tourtellotte, W. W. (1983). « New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols ». *Ann Neurol*, 13(3):227–231. (cité p. 46)

Press, W. H., Teukolsky, S. A., Vetterling, W. T., et Flannery, B. P. (1997). *Numerical Recipes. The Art of Scientific Computing.* Cambridge University Press, 2nd edition. (cité p. 156)

Prima, S. (2001). « *Etude de la symétrie bilatérale en imagerie cérébrale volumique* ». Thèse de doctorat, Université de Paris XI. (cité p. 76, 78, 80, 129, 154, 238, 251)

Prima, S., Ayache, N., Janke, A., Francis, S. J., Arnold, D. L., et Collins, L. (2002). « Statistical Analysis of Longitudinal MRI Data: Applications for Detection of Disease Activity in MS ». Dans Dohi, T. et Kikinis, R., éditeurs, *Fifth International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI'02)*, volume 2488 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 363–371, Tokyo, Japan. Springer. (cité p. 50)

Prisms (2001). « PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-β-1a in relapsing MS ». *Neurology*, 56:1628–1636. The PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon-β-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group; and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. (cité p. 42)

Rabe-Hesketh, S., Bullmore, E. T., et Brammer, M. J. (1997). « Analysis of Functional Magnetic Resonance Images ». *Statistical Methods in Medical Research*, 6:215–237. (cité p. 162)

RAMIS, E. AND DESCHAMPS, C. AND ODOUX, J. (1981). *Cours de mathématiques spéciales : topologie et éléments d'analyse*, volume 3. Masson. (cité p. 71)

RANGARAJAN, A., CHUI, H., et BOOKSTEIN, F. L. (1997). « The Softassign Procrustes Matching Algorithm ». Dans *15th International Conference on Information Processing in Medical Imaging (IPMI'97)*, volume 3 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 29–42. Springer Verlag. (cité p. 64)

RANGARAJAN, A., CHUI, H., et DUNCAN, J. S. (1999). « Rigid Point Feature Registration Using Mutual Information ». *Medical Image Analysis*, 3(4):425–440. (cité p. 64)

RAO, S. M., LEO, G. J., BERNARDIN, L., et UNVERZAGT, F. (1991a). « Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction ». *Neurology*, 41(5):685–691. (cité p. 39)

RAO, S. M., LEO, G. J., BERNARDIN, L., et UNVERZAGT, F. (1991b). « Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functionning ». *Neurology*, 41(5):692–696. (cité p. 37)

RAYA, S. P. et UDUPA, J. K. (1990). « Shape-based interpolation of multidimensional objects ». *IEEE Trans. on Medical Imaging*, 9(1):32 – 43. (cité p. 300)

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. (cité p. 123, 138)

REY, D., LEBRUN-FRÉNAY, C., MALANDAIN, G., CHANALET, S., AYACHE, N., et CHATEL, M. (2000). « A New Method to Detect and Quantify Evolving MS Lesions by Mathematical Operators. ». Dans *American Academy of Neurology, 52nd Annual Meeting*, volume 54 de *Neurology (Supplement)*, page 123, San Diego, USA (Californy). Numéro 7, Supplément 3. (cité p. 227, 250)

REY, D., STOECKEL, J., MALANDAIN, G., et AYACHE, N. (2001a). « A Spatio-temporal Model-based Statistical Approach to Detect Evolving Multiple Sclerosis Lesions ». Dans *IEEE Workshop on Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis, MMBIA'01*, pages 105–112, Kauia, Hawai, USA. (cité p. 58, 145)

REY, D., STOECKEL, J., MALANDAIN, G., et AYACHE, N. (2001b). « Dispositif et méthode de traitement d'image pour détection de lésions évolutives ». Brevet fran cais déposé sous le numéro 01 13192. (cité p. 145)

REY, D., STOECKEL, J., MALANDAIN, G., et AYACHE, N. (2001c). « Dispositif et méthode de traitement d'image pour détection de lésions évolutives ». Brevet fran cais déposé sous le numéro 01 15780. Ajout de la méthode à temps continu au brevet 01 13192. (cité p. 145)

REY, D., STOECKEL, J., MALANDAIN, G., et AYACHE, N. (2001d). « Using SPM to Detect Evolving MS Lesions. ». Dans NIESSEN, W. et VIERGEVER, M., éditeurs, *Fourth International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI'01)*, volume 2208 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 1232–1234, Utrecht, The Netherlands. (cité p. 145)

REY, D., SUBSOL, G., DELINGETTE, H., et AYACHE, N. (1998). « Automatic detection and segmentation of evolving processes in 3D medical images: application to multiple sclerosis ». Rapport de recherche 3559, INRIA. Electronic version: http://www.inria.fr/RRRT/RR-3559.html. (cité p. 137, 174, 182, 190)

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 KUBA, A., SÁMAL, M., et TODD-POKROPEK, A., éditeurs, *16th International Conference on Information Processing in Medical Imaging (IPMI'99)*, volume 1613 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 154–167, Visegrád, Hungary. Springer. Electronic version: http://link.springer.de/link/service/series/0558/bibs/1613/16130154.htm. (cité p. 136, 137, 138, 174, 182, 190)

Rey, D., Subsol, G., Delingette, H., et Ayache, N. (2002). « Automatic Detection and Segmentation of Evolving Processes in 3D Medical Images: Application to Multiple Sclerosis. ». *Medical Image Analysis*, 6(2):163–179. (cité p. 58, 136, 137, 138, 174, 182, 190)

Roche, A. (2001). « *Recalage d'images médicales par inférence statistique* ». Thèse de doctorat, Université de nice Sophia-Antipolis. (cité p. 64, 65, 68, 69, 82, 136)

Röll, S., Haase, A., et von Kielin, M. (1995). « Fast generation of leakproof surfaces from well-defined objects by a modified marching cubes algorithm ». *Computer Graphics Forum*, 14(2):127–138. (cité p. 71)

Ruprecht, D. et Müller, H. (1995). « Image warping with scattered data interpolation ». *IEEE Comp. Graphics and Applications*, 15(2):37 – 43. (cité p. 300)

Sabouraud, O. et Edan, G. (1998). « Sclérose en plaques ». http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/neuro/SEP.htm. Service de neurologie, CHU de Rennes, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex. (cité p. 28)

Sahoo, P. K., Soltani, S., Wong, A. K. C., et Chen, Y. C. (1988). « A survey of thresholding techniques ». *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*, 41:233–260. (cité p. 131)

Sailer, M., Losseff, N. A., Wang, L., Gawne-Cain, M. L., Thompson, A. J., et Miller, D. H. (2001). « T1 lesion load and cerebral atrophy as a marker for clinical progression in patients with multiple sclerosis. A prospective 18 months follow-up study ». *Eur J Neurol*, 8(1):37–42. (cité p. 43, 249)

Sander, P. T. et Zucker, S. W. (1992). « Singularities of Principal Direction Fields from 3D Images ». *IEEE Transaction on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 14(3):309–317. (cité p. 253)

Santago, P. et Gage, H. P. (1995). « Statistical Models of Partial Volume Effect ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 4(11):1531–1540. (cité p. 76)

Schroeter, P., Vesin, J. M., 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. (cité p. 77)

Schultz, W. W., van Andel, P., Sabelis, I., et Mooyaart, E. (1999). « Magnetic resonance imaging of male and female genitals during coitus and female sexual arousal ». *British Medical Journal*, 319:18–25. (cité p. 11)

Shafer, G. (1976). *A Mathematical Theory of Evidence*. Princeton, NJ: Princeton University Press. (cité p. 142)

Sheskin, D. J. (1997). *Handbook of Parametric and Non-parametric Statistical Procedures*. CRC Press. (cité p. 157)

Sijbers, J., den Dekker, A. J., Scheunders, P., , et Van Dyck, D. (1998). « Maximum Likelihood estimation of Rician distribution parameters ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(3):357–361. (cité p. 15, 76, 154)

Sled, J. G. et Pike, B. (1998). « Standing-Wave and RF Penetration Artifacts Caused by Elliptic Geometry: An Electrodynamic Analysis of MRI. ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(4):653–662. (cité p. 14, 78)

Sled, J. G. et Zijdenbos, A. P. (1998). « A Nonparametric Method for Automatic Correction of Intensity Nonuniformity in MRI Data ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(1):87–97. (cité p. 76)

Soler, L. (1999). « *Une nouvelle méthode de segmentation des structures anatomiques et pathologiques: application aux angioscanners 3D du foie pour la planification chirurchicale* ». Thèse de doctorat, Université d'Orsay. (cité p. 58)

SOURNIA, J.-C. (1991). *Histoire de la médecine et des médecins*. Larousse, Paris. (cité p. 259)

SOURNIA, J.-C. (1995). *Histoire du diagnostic en médecine*. Édition de la santé, Paris. (cité p. 259)

STEVENSON, V. L., PARKER, G. J. M., BARKER, G. J., BIRNIE, K., TOFTS, P. S., MILLER, D. H., et THOMPSON, A. J. (2000). « Variations in T1 and T2 relaxation times of normal appearing white matter and lesions in multiple sclerosis ». *Journal of Neurological Sciences*, 178:81–87. (cité p. 42)

STEVENSON, V. L., SMITH, S. M., MATTHEWS, P. M., MILLER, D. H., et THOMPSON, A. J. (2002). « Monitoring disease activity and progression in primary progressive multiple sclerosis using MRI: sub-voxel registration to identify lesion changes and to detect cerebral atrophy ». *Journal of Neurology*, 249(2):171–177. (cité p. 68, 249)

STOECKEL, J., POLINE, J.-B., MALANDAIN, G., AYACHE, N., et DARCOURT, J. (2001). « Smoothness and degrees of freedom restrictions when using SPM99 ». *NeuroImage*, 13(6):S259. 7th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (OHBM), HBM2001. (cité p. 159)

SUBSOL, G. (1995). « *Construction automatique d'atlas anatomiques morphométriques à partir d'images médicales tridimensionnelles* ». Thèse de doctorat, École Centrale des Arts et Manufactures. (cité p. 67, 108, 109)

SUBSOL, G. (1998). Crest Lines for Curve Based Warping. Dans TOGA, A. W., éditeur, *Brain Warping*, Chapitre 14, pages 241–262. Academic Press. (cité p. 63, 65)

TAN, I. L., van SCHIJNDEL, R. A., FAZEKAS, F., FILIPPI, M., FREITAG, P., MILLER, D. H., YOUSRY, T. A., POUWELS, P. J. W., ADÈR, H. J., et BARKHOF, F. (2002). « Image registration and subtraction to detect active T2 lesions in MS: an interobserver study ». *Journal of Neurology*, 249(6):767–773. (cité p. 68)

TAN, I. L., van SCHIJNDEL, R. A., FAZEKAS, F., FILIPPI, M., FREITAG, P., MILLER, D. H., YOUSRY, T. A., POUWELS, P. J. W., ADÈR, H. J., QUIST, M. J., et BARKHOF, F. (2001). « Improved interobserver agreement for visual detection of active T2 lesions on serial MR scans in multiple sclerosis using image registration ». *Journal of Neurology*, 248(9):789–794. (cité p. 68)

TERZOPOULOS, D. ans Fleisher, K. (1988). « Deformable Models ». *Visual Computer*, 4(6):306–331. (cité p. 109)

THIRION, J.-P. (1993a). « New Feature Points Based on Geometric Invariants for 3D Image Registration ». Rapport de recherche 1901, INRIA. (cité p. 71)

THIRION, J.-P. (1993b). « The 3D Marching Lines Algorithm and its Application to Crest Lines Extraction ». Rapport de recherche 1672, INRIA. (cité p. 71)

THIRION, J.-P. (1993c). « The Marching Lines Algorithm: New Results and Proofs ». Rapport de recherche 1881, INRIA. (cité p. 71)

THIRION, J.-P. (1995). « Fast Non-Rigid Matching of 3D Medical Images ». Rapport de recherche 2547, INRIA. Electronic version: http://www.inria.fr/RRRT/RR-2547.html. (cité p. 58, 108, 109)

THIRION, J.-P. (1996). « New Feature Points Based on Geometric Invariants for 3D Image Registration ». *International Journal of Computer Vision*, 18(2):121–137. Electronic version: http://www.inria.fr/RRRT/RR-1901.html. (cité p. 63, 65, 69, 71, 72)

THIRION, J.-P. (1998). « Image matching as a diffusion process: an analogy with Maxwell's demons ». *Medical Image Analysis*, 2(3):243–260. Electronic version: http://www.inria.fr/RRRT/RR-2547.html. (cité p. 107, 108, 109, 173, 181)

THIRION, J.-P. et CALMON, G. (1997a). « Deformation Analysis to Detect and Quantify Active Lesions in 3D Medical Image Sequences ». Rapport de recherche 3101, INRIA. Electronic version: http://www.inria.fr/RRRT/RR-3101.html. (cité p. 50, 102, 120)

THIRION, J.-P. et CALMON, G. (1997b). « Measuring Lesion Growth from 3D Medical Images ». Dans *IEEE Nonrigid and Articulated Motion Workshop (NAM'97)*, Puerto Rico. Electronic version: http://www.inria.fr/RRRT/RR-3101.html. (cité p. 50, 102, 120)

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):429–441. (cité p. 50, 102, 120, 173)

THIRION, J.-P., SUBSOL, G., et DEAN, D. (1996). « Cross Validation of Three Inter-Patients Matching Methods ». Dans HÖHNE, K. H. et KIKINIS, R., éditeurs, *Visualization in Biomedical Computing*, volume 1131 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 327–336, Hamburg (Germany). Springer. (cité p. 73)

TOURBAH, A. (2001). « Intérêt du suivi des patients atteints de la sclérose en plaques ». *Rev Neurol (Paris)*, 157(8-9):1124–1127. (cité p. 42)

TOURBAH, A. et BERRY, I. (2000). « Contribution des techniques de résonance magnétiques à la SEP ». *Pathol Biol*, 48:151–161. (cité p. 42)

TOURBAH, A. et LYON-CAEN, O. (2001). « IRM et SEP : intérêt dans le diagnostic et la connaissance de l'histoire naturelle ». *Rev Neurol (Paris)*, 157(8-9):750–760. (cité p. 42)

TROUVÉ, A. et YOUNES, L. (2000). « Diffeomorphic Matching Problems in One Dimension: Designing and Minimizing Matching Functionals ». Dans VERNON, D., éditeur, *Proceedings of the Sixth European Conference on Computer Vision (ECCV'00)*, volume 1842 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 573–587, Dublin (Ireland). Springer. (cité p. 138)

TRUYEN, L., VAN WAESBERGHE, J. H. T. M., VAN WALDERVEEN, M. A. A., VAN OOSTEN, B. W., POLMAN, C. H., HOMMES, O. R., ADÈR, H. J. A., et BARKHOF, F. (1996). « Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis ». *Neurology*, 47:1469–1476. (cité p. 42)

UDUPA, J. K., WEI, L., SAMARASEKERA, S., MIKI, Y., VAN BUCHEM, M. A., et GROSSMAN, R. I. (1997). « Multiple Sclerosis Lesion Quantification Using Fuzzy-Connectedness Principles ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16(5):598–609. (cité p. 48)

UHLENBROCK, D. et SEHLEN, S. (1989). « The value of T1-weighted images in the differenciation between MS, white matter lesions, and subcortical arteriosclerotic encephalopathy (SAE) ». *Neuroriadology*, 31:203–212. (cité p. 42)

UNSER, M. (1999). « Splines: a perfect fit for signal and image processing ». *IEEE Signal Processing Magazine*, 16(6):22 – 38. (cité p. 303)

van den ELSEN, P. A., POL, E. J. D., et VIERGEVER, M. A. (1993). « Medical Image Matching - A Review with Classification ». *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 12(4):26–39. (cité p. 59, 62)

VAN LEEMPUT, K., MAES, F., VANDERMEULEN, D., COLCHESTER, A. C. F., et SUETENS, P. (2001). « Automated Segmentation of Multiple Sclerosis Lesions by Model Outlier Detection ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(8):677–688. (cité p. 48, 238)

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. (cité p. 78)

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. (cité p. 80, 251)

Van Waesberghe, J. H. T. M., Castelijns, J. A., Scheltens, P., Truyen, L., Lycklama à Nijeholt, G. J., Hoogenraad, F. G., Polman, C. H., Valk, J., et Barkhof, F. (1997). « Comparison of four potential MR parameters for severe tissue destruction in multiple sclerosis lesions ». *Magnetic Resonance Imaging*, 15(2):155–162. (cité p. 42)

Van Walderveen, M. A., Truyen, L., van Oosten, B. W., Castelijns, J. A., Lycklama a Nijeholt, G. J. amd van Waesberghe, J. H., Polman, C., et Barkhof, F. (1999). « Development of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance images in multiple sclerosis: relation to inflammatory activity. ». *Arch Neurol*, 56(3):345–351. (cité p. 42)

Van Walderveen, M. A. A., Barkhof, F., Hommes, O. R., Polman, C. H., Tobi, H., Frequin, S. T. F. M., et Valk, J. (1995). « Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images ». *Neurology*, 45:1684–1690. (cité p. 42)

Vandermeulen, D., Maes, F., et van Leemput K. (2000). « *Quantitative MR imaging* », Chapitre Recent advances in diagnostic neuroradiology, pages 47–64. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, demaerel ph., ed. edition. (cité p. 47)

Vial, R. (1995). *La chronologie de l'histoire de la médecine*. Éditions Jean-Paul Gisserot, Paris. (cité p. 259)

Vincken, K. (1995). « *Probabilistic Multiscale Image Segmentation by the Hyperstack* ». Thèse de doctorat, University of Utrecht. (cité p. 79)

Wallace, C. J., Seland, P., et Chen Fong, T. (1992). « Multiple Sclerosis: The Impact of MR Imaging ». *AJR*, 158(4):849–857. (cité p. 42)

Wang, L., Lai, H.-M., Berker, G. J., Miller, D. H., et Tofts, P. S. (1998). « Correction for Variations in MRI Scanner Sensitivity In Brain Studies with Histogram Matching ». *Mag. Reson. Med.*, 39:322–327. (cité p. 81)

Warfield, S., Dengler, J., Zaers, J., Guttmann, C. R. G., Gil, W., Ettinger, J., Hiller, J., et Kikinis, R. (1995). « Automatic identification of Grey Matter Structures from MRI to Improve the Segmentation of White Matter Lesions ». *Journal of Image Guided Surgery*, 1(6):326–338. (cité p. 238, 251)

Warfield, S. K., Westin, C.-F., Guttmann, C. R. G., Albert, M., Jolesz, F. A., et Kikinis, R. (1999). « Fractional Segmentation of White Matter ». Dans *Second International Conference on Medical Image Computing And Computer-Assisted Intervention (MICCAI'99)*, volume 1679 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 19–22, Cambridge (UK). (cité p. 238)

Wells, W. M., Grimson, W. E. L., Kikinis, R., et Jolesz, F. A. (1996). « Adaptive Segmentation of MRI Data ». *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 15(4):429–442. (cité p. 48, 78)

Welti, D., Gerig, G., Radü, E.-W., Kappos, L., et Székely, G. (2001). « Spatio-temporal Segmentation of Active Multiple Sclerosis Lesions in Serial MRI Data ». Dans Insana, M. et Leahy, R., éditeurs, *17th International Conference on Information Processing in Medical Imaging (IPMI'01)*, volume 2082 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 438–445, Davis, CA, USA. Springer. (cité p. 50, 143, 151)

Whitaker, R. T. (2000). « A Level-Set Approach to Image Blending ». *IEEE Trans. on Image Processing*, 9(11):1849 – 1861. (cité p. 300, 304)

WINER, B. J., BROWN, D. R., et MICHELS, K. M. (1991). *Statistical Principles in Experimental Design*. McGraw Hill, New York, 3rd edition. (cité p. 155)

WOLBERG, G. (1998). « Image morphing: a survey ». *The Visual Computer*, 14(8/9):360 – 371. (cité p. 300)

WORSLEY, K. J. (1994). « Local Maxima and the Expected Euler Characteristic of Excursion Sets of χ^2, F and t fields ». *Advances in Applied Probability*, 26:13–42. (cité p. 158, 159)

WORSLEY, K. J., ANDERMANN, M., KOULIS, T., MACDONALD, D., et EVANS, A. C. (1999). « Detecting Changes in Nonisotropic Images ». *Human Brain Mapping*, 8:98–101. (cité p. 159)

WORTH, A. J., MAKRIS, N., CAVINESS, V. S., et KENNEDY, D. N. (1997). « Neuroanatomical segmentation in MRI: technological objectives ». *International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence*, 11(8):1161–1187. (cité p. 76)

ZHANG, Z. (1993). « Le problème de la mise en correspondance : l'état de l'art ». Rapport de recherche 2146, INRIA. (cité p. 59)

ZHANG, Z. (1994). « Iterative Point Matching for Registration of Free-Form Curves and Surfaces ». *International Journal of Computer Vision*, 13(2):119–152. (cité p. 64)

ZIJDENBOS, A., FORGHANI, R., et EVANS, A. (1998). « Automatic Quantification of MS Lesions in 3D MRI Brain Data Sets: Validation of INSECT ». Dans WELLS, W. M., COLCHESTER, A. C. F., et DELP, S., éditeurs, *the First International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, MICCAI'98*, volume 1496 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 439–448, Boston, USA. (cité p. 48)

Résumé

L'étude des processus évoluant au cours du temps, comme les lésions de sclérose en plaques, peut dans certains cas être une aide considérable au diagnostic. Elle peut aussi servir au suivi d'un patient pour surveiller l'évolution de sa pathologie ou pour étudier les effets d'un nouveau traitement. Notre travail a tout d'abord consisté à choisir et à appliquer des prétraitements sur des séries d'images issues de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de patients atteints de sclérose en plaques ; ceci est nécessaire lorsqu'on veut mener une analyse temporelle automatique. Nous avons ensuite pu développer des méthodes de détection et de quantification des zones évolutives dans des ces images. Une première étude repose sur la comparaison de deux images en utilisant un champ de déplacements apparents d'une image vers l'autre. Ce champ de vecteurs peut être analysé par le biais d'opérateurs différentiels tels que le jacobien. Il est également possible d'extraire une segmentation des régions évolutives en 3D+t avec une telle analyse. Avec cette approche, on suppose que chaque point a une intensité fixe, et qu'il a un mouvement apparent. Une seconde étude consiste à mener une analyse statistique rétrospective sur une série complète d'images (typiquement plus de dix), en s'appuyant sur un modèle paramétrique de zone évolutive. Dans notre cas, les points dont la variation temporelle de l'intensité est significativement due à une lésion sont détectés. Les méthodes statistiques utilisées permettent de prendre en compte la cohérence spatiale des images. Pour cette seconde approche, on suppose que chaque point est immobile et que son intensité varie au cours du temps. Ces travaux ont été réalisés avec plusieurs partenaires cliniques afin de mener une étude expérimentale de nos algorithmes sous le contrôle d'experts médicaux, mais aussi d'entamer un travail de validation clinique.

Mots clés: analyse temporelle d'images, images médicales tridimensionnelles, imagerie par résonance magnétique (IRM), sclérose en plaques (SEP), champs de vecteurs, opérateurs différentiels, inférence statistique.

Abstract

The study of evolving processes over time, for instance multiple sclerosis lesions, is often considerably helpful in diagnosis. It can either be used for patient follow-up to watch over the pathology evolution or to study the effect of a new drug. Our work has first dealt with choosing and applying preprocessings on time series of images acquired with magnetic resonance imaging techniques (MRI) of multiple sclerosis patients ; this is necessary when one wants to conduct an automatic temporal analysis. Then we have been able to develop methods of detection and quantification of evolving areas in these images. A first study is based on the comparison between two images using an apparent displacement field from one image to another. This vector field can be analysed with differential operators such as the Jacobian. It is also possible to extract a segmentation of evolving areas in 3D+t with such an analysis. With this approach, each point is supposed to have a given intensity, and to have an apparent move. A second study consists in achieving a retrospective statistical analysis on a whole image series (typically more than ten), based on a parametrical model of evolving area. In our case, we detect the points with an intensity variation over time that is significantly due to a lesion. The statistical methods we use make it possible to take into account the spatial cohenrence of images. For this second approach, each point is supposed to be fixed with a changing intensity over time. This work has been achieved with several clinical partners to carry out an experimental study of our algorithms under the control of medical experts, but also to set up a clinical validation step.

KeyWords: time analysis of images, 3D medical images, magnetic resonance imaging (MRI), multiple sclerosis (MS), vector field, differential operators, statistical inference.